

**JÚNEA PINTO FONTES**

**NANOCIÊNCIA, NANOTECNOLOGIA E O ENSINO DE GRADUAÇÃO EM  
MEDICINA NO BRASIL: CENÁRIO ATUAL**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, para obtenção do título de *Magister Scientiae*.

Orientador: Rodrigo Siqueira Batista

Coorientadores: Andréia Patricia Gomes  
Pollyanna Álvaro F. Spósito

**VIÇOSA – MINAS GERAIS  
2019**

**Ficha catalográfica preparada pela Biblioteca Central da Universidade  
Federal de Viçosa - Câmpus Viçosa**

T

F683n  
2019  
Fontes, Júnea Pinto, 1972-  
Nanociência, nanotecnologia e o ensino de graduação em  
medicina no Brasil : cenário atual / Júnea Pinto Fontes. – Viçosa,  
MG, 2019.  
132 f. : il. ; 29 cm.

Inclui anexos.

Inclui apêndices.

Orientador: Rodrigo Siqueira Batista.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Viçosa.

Inclui bibliografia.

1. Educação médica. 2. Nanotecnologia. 3. Nanociência.  
4. Nanomedicina. 5. Parasitologia. I. Universidade Federal de  
Viçosa. Departamento de Medicina e Enfermagem. Programa de  
Pós-Graduação em Ciências da Saúde. II. Título.


CDD 22. ed. 610.7

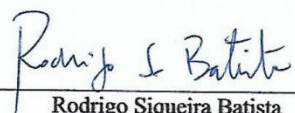
**JÚNEA PINTO FONTES**

**NANOCIÊNCIA, NANOTECNOLOGIA E O ENSINO DE GRADUAÇÃO EM  
MEDICINA NO BRASIL: CENÁRIO ATUAL**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, para obtenção do título de *Magister Scientiae*.

APROVADA: 12 de junho de 2019.

  
\_\_\_\_\_  
Júnea Pinto Fontes  
Autora

  
\_\_\_\_\_  
Rodrigo Siqueira Batista  
Orientador

**As minhas filhas, Bárbara e Ana Carolina,  
razão e inspiração da minha vida!**

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente, gostaria de agradecer a amiga e profa. Dra. Emília Pio Silva – uma nova *grande* amiga – que apesar do nosso pouco tempo de convivência, compartilhou momentos pessoais difíceis que poderiam ter me levado a desistir, mas que com sua generosidade me ajudou e apoiou, para que eu conseguisse finalizar esta dissertação.

Ao professor Dr. Rodrigo Siqueira-Batista por me orientar e guiar nas etapas desta dissertação, de forma tão generosa, paciente e com admirável competência, tornando-se uma fonte de inspiração de ensinamentos.

Às professoras Dra. Pollyanna Álvaro Ferreira Spósito e Dra. Vanessa Carla Furtado Mosqueira pelos ajustes feitos, de modo preciso e dedicado quanto à exposição clara do pensamento nos textos desta dissertação.

Aos professores membros da banca – Prof. Dr. Rodrigo, Profa. Dra. Andreia e Profa. Dra. Renata – por terem aceitado, muito gentilmente, o convite para apreciar o presente trabalho.

A meu pai (in memoriam), exemplo de retidão, honestidade e dedicação, que procuro transmitir em tudo que eu faço.

A minha família, meus irmãos Leonardo e Luiz Henrique, cunhadas Alessandra e Elisângela, sobrinhos Joana, Mateus, Henrique e Rafael, e em especial à minha mãe Nilza e minhas filhas Bárbara e Ana Carolina, pela compreensão das minhas ausências, e por sempre respeitarem e estimularem o meu trabalho. Obrigada por estarem sempre ao meu lado!

Aos velhos e novos amigos que sempre torceram e acreditaram em mim – mesmo que alguns fisicamente distantes – sempre enviaram vibrações positivas, que me impulsionaram e me fizeram enfrentar os desafios pessoais que permearam esta minha etapa: Maxwell, Cris, Jocimar, Franceli, Ana Laura, Beatriz, Eveline, Alessandra Spezialli.

Certamente esses parágrafos são poucos para expressar meus agradecimentos a todas as pessoas que fizeram parte dessa importante fase da minha vida. A objetividade nas palavras contrasta com a extensão da minha gratidão e felicidade.

## RESUMO

FONTES, Júnea Pinto, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, junho de 2019. **Nanociência, Nanotecnologia e o ensino de graduação em medicina no Brasil: Cenário Atual.** Orientador: Rodrigo Batista Siqueira. Coorientadores: Andréia Patricia Gomes e Pollyanna Álvaro Ferreira Spósito

A nanociência e nanotecnologia (N&N) tem sido explorada em diversos setores como agricultura, energia e preservação ambiental. Recentemente têm sido abordadas na medicina, sendo denominada de nanomedicina. No Brasil, a aplicação dessa ciência obteve grande evolução, destacando-se o setor de materiais eletrônicos, de comunicação e recentemente na área da saúde. Nessa última, especificamente na medicina, o desenvolvimento de produtos e terapêuticas têm ocorrido de forma acelerado e com metas ambiciosas. Porém, enfrenta grandes desafios como a necessidade de estudos toxicológicos, pré-clínicos e clínicos para avaliar os seus riscos, regulamentações e estruturação da forma de transmissão e ensino deste conhecimento. O investimento no campo educacional na área da saúde, especificamente a medicina, é importante para permitir a capacitação técnica e ética do profissional, sendo o eixo central desta pesquisa. De forma complementar esta pesquisa abordou as atuais contribuições da N&N nas doenças parasitárias consideradas negligenciadas, por envolver uma área de interesse da pesquisadora, e com o objetivo de melhor compreensão da temática. Os três produtos gerados desta pesquisa foram: *Produto 1*: Artigo de revisão sistemática pelo método PRISMA, nas bases PubMed e SciELO, com intervalo temporal de 20 de dezembro de 2009 a 20 de dezembro de 2018, com o objetivo de analisar o estado da arte das publicações brasileiras e internacionais direcionadas à N&N e o ensino na medicina. Verificou-se que literatura é escassa sobre esta temática. *Produto 2*: Artigo original com o objetivo de investigar o cenário brasileiro atual sobre a abordagem da N&N na graduação em medicina, embasar os debates dirigidos à esta abordagem e delinear pontos de vista dos educadores sobre a importância e necessidade da abordagem dessas temáticas. Evidenciou que a abordagem da N&N nos cursos de graduação em medicina no Brasil ainda é incipiente e pouca debatida, e ocorre preferencialmente dentro das disciplinas básicas do currículo médico. *Produto 3*: Capítulo “Nanotecnologia e a abordagem das Doenças Parasitárias” no livro Tratado de Parasitologia, que investigou as contribuições da N&N nas doenças parasitárias, desvelando o potencial e promessas dessa tecnologia no controle e na erradicação dessas moléstias. Essas são promissoras, porém a literatura ainda é escassa e com poucos estudos na fase clínica de

pesquisa. Os dados obtidos nessa pesquisa, evidenciaram que aplicação da N&N na área da saúde e no ensino da medicina ainda se mostra em fases iniciais, não acompanhando o ritmo acelerado do desenvolvimento desse campo. Num futuro breve não haverá como dissociar a prática médica do conhecimento e produtos da N&N. Investimentos em pesquisas qualitativas e quantitativas são necessários para identificação das barreiras existentes para o ensino da temática no campo da medicina.

Palavras chaves: Nanotecnologia. Nanociência. Nanomedicina. Educação médica. Parasitoses.

## ABSTRACT

FONTES, Júnea Pinto, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, June, 2019. **Nanoscience, Nanotechnology and undergraduate medical education in Brazil: Current Scenario.** Advisor: Rodrigo Batista Siqueira. Co-advisors: Andréia Patricia Gomes and Pollyanna Álvaro Ferreira Spósito.

N & N has been explored in several sectors such as agriculture, energy and environmental preservation. Recently it has been approached in medicine by the name of nanomedicine. In Brazil, the application of this science had a great evolution, standing out the electronic materials and communication sector, as well as the health area. Major challenges are still faced in healthcare, such as the need for toxicological, preclinical, and clinical studies to assess their risks, regulations, and transmission, and to teach this knowledge. Investment in the educational field is important to enable professional technical and ethical training, setting the central axis of this search. Complementarily, this research addressed the current contributions of N&N in parasitic diseases considered neglected for involving a researcher area of interest, and for better understanding of the theme. The three products generated from this survey were: *Product 1*: Systematic review article by the PRISMA method in the PubMed and SciELO databases, time range from December 20, 2009 to December 20, 2018, aiming to analyze the state of the art of Brazilian and international publications directed to N&N and medical education. It was found that literature is scarce on this theme. *Product 2*: Original article with the objective of investigating the current Brazilian scenario about the approach of N&N in undergraduate medicine, basing the debates directed to this issue and delineating educators' views on the importance and necessity of covering these themes. It showed that the approach of N&N in undergraduate medical courses in Brazil is still incipient, little debated and occurs preferentially within the basic disciplines of the medical curriculum. *Product 3*: Chapter "Nanotechnology and the Parasitic Disease Approach" in the Parasitology Treatise, investigated N&N's contributions to parasitic diseases, unveiling the potential and promise of this technology in controlling and eradicating these diseases. They are promising, but the literature is still scarce and with few studies in the clinical phase of research. The data obtained in this research showed that the application of N&N in health and medical education is still in its early stages, not keeping pace with the rapid pace of development in this field. In a near future, there will be no way to dissociate medical practice from N&N knowledge and products. Investments in qualitative and quantitative research are needed to identify existing barriers for teaching the subject in the medical field.

Keywords: Nanotechnology. Nanoscience. Nanomedicine. Medical education. Parasites.

## LISTA DE ABREVIATURAS

AFM = Atomic Force Microscopy

AIDS = Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

CAA = Células Apresentadoras de Antígenos

CABNN = Centro Argentina-Brasil de Nanociência e Nanotecnologia

CAPES = Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior

CLN = Carreador Lipídico Nanoestruturado

DEC = Dietilcarbamazina

Decs = Descritores controlados contidos nos Descritores em Ciência da Saúde

DOPS = Doenças que Afetam Principalmente Países em Desenvolvimento

FL = Filariose Linfática

FMP-1 = Vacina Anti-Invasão

IAFL = Imunocromatografia de Fluxo Lateral

IFN-G = Interferona-Gama

IVM = Ivermectina

ME = Microemulsões

MFS = Microfilárias

NanoDDS = sistema de veiculação de fármacos com tamanho compreendido entre 1 e 1000 nm

N&N = Nanociência e a Nanotecnologia

NE = Nanoemulsões

NLS = Nanopartículas Lipídicas Sólidas

No = Óxido Nítrico

NOP = Nanofibra de Óxido

NPAG = Nanopartículas de Prata

NPAU = Nanopartículas de Ouro

NPCS = Nanopartículas de Quitosana

NTD = Doenças Tropicais Negligenciadas

OMS = Organização Mundial da Saúde

PAA = Poliamidoaminas

PAMAM = Dendrímeros de Poli(Amidoamina)

PEG = Polietilenoglicol

PLGA = Polilático Co-Glicólico

PMMA = Ácido Polimetacrílico Modificado  
PRISMA = Principais Itens Para Relatar Revisões Sistemáticas e Meta-Análises  
PubMed = National Library Of Medicine  
PZQ = Praziquantel  
QUORUM = Qualidade Dos Relatos De Meta-Análises  
SCIELO = Scientific Eletronic Library Online  
SDZ = Sulfadiazina  
SEDDS = Self-Emulsifying Drug Delivery Systems  
SEDDS = Sistemas de Liberação de Fármacos Autoemulsionáveis  
SMEDDS = Sistemas Automicroemulsionáveis  
SNEDDS = Sistemas Autonanoemulsionáveis  
TETRA = Tetraciclina  
TNF-A = Fator-Alfa de Necrose Tumoral  
TORCH = Toxoplasmose, Rubéola, Citomegalovírus, Sífilis e Infecção Pelo Vírus da Herpes Simplex  
TS = Triclosana  
AACF = Associação Americana de Faculdades de Farmácia  
CEDEFOP = Desenvolvimento da Formação Profissional  
TCLE = Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

## LISTA DE FIGURAS

### ARTIGO DE REVISÃO

<b>Figura 1.</b> Fluxograma de Seleção do estudo.....	28
---	----

### CAPÍTULO

<b>Figura 16.1</b> Desenho esquemático dos sistemas nanoestruturados: lipossoma (A); nanopartícula lipídica sólida (B); carreador lipídico nanoestruturado (C); nanoemulsão (D); nanocápsula (E) e nanoesfera (F). Adaptada de Schaffazick; Guterres, 2003; Wang <i>et al.</i> , 2014; Pohlmann <i>et al.</i> , 2015.....	62
---	----

<b>Figura 16.2</b> Diagrama esquemático que mostra os caminhos endocíticos potenciais para as nanopartículas entrarem nos macrófagos infectados.....	76
--	----

<b>Figura 16.3</b> Representação esquemática das possibilidades de aplicação específica de fármacos contra o <i>Trypanosoma cruzi</i> usando nanocarreadores, em diferentes fases da infecção.....	79
--	----

## LISTA DE QUADROS

### ARTIGO DE REVISÃO

Quadro 1 - Abordagem da nanotecnologia no ensino médico (graduação/pós graduação).....32

Quadro 2 - Abordagem da nanotecnologia/nanomedicina em medicina ou em outros cursos (graduação/ pós graduação/ pesquisa).....33

### CAPÍTULO

**Quadro 16.1** Sistemas nanocarreadores para o tratamento experimental da malária, conforme o tipo de vetor.....73

**Quadro 16.2** Sistemas nanocarreadores estudados no tratamento experimental da leishmaniose.....77

**Quadro 16.3** Sistemas nanocarreadores contendo fármacos anti- *T. cruzi* estudados conforme o tipo de vetor.....81

**Quadro 16.4** Inseticidas “verdes” associados a nanopartículas de prata.....86

## LISTA DE TABELAS

### ARTIGO ORIGINAL

Tabela 1 - Caracterização da amostra.....	47
Tabela 2 - Comparação entre os grupos A e N.....	48
Tabela 3 - Forma de Abordagem da N&N nos currículos médicos .....	51
Tabela 4 - Tópicos ou temas de N&N que são abordados ou deveriam ser abordados nos currículos médicos.....	52

## APRESENTAÇÃO

A presente dissertação foi elaborada de acordo com as normas estabelecidas pela Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação da Universidade Federal de Viçosa – UFV. O corpo do trabalho compreende introdução, objetivos geral e específicos, dois artigos científicos, um capítulo “Nanotecnologia e a Abordagem nas Doenças Parasitárias” (aceito para publicação no livro Tratado de Parasitologia), e conclusão. Os artigos intitulados “**The Physician Training and the Challenges of Nanotechnology Teaching**” e “**Nanociência, Nanotecnologia e o ensino de graduação em Medicina no Brasil: cenário atual**” foram formatados de acordo com as normas das revistas as quais foram submetidos.

## SUMÁRIO

<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>15</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>19</b>
<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>22</b>
<i>Objetivo Geral .....</i>	<i>22</i>
<i>Objetivos Específicos.....</i>	<i>22</i>
<b>PRODUTOS FINAIS .....</b>	<b>23</b>
<b>ARTIGO DE REVISÃO .....</b>	<b>23</b>
<b>A FORMAÇÃO DO MÉDICO E OS DESAFIOS DO ENSINO DA NANOTECNOLOGIA.....</b>	<b>23</b>
<b>ARTIGO ORIGINAL .....</b>	<b>42</b>
<b>NANOCIÊNCIA, NANOTECNOLOGIA E O ENSINO DE MEDICINA NO BRASIL: CENÁRIO ATUAL.....</b>	<b>42</b>
<b>CAPÍTULO - NANOTECNOLOGIA E A ABORDAGEM DAS DOENÇAS PARASITÁRIAS .....</b>	<b>58</b>
<i>Nanotecnologia: conceitos .....</i>	<i>59</i>
<i>Nanotecnologia e o diagnóstico das parasitoses.....</i>	<i>66</i>
<i>Nanotecnologia e o tratamento das moléstias parasitárias.....</i>	<i>71</i>
<i>Nanotecnologia e prevenção de enfermidades parasitárias.....</i>	<i>85</i>
<i>Considerações finais.....</i>	<i>89</i>
<i>Referências bibliográficas .....</i>	<i>90</i>
<b>CONCLUSÕES .....</b>	<b>102</b>
<b>APÊNDICE A – Artigo de Revisão na Língua Inglesa.....</b>	<b>103</b>
<b>APÊNDICE B - Questionário .....</b>	<b>124</b>
<b>ANEXO A - Parecer do CEP.....</b>	<b>127</b>
<b>ANEXO B - Comprovante de aceite do capítulo.....</b>	<b>131</b>
<b>ANEXO C - Comprovante de submissão do artigo de revisão .....</b>	<b>132</b>

## INTRODUÇÃO

A palestra visionária “*Há muito espaço lá embaixo*”, proferida pelo cientista Richard Feynman em 1959, inspirou e instigou o estudo da miniaturização em escala atômica, incentivando a construção de um novo campo de pesquisa – a Nanociência e Nanotecnologia (N&N) (BLANCO BEA *et al.*, 2011; FEYNMAN, 2002).

A nanociência é o estudo dos fenômenos e dos materiais criados pela nanotecnologia, que pode ser compreendida como a preparação de compostos dentro da escala manométrica (um nanômetro é  $\sim 1-100$  nm, ou seja,  $10^{-9}$  m), construindo novos materiais com novas propriedades inerentes a sua dimensão. (ALENCAR, 2008; BLANCO BEA *et al.*, 2011; SIQUEIRA-BATISTA *et al.*, 2010; SWEENEY; SEAL 2003; SWEENEY, 2015; VIDAL CORREA, 2016).

Ao manipular materiais em nível nanométrico – o que caracteriza os nanomateriais – as propriedades são modificadas, tornando-os muito diferentes da sua ‘versão’ original do produto. A explicação para esta mudança, baseia-se (i) nas modificações no comportamento físico-químico, com aumento drástico da relação superfície-volume de materiais e dispositivos; e (ii) no aprimoramento das reações químicas, propriedades catalíticas e mecânicas (BAYFORD *et al.*, 2017; SWEENEY, 2015). Este potencial de alteração das propriedades da matéria sugere que as aplicações e os produtos *nano* são quase que ilimitados (POZAS, 2016).

A N&N é um novo campo de pesquisa, com ritmo acelerado de desenvolvimento e com grande investimento nos setores da agricultura, energia e preservação ambiental. Recentemente, destaca-se a sua aplicação na área da medicina – a nanomedicina (DIMER *et al.*, 2013; KIM; RUTKA; CHAN, 2010).

As aplicações na nanomedicina são infinitas, com grandes promessas nas áreas da odontologia, farmácia e de várias especialidades médicas, (HERMES; BASTOS, 2014). Na odontologia, o conhecimento da etiologia e da patogênese da maioria das doenças dentárias está sendo modificado. Novas técnicas estão fornecendo uma visão molecular detalhada da interação entre as bactérias com a célula hospedeira, impactando em novas estratégias de diagnóstico e tratamento extensivos a área médica (FORD *et al.*, 2008). Ademais, os avanços na área de restauração – com as pesquisas de nanomateriais como resinas/porcelanas compostas – é promissora (LACOPINO, 2007; MAMAN, 2018).

No setor farmacêutico, vários materiais como o ouro, ferro, prata, dióxido de titânio, sílica, carbono entre outros, estão sendo utilizados para fabricar nanomateriais ou

nanopartículas. Essas podem ser utilizadas para carrear o fármaco até o local de destino específico (sítio ativo, receptor), otimizando a quantidade e proporcionando uma ação terapêutica com o máximo de segurança. Os principais nanocarreadores utilizados são: lipossomas, polímeros, nanopartículas lipídicas e micelas (DIMER *et al.*, 2013; GORDON *et al.*, 2007)

Na medicina, áreas como a oncologia revelam-se como o principal alvo de estudos na nanomedicina, seguido pelas aplicações direcionadas ao sistema nervoso central, cardiovascular e do vírus da imunodeficiência humana (HIV), (HAWTHORNE; BERNUCI, 2015). Na área da oncologia – vários progressos têm sido alcançados – com pesquisas dirigidas ao tratamento do glioblastoma com o uso de nanopartículas para entrega de medicamentos antitumorais ou materiais genéticos diretamente às células malignas (JÁTIVA; CENÃ, 2017). A criação – junto com a microengenharia – de sistemas computacionais que simulam o ambiente tumoral, tem permitido a reprodução e quantificação das respostas tumorais permitindo o exame sem precedentes do câncer e da metástase (AHN *et al.*, 2017).

Na área das parasitoses, especificamente das doenças parasitárias, conhecidas como as doenças negligenciadas, a N&N pode emergir como alternativa para o tratamento – que tem sido realizado através de fármacos desenvolvidos há várias décadas – oferecendo inovações que diminuam a toxicidade, aumentem a eficácia e prolonguem o efeito do tratamento com dosagens reduzidas (MYRRENA, 2017).

A N&N é uma área emergente com potencial para revolucionar a saúde individual e coletiva (PAUTLER & BRENNER, 2010). Segundo Valadares, Chaves e Alves (2005, p. 51-52):

Estamos no limiar de uma verdadeira revolução tecnológica, cuja evolução deverá abranger décadas, com um impacto que provavelmente deverá superar o de todas as revoluções técnicas do passado. Dela resultarão materiais inéditos, grandes avanços na medicina e na farmacologia, métodos muito mais eficientes para a indústria química e petroquímica, computadores com um grau de sofisticação e complexidade sem precedentes – provavelmente baseados em outros princípios físicos –, maior eficiência no uso de energia, grandes inovações na área do meio ambiente e vários outros avanços que podemos apenas vislumbrar. (VALADARES, CHAVES e ALVES, 2005, p. 51-52).

O impacto e potencial da N&N são inquestionáveis, e apesar de considerada uma área promissora, ainda apresenta grandes desafios na área da saúde, como (i) a necessidade de estudos toxicológicos, pré-clínicos e clínicos para avaliar os seus riscos (ii) regulamentações e (iii) a transmissão e ensino deste conhecimento (BAYFORD *et al.*, 2017; CANCINO; MARANGONI; ZUCOLOTTO, 2014).

Atualmente, as pesquisas na área de N&N constituem uma tendência mundial, mas a sua abordagem no campo educacional - especificamente na graduação em medicina - ainda é incipiente (CARVALHO; FREITAS; SANTOS, 2015; VEN; SHANN; SRIDHAR, 2015).

A inserção desta temática possibilitará o domínio e o uso seguro dos nanomateriais pela comunidade médica, responsável pela sua prescrição e utilização. O investimento no campo educacional é importante para permitir a capacitação técnica e ética, (FERREIRA *et al.*, 2017; FORD *et al.*, 2008; SWEENEY, 2015; SIQUEIRA-BATISTA *et al.*, 2010; MOORE, 2008), e o foco deve ser dado à formação dos futuros profissionais (CARVALHO; FREITAS; SANTOS, 2015; MOORE, 2008; SWEENEY, 2015; VEN; SHANN; SRIDHAR, 2015).

Reestruturações curriculares devem ser consideradas e os desafios atinentes a esta prática identificados e enfrentados. O processo de adaptação aos avanços contínuos no conhecimento científico é uma tarefa importante e muitas vezes altamente desafiadora. Destaca-se que as adaptações dos currículos devem observar além do conteúdo, a metodologia e a tecnologia de informação utilizada, para estimular o interesse e maior aproveitamento dos discentes (FORD *et al.*, 2008; SHARON, 2012).

Os dados descritos ressaltam a relevância do tema, o qual se justifica pela importância da educação no empoderamento das pessoas, e da responsabilidade das instituições de ensino superior na formação atualizada dos futuros profissionais. O tema específico da nanotecnologia é justificado pela sua gama de aplicações revolucionárias que impactam e impactarão na saúde. A escassez de estudos sobre esta temática na formação dos profissionais médicos, reforça a importância desta pesquisa. A hipótese é que a educação superior brasileira – no campo da medicina – não tem acompanhado o ritmo acelerado do desenvolvimento da nanociência/nanotecnologia.

Diante do exposto, surgiram as perguntas norteadoras dessa dissertação: A nanociência e a nanotecnologia têm sido incluídas/discutidas nos currículos dos cursos de graduação em medicina, das instituições públicas e particulares, no Brasil? Qual a percepção dos coordenadores destes cursos a respeito da importância e necessidade da abordagem da N&N nos currículos de graduação em medicina?

Acredita-se que esta pesquisa possa (i) informar sobre as atuais contribuições da N&N nas doenças parasitárias (ii) contribuir para os debates dirigidos à abordagem da N&N nos cursos de graduação em medicina no Brasil, identificando defasagens e abordagens que poderão ser utilizadas como modelo para adaptações curriculares. Além de delinear pontos de vista dos educadores sobre a importância e necessidade de abordagem dessas temáticas, e trazer à tona

elementos que sinalizem para a reflexão acerca das práticas no tocante ao fenômeno a ser desvelado, podendo suscitar a busca de possíveis estratégias para adequação dos currículos dos cursos de medicina.

De forma complementar esta pesquisa abordou as atuais contribuições da N&N nas doenças negligenciadas – no produto três desta dissertação – por envolver uma área de interesse da pesquisadora, e com o objetivo de melhor compreensão da temática.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABDI- AGÊNCIA BRASILEIRA DE DESENVOLVIMENTO INDUSTRIAL. **Panorama nanotecnologia**. Brasília 2013. Disponível em: <http://www.abdi.com.br/> Acesso em: 27 Mar. 2018.
- AHN, J.; SEI, Y. J.; JEON, N. L.; KIM, Y. Tumor Microenvironment on a Chip: The Progress and Future Perspective. **Bioengineering (Basel)**. v. 4, n.3, p. 1-17, 2017 doi: 10.3390/bioengineering4030064.
- ALENCAR, M. S. M. Modelo de prospecção de tecnologias portadoras de futuro aplicado a nanotecnologia. 2008. 193 f. Tese (Doutorado em Ciências) - Escola de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2008.
- BLANCO, B. E. A, D. *et al.* Nanomedicina: aspectos generales de un futuro promisorio. **Rev haban cienc méd**, v. 10, n. 3, 2011.
- BAYFORD *et al.*, Emerging applications of nanotechnology for diagnosis and therapy of disease: a review. **Physiol. Meas.** v.38 p.183–203, 2017. doi.org/10.1088/1361-6579/aa7182
- CANCINO, J.; MARANGONI, V.S.; ZUCOLOTTI, V. Nanotecnologia em medicina: aspectos fundamentais e principais preocupações. **Quím. Nova**, v. 37, n. 3, p. 521-526, 2014.
- CARVALHO, F.A.; FREITAS, T.; SANTOS, N.C. Taking nanomedicine teaching into practice with atomic force microscopy and force spectroscopy. **Adv Physiol Educ.** n.39, p.360-366, 2015.
- DIMER, F.A. *et al.* Impactos da Nanotecnologia na Saúde: produção de medicamentos. **Quím. Nova**. v.36, n.10, p. 1520-1526, 2013.
- FERREIRA, C.S. *et al.* Uso de nanobastões de ouro para o desenvolvimento de aulas práticas para o desenvolvimento de nanotecnologia. **Quím. Nova**, V.40, n. 5, p. 594-601, 2017.
- FEYNMAN, R.P. Há mais espaços lá embaixo: Um convite para penetrar em um novo campo da física. **SBPC/Labjor**, Brasil, 2002. Disponível em: <http://www.comciencia.br/dossies-1-72/reportagens/nanotecnologia/nano19.htm>. Acesso em: 10 ago. 2017.
- FORD *et al.* Adapting to changes in molecular biosciences and Technologies. **Eur J Dent Educ.** n.12 (suppl 1), p. 40-47, 2008.
- GORDON, A.T.; LUTZ, G.E.; BONINGER, M.L.; COOPER, R.A. Introduction to nanotechnology: potential applications in physical medicine and rehabilitation. **Am J Phys Med Rehabil**, v.86, n.3, p. 225-241, 2007.
- HAWTHORNE, G.H.; BERNUCI, M.P. Relação da nanotecnologia com as práticas médicas atuais e suas possíveis implicações futuras. **Saúde e Pesquisa**, v. 8, Edição Especial, p. 79-91, 2015.

HERMES, E.G.C.; BASTOS, P.R.H. O. Nanotecnologia: progresso científico, material, global e ético. **Pers.bioét**, v.18, n.2, p. 107-118, 2014.

JÁTIVA, P.; CENÃ, V. Use of nanoparticles for glioblastoma treatment: a new approach. **Nanomedicine(Lond)**. v.12, n.20, p.2533-2554, 2017. doi: 10.2217/nmm-2017-0223.

KIM, B.Y.; RUTKA J.T.; CHAN, W.C. Nanomedicine. **N Engl J Med.**, v. 363, p. 2434–2443, 2010.

LACOPINO, A.M. The Influence of “New Science” on Dental Education: Current concepts, Trends and Models of the future. **Journal of Dental Education**. v.71, n.4, p. 450-462, 2007.

MAMAN, P.; NAGPAL, M.; GILHOTRA, R.M.; AGGARWAL, G. Nano Era of Dentistry-AnUpdate. **Curr Drug Deliv**. v. 14, 2018. doi: 10.2174/1567201814666170825155201.

MYRRENA, I. **Tecnologias emergentes e problemas sociais no Brasil: o caso da nanotecnologia aplicada a doenças negligenciadas**. 2017. 157 f. Dissertação (Mestrado em Políticas Públicas) - Universidade Federal do Paraná, Setor de Ciências Sociais Aplicadas, Curitiba, Paraná, 2017.

MOORE, R Nanomedicine: rethinking medical training. **Med Device Technol**. v.19, n.1, p. 50-52-53, 2008.

PAUTLER, M.; BRENNER, S. Nanomedicine: promises and challenges for the future of public health. **Int J Nanomedicine**. n.5, p. 803–809, 2010.

POZAS, M. Á. Interdisciplina, aprendizaje y producción de conocimiento en el laboratorio: el caso de la nanotecnología. **Estud. sociol**, v. 34, n. 102, p. 665-681, 2016.

SIQUEIRA-BATISTA, R. *et al.* Nanociência e nanotecnologia como temáticas para discussão de ciência, tecnologia, sociedade e ambiente. **Ciênc. educ.**, v. 16, n. 2, p. 479-490, 2010.

SHARON, K. Forming interdisciplinary expertise: One organization’s journey on the road to translational nanomedicine. **Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol**. n.4, v.4, p. 366–377, 2012.

SWEENEY, A.E. Nanomedicine concepts in the general medical curriculum: initiating a discussion. **Int J Nanomedicine**. n.10, p.7319-7331, 2015.

SWEENEY, A.E.; SEAL S. The Promises and Perils of Nanoscience and Nanotechnology: Exploring Emerging Social and Ethical Issues. **Bulletin of Science, Technology & Society**, v. 23, n. 4, p. 236-245, 2003.

VALADARES, E. C.; CHAVES, A.; ALVES, E. G. **Aplicações da física quântica: do transistor à nanotecnologia**. São Paulo: Livraria da Física, 2005.

VEN, A.L.; SHANN, M.H.; SRIDHAR,S. Essential components of a successful doctoral program in nanomedicine. **Int J Nanomedicine**. n.10, p.23-30, 2015.

VIDAL CORREA, L.E. Análisis comparativo de la regulación en Nanotecnología en Estados Unidos y la Unión Europea. **Bol. Mex. Der. Comp.**, v. 49, n. 147, p. 277-301, 2016.

## OBJETIVOS

### Objetivo Geral

Investigar o cenário atual do ensino da nanociência e da nanotecnologia nos cursos de graduação em medicina no Brasil.

### Objetivos Específicos

- Realizar uma revisão sistemática sobre o estado da arte das publicações brasileiras e internacionais direcionadas à nanotecnologia e ao ensino da medicina.
- Conhecer a percepção dos coordenadores dos cursos de graduação em medicina do Brasil, sobre a abordagem da nanociência e da nanotecnologia na graduação.
- Descrever os conteúdos de nanociência e de nanotecnologia abordados – e os métodos de ensino-aprendizagem empregados – nos currículos dos cursos de graduação brasileiros em medicina.
- Abordar uma das formas de aplicações da nanociência e da nanotecnologia na medicina: diagnóstico, tratamento e prevenção das doenças parasitárias.

## PRODUTOS FINAIS

### ARTIGO DE REVISÃO

#### A FORMAÇÃO DO MÉDICO E OS DESAFIOS DO ENSINO DA NANOTECNOLOGIA

Júnea Fontes, Emília Pio, Rodrigo Siqueira-Batista

##### Resumo

**Introdução:** A uso da nanotecnologia tem aumentado significativamente em diversas áreas da ciência, com destaque na área da saúde. Seu domínio encontra obstáculos relacionados aos desafios metodológicos para a transmissão deste conhecimento na formação dos futuros profissionais médicos, que irão lidar com esta tecnologia.

**Objetivos:** Analisar o estado da arte das publicações brasileiras e internacionais direcionadas à nanotecnologia e ao ensino da medicina.

**Métodos:** Revisão sistemática pelo método PRISMA, nas as bases PubMed e SciELO no período entre 20/12/2009 a 20/12/2018. Foram utilizados os descritores: educação médica (medical education), nanotecnologia (nanotechnology), nanomedicina (nanomedicine), medicina (medicine).

**Resultados:** Foram identificados 25 artigos. Destes 11 apresentavam propostas de reforma do currículo ou experiências de inclusão curricular da nanotecnologia. Apenas três apresentavam propostas envolvendo especificamente a medicina, sendo uma no nível de pós-graduação e duas no nível de graduação. Uma destas propostas sugere o formato de abordagem através de disciplina específica ou módulos/curso, enquanto outr propõe a inserção de cinco conceitos relacionados a nanotecnologia dentro das disciplinas do currículo médico geral já existente.

**Conclusão:** Esta revisão evidenciou que a literatura sobre a temática é escassa, e esforços devem ser dirigidos para que surjam novos estudos que possibilitem a melhor delimitação dos desafios do ensino médico da nanotecnologia, e para que propostas e experiências sejam documentadas e compartilhadas.

**Key-words:** nanotechnology; medical education; nanomedicine; medicine; curricular unit

## INTRODUÇÃO

As *nano* – nanotecnologia e nanociência – têm sido consideradas campos de investigação dos mais promissores na atualidade. O prefixo “nano” origina-se do grego antigo e significa “anão” (CUNHA, 2010), e a escala nano refere-se à escala de átomos e moléculas, na ordem da bilionésima parte do metro-  $1\text{nm}=0,000000001\text{m}$ , ( $10^{-9}\text{m}$ ) (BLANCO BEA, 2011; SIQUEIRA-BATISTA, 2010; SWEENEY, 2015; VIDAL CORREA, 2016). Vislumbrada há quase 60 anos pelo genial cientista Feynman, na famosa palestra “*Há muito espaço lá embaixo*” no Instituto de Tecnologia da Califórnia, em 29 de dezembro de 1959, (BLANCO BEA, 2011; FEYNMAN, 2017), o termo “*nanotecnologia*” foi utilizado pela primeira vez pelo professor Norio Taniguchi, da Tokyo Science University, em 1974, durante a definição da tecnologia que usava uma escala de 1 nanômetro para a construção de materiais (HERMES; BASTOS, 2014). A “*nanociência*” se refere ao estudo (BLANCO BEA, 2011) e a nanotecnologia apresenta conceitos e definições variadas, porém convergentes. Segundo a The Royal Society/ The Royal Academy of Engineering (2004),

*“A nanotecnologia é um nome genérico que representa todas as tecnologias que envolvem o projeto, caracterização, produção e aplicação de estruturas, instrumentos e sistemas pelo controle de suas formas e tamanhos em escala nano.”* (The Royal Society/ The Royal Academy of Engineering, 2004,p.23).

Trata-se de uma área do conhecimento com marcante evolução nos últimos 25 anos, com ampla utilização na fabricação de materiais e aplicabilidade na microeletrônica, além do emprego em outros contextos, permitindo resultados inovadores em diversos campos do conhecimento (AHN et al., 2017; KLEIN C, COHEN-ELIAS D, SARUSI G., 2018; SWEENEY, 2015; WANG et al., 2018). Gradativamente convergiu com a biologia moderna e a medicina criando um novo domínio definido como *nanobiotecnologia*. O crescente interesse pelas aplicações médicas configurou aquilo que se convencionou chamar *nanomedicina* (MEETOO, 2009; SWEENEY, 2015).

A nanomedicina é um ramo de conhecimento da nanotecnologia, aplicado a medicina, incluindo a pesquisa de técnicas diagnósticas, de equipamentos, de fármacos e de outras modalidades terapêuticas. Baseia-se na teoria de que quando um material é manipulado em nível nanométrico, ele é tipicamente comparável em escala às estruturas biológicas (KIM; RUTKA; CHAN, 2010; LIU; MIYOSHI; NAKAMURA, 2007; MURDAY et al, 2009). Tanto as moléculas do sistema biológico interagem em celular, como os nanomateriais podem ser

projetados para modular ou alterar os processos biológicos celulares (BAYFORD et al., 2017; SWEENEY, 2015).

Metas ambiciosas têm sido traçadas pelos especialistas, que podem ser divididas em três áreas: (i) *medicina de regeneração*: associação da nanotecnologia a engenharia tecidual, que visa promover a regeneração e integridade dos tecidos do corpo (HERMES; BASTOS, 2014), e medicina personalizada, com o desenvolvimento de processos de inserção bem sucedida de células tronco no corpo humano – utilizando ferramentas genômicas e proteômicas – para o tratamento individualizado das doenças, baseados nas características únicas de cada pessoa, tais como a expressão de enzimas; (ii) *medicina de diagnóstico* que utiliza técnicas baseadas em magnetismo, ou através da construção de dispositivos eletrônicos – tais como os biossensores e genossensores para o diagnóstico de várias doenças – a teranóstica, que objetiva detectar e tratar a doença no momento da sua descoberta, utilizando o mesmo dispositivo de diagnóstico por imagem, para liberar o princípio ativo (CANCINO; MARANGONI; ZUCOLOTTI, 2014; LONDOÑO, 2015), e (iii) *nanomateriais* para terapia que busca desenvolver sistemas nano para entrega e distribuição de fármacos no organismo humano.

Deve ser destacado que, para muitos especialistas, já se esboça um cenário no qual – em um futuro breve – as maiores contribuições ao campo da saúde ocorrerão nesta área, com implicações salutares e de longo alcance, como o desenvolvimento de métodos de diagnósticos, novos e eficazes tratamentos, gerando um melhor cuidado às pessoas (ANDERSON; GIORDANO, 2013; CARVALHO; FREITAS; SANTOS, 2015; FERREIRA et al., 2017; QUINTILI, 2012; SIQUEIRA-BATISTA et al., 2014; VIDAL CORREA, 2016).

Um estudo desenvolvido pela Agência Brasileira de Desenvolvimento Industrial (2010) evidenciou que no Brasil, a aplicabilidade da nanotecnologia na saúde está em segundo lugar, atrás somente do setor de materiais eletrônicos e de comunicação. O país tem investido no grande potencial da nanociência e nanotecnologia (N&N) e, em decorrência disso, têm apoiado iniciativas nacionais para promoção dessa área, que poderão se traduzir em melhorias na qualidade de vida da população brasileira (ABDI, 2013).

Apesar dos atuais avanços no diagnóstico e no tratamento por meio de nanomateriais muito ainda deve ser investigado. A complexidade e a potencialidade da nanotecnologia – mormente em termos da nanomedicina – suscitam questões tecnológicas e ético-políticas, as quais geram a necessidade de debates envolvendo especialmente (i) o acesso às informações, (ii) os riscos/benefícios das manipulações em escala nanométrica e (iii) a transmissão e o ensino

deste conhecimento (BAYFORD et al., 2017; CANCINO; MARANGONI; ZUCOLOTTO, 2014).

Com efeito, a formação dos médicos generalistas e especialistas – que lidam ou lidarão com estes novos *produtos nano* (desenvolvidos e em desenvolvimento) – ganha incontornável relevância (FERREIRA et al., 2017; POZAS, 2016; CARVALHO; FREITAS; SANTOS, 2015; HERMES; BASTOS, 2014; SIQUEIRA-BATISTA et al., 2010). Nesse contexto, vários autores concordam com a importância e a necessidade de modificações dos currículos médicos, para que os conhecimentos de uma área científica tão promissora, sejam incorporados na formação dos profissionais da área da saúde (CARVALHO; FREITAS; SANTOS, 2015; MOORE, 2008; SWEENEY, 2015; VEM; SHANN; SRIDHAR; 2015). Destaca-se que os currículos devem ser revistos observando, não somente o que está sendo ensinado, mas, como está sendo ensinado (FORD et al, 2008; SLAVKIN, 2001). Os estudantes devem estar preparados para a constante mudança da sua prática profissional, para lidar com as questões legais e éticas decorrentes dessas novas tecnologias (FORD et al, 2008).

As questões supracitadas tornam crescente a necessidade da implementação de uma disciplina ou um treinamento formal em nanomedicina. Dentro desta perspectiva, tornam-se urgentes discussões, propostas e adaptações curriculares, para a incorporação destes novos conhecimentos na formação médica (CARVALHO; FREITAS; SANTOS, 2015; VEN; SHANN; SRIDHAR, 2015; SWEENEY, 2015; VÉLEZ; VÉLEZ, 2011). Desta feita, diante das necessidades dos debates ora pautados, o presente estudo teve como objetivo analisar, através de revisão sistemática do estado da arte das publicações brasileiras e internacionais direcionadas à nanotecnologia e ao ensino da medicina, especificamente (i) “nanociência, nanotecnologia e nanomedicina: questões para a educação” e (ii) “nanociência, nanotecnologia e nanomedicina: propostas e desafios da educação na área médica”.

## MÉTODOS

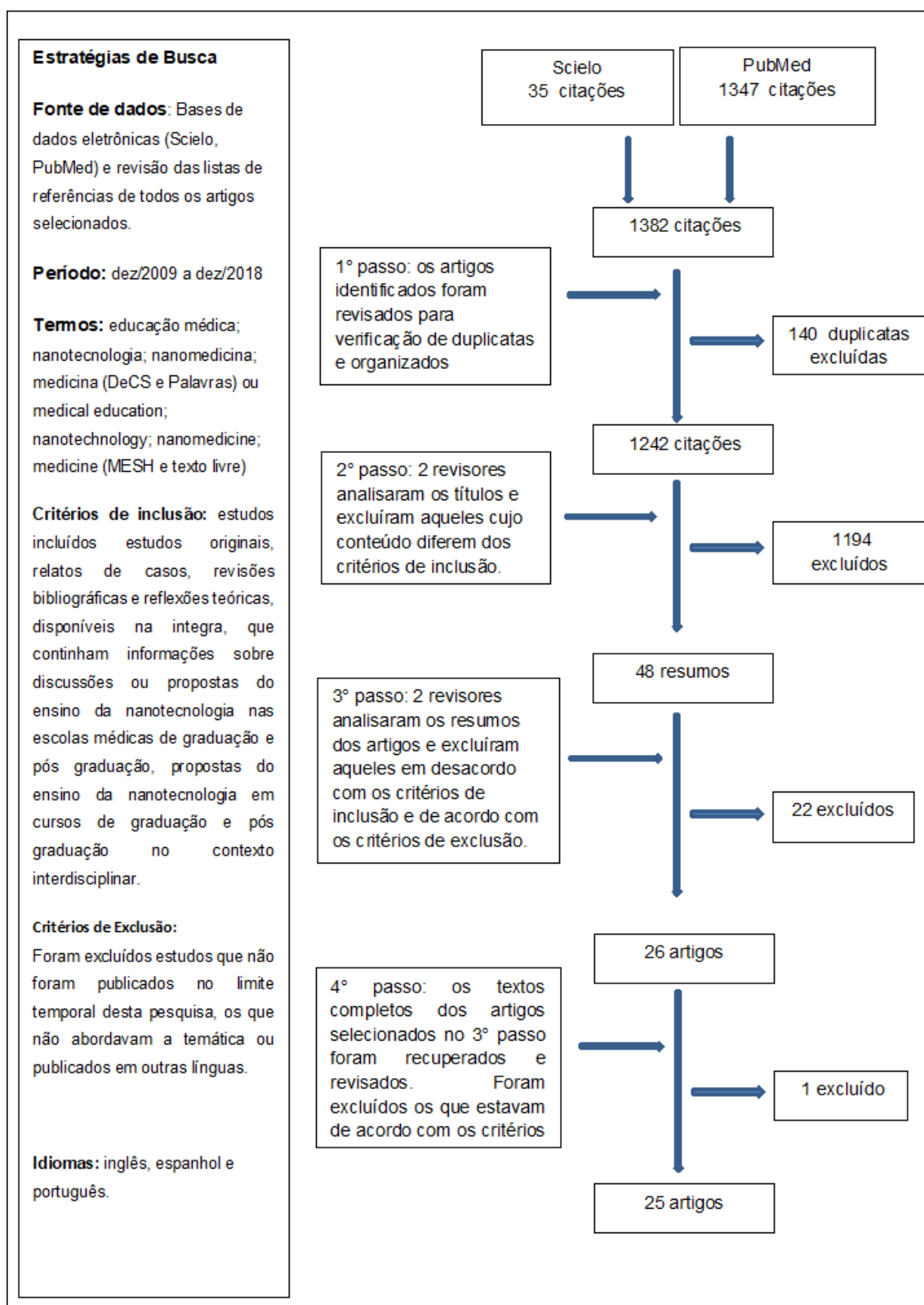
A presente revisão sistemática foi realizada seguindo o método PRISMA (Principais Itens para Relatar Revisões Sistemáticas e Meta-análises): O método aborda um checklist com 27 itens e um fluxograma de quatro etapas que foi desenvolvido através da revisão de diretrizes do método QUORUM (qualidade dos relatos de meta-análises) (GALVÃO, PANSANI, HARRAD, 2015). A estratégia de busca foi definida, com consulta as bases U. S. National Library of Medicine (PubMed) e a Scientific Eletronic Library Online (SciELO), no período entre 20/12/2009 a 20/12/2018. Foram utilizadas as combinações dos seguintes descritores,

disponíveis no DeCS – [<http://decs.bvs.br/>]: (i) educação médica (medical education), (ii) nanotecnologia (nanotechnology), (iii) nanomedicina (nanomedicine), (iv) medicina (medicine).

Os critérios de inclusão consideraram artigos publicados até 2018, nas línguas inglesa, portuguesa e espanhola. Foram incluídos estudos originais, relatos de casos, revisões bibliográficas e reflexões teóricas, disponíveis na íntegra, que contivessem informações sobre discussões ou propostas do ensino da nanotecnologia nas escolas médicas de graduação e pós-graduação, proposições do ensino da nanotecnologia em cursos de graduação e pós-graduação no contexto interdisciplinar. Excluíram-se os artigos que não foram publicados no limite temporal desta pesquisa, os que não abordavam a temática ou que foram publicados em outras línguas.

A busca e seleção dos estudos foram realizadas por dois revisores. A Figura 1 descreve os passos de seleção dos estudos e o número de artigos incluídos em cada um deles.

Figura 1. Fluxograma de Seleção do estudo



Fonte: elaborado pelos autores.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram encontrados 25 artigos na revisão sistemática. A partir da análise independente dos pesquisadores, houve consenso quanto aos artigos eleitos. Após a seleção, os artigos passaram por leitura detida, e os resultados dos mesmos divididos em duas categorias: (i) “*nanociência, nanotecnologia e nanomedicina: questões para a educação*” e (ii) “*nanociência, nanotecnologia e nanomedicina: propostas e desafios da educação na área médica*”.

### **Nanociência, nanotecnologia e nanomedicina: questões para a educação**

A educação tem o propósito de fornecer elementos de compreensão, que empoderem as pessoas a fim de torná-las capazes de produzir conhecimento e elaborar significados. O aprendizado deve ser contínuo, tanto na formação, como na vida do profissional (VIDAL, 2014).

Desde 2009, as influentes publicações *Tomorrow’s Doctors: Outcomes and Standards in Undergraduate Medical Education* e *Scientific Foundations for Future Physicians* já alertavam para a necessidade de reforma do ensino médico, desde a estrutura, os conteúdos e objetivos, devido a evolução contínua e cada vez mais rápida do conhecimento na área médica. Enfatizavam de forma generalista, a importância e necessidade da inclusão das ciências básicas (física, química e biologia) no currículo, fornecendo a base de conhecimento científico para a compreensão e desenvolvimento das novas tecnologias na prática médica, sem especificarem a nanotecnologia ou a nanociência (FORD *et al.*, 2008; LACOPINO, 2007).

A World Federation for Medical Education (2015, p.8), destaca que:

*[...] the necessity for radical changes and innovations in the structure and process of medical education at all levels. Such reconstruction is essential to:*

- *prepare doctors for the needs and expectations of society;*
- *cope with the explosion in medical scientific knowledge and technology;*
- *inculcate ability for life-long learning; [...]* (WFME, 2015, p.8)

Com efeito, os cursos de medicina que pretendem se manter em uma posição de vanguarda devem encarar e enfrentar estes desafios atinentes à formação na área de nanociência e nanotecnologia (N&N), (FORD *et al.*, 2008; LACOPINO, 2007). Alguns autores assinalam a importância e a necessidade de modificações e adaptações dos currículos médicos, para que os conhecimentos de uma área científica tão promissora sejam incorporados à formação médica

(CARVALHO; FREITAS; SANTOS, 2015; MOORE, 2008; SIQUEIRA-BATISTA *et al.*, 2010; SWEENEY, 2015; VEN; SHANN; SRIDHAR, 2015).

Nesse sentido, Friedman (2011) identificou lacunas de conhecimento sobre nanomedicina, no programa de residência médica em dermatologia – uma área com vários nanoproductos disponíveis no mercado – demonstrando o risco do desenvolvimento tecnológico dissociado do ensino e formação da classe profissional prescritora.

Discussões, propostas e programas educacionais em N&N, específicas a área médica e no nível de graduação, ainda são incipientes. Mas de uma forma geral, enfatizam a necessidade da interdisciplinaridade e integração entre a engenharia, a biologia, a física e a farmácia (CARVALHO; FREITAS; SANTOS, 2015; FRIEDMAN, 2011; NEVES, 2018; VÉLEZ; VÉLEZ, 2011; VEN; SHANN; SRIDHAR, 2015).

Nos Estados Unidos, a partir de 2002, através do *National Science Foundation* foram iniciados programas de atividades em nanociência em diferentes níveis de educação. As grandes universidades estadunidenses, iniciaram a implementação de programas multidisciplinares em nanociências, envolvendo ciências físicas, ciências da saúde e da vida (incluindo a medicina) e engenharia, em nível de graduação e pós-graduação (CARVALHO; FREITAS; SANTOS, 2015; VÉLEZ; VÉLEZ, 2011; VEN; SHANN; SRIDHAR, 2015).

A partir de 2004 a nanotecnologia foi definida como prioridade na União Europeia, mas as modificações curriculares nas universidades são ainda recentes e pouco documentadas (CARVALHO; FREITAS; SANTOS, 2015; QUINTILI, 2012). Neves (2018) analisou a inclusão desta temática nos programas de mestrado em ciências farmacêuticas em Portugal, e observou que as instituições têm incluído a N&N em seus currículos, porém de forma ainda superficial e heterogênea, sem padronização da abordagem.

No Brasil, o desenvolvimento e a pesquisa em nanomedicina iniciou-se em 2001 através das políticas públicas de fomento às Políticas de N&N, ocorrendo de forma ampla e sem política específica à área de saúde humana. A maioria dos projetos e patentes concentram-se em aplicações na área de dermatologia e odontologia (FARIA; OLIVER, 2014). Nesse sentido, desde 2005, o Brasil, participa do Centro Argentina-Brasil de Nanociência e Nanotecnologia (CABNN) – o qual promove reuniões, oficinas e cursos para intercâmbio intelectual e tecnológico entre os dois países – porém ainda é escassa a oferta de cursos no país (QUINTILI, 2012). Ressalta-se que a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes) – instituição vinculada ao Ministério da Educação – recomenda no III Plano Nacional de Pós-graduação (2005-2010) maior estímulo à formação de pesquisadores na área de N&N

no nível de pós graduação (FARIA; OLIVER, 2014). Mais recentemente, tem sido observada uma crescente atenção à introdução da nanociência/nanotecnologia/nanomedicina (N<sup>3</sup>) nos cursos de graduação em ciências e tecnologia. Porém, torna-se cada vez mais importante a ampliação da inserção desta temática no ensino superior dos cursos da área de saúde ou ciências da vida (VÉLEZ; VÉLEZ, 2011).

Muitos países têm dirigido esforços para atrair o interesse de médicos clínicos para o conhecimento, a pesquisa e o uso dos produtos gerados pela nanotecnologia. A intenção não é somente possibilitar o acesso e aplicação desta tecnologia no diagnóstico e tratamento de várias doenças (CARVALHO; SANTOS; FREITAS, 2015), mas, aproximar os pesquisadores e clínicos, ou até mesmo atraí-los para a área de pesquisa. As reais necessidades da prática médica – e portanto, o que deve ser investigado –, são melhor identificados por aqueles que lidam com a realidade do dia a dia das doenças (SILVA COSTA *et al.*, 2011).

### **Nanociência, nanotecnologia e nanomedicina (N<sup>3</sup>): propostas e desafios da educação na área médica**

A revisão da literatura permitiu caracterizar que é ainda incipiente a abordagem pedagógica dos temas N<sup>3</sup> na formação médica. De fato, dos 25 estudos encontrados na revisão sistemática, 11 apresentavam propostas de reforma do currículo ou experiências de inclusão curricular desses assuntos. Destes apenas três apresentavam propostas envolvendo especificamente a medicina (Quadro 1) – nenhuma delas brasileira – uma no nível de pós-graduação (CARVALHO; FREITAS; SANTOS, 2015) e duas no nível de graduação (MOORE, 2008; SWEENEY, 2015), as quais merecem destaque por permitirem uma melhor discussão sobre as estratégias de abordagem.

Na análise dos dados, observou-se que as propostas eram escassas, e encontravam-se em áreas teoricamente mais envolvidas com a tecnologia como a física, a química e a biotecnologia. A falta de uma metodologia validada ou modelos aplicáveis e reprodutíveis, configura um fator dificultador para a educação em nanotecnologia nos cursos de medicina. Outra barreira identificada por Faria *et al.* (2018) é a falta de padronização das caracterizações realizadas nas pesquisas – dificultando sua reprodutibilidade, comparações e meta-análises – gerando como consequência um material científico de menor valor metodológico, tornando escassa a literatura disponível para o processo de ensino e aprendizagem.

**Quadro 1 - Abordagem da nanotecnologia no ensino médico (graduação/pós graduação)**

Nível	Proposta	Referência	Origem do Estudo
Graduação	3 módulos distintos das disciplinas já existentes no currículo médico: 1- terminologia e princípios fundamentais do comportamento físico e químico dos materiais em nanoescala. 2- a abordagem das aplicações da nanotecnologia nas diferentes especialidades médicas, como imagens, diagnósticos, engenharia de tecidos e design de drogas 3- aplicações da nanotecnologia para várias disciplinas clínicas	Moore, 2008	Reino Unido
Graduação	Conceitos-chaves dentro das disciplinas do currículo médico geral existente, como biologia celular, farmacologia, imunologia, microbiologia, bioquímica, patologia e fisiologia. Conceitos chaves: (1) tamanho e escala, (2) design e interação de nanomateriais com sistemas biológicos, (3) mecanismo de entrega de drogas, (4) nanodiagnóstico e (5) possíveis questões éticas.	Sweeney, 2015	República Dominicana Portugal
Pós Graduação Doutorado	Curso com duas aulas práticas de microscopia de força atômica e espectroscopia (AFM) para observação de imagens de células sanguíneas humanas e da interação entre fibrinogênio plaquetas, na escala nanométrica.	Carvalho; Freitas; Santos, 2015.	Portugal

Fonte: elaborado pelos autores.

A duas primeiras propõem um modelo de ensino em forma de módulos/cursos distintos das disciplinas já existentes na graduação (MOORE, 2008) ou na pós-graduação (CARVALHO; FREITAS; SANTOS, 2015). Moore (2008) discute que os itens a serem abordados são (a) a terminologia e os princípios fundamentais do comportamento físico e químico dos materiais na nanoescala e (b) as aplicações da nanotecnologia nas diferentes especialidades médicas.

De forma diferente, Sweeney (2015), sugere a incorporação de cinco conceitos importantes de nanomedicina (i) tamanho e escala, (ii) design e interação de nanomateriais com sistemas biológicos, (iii) mecanismo de entrega de drogas, (iv) nanodiagnóstico e (v) questões bioéticas e políticas; sua abordagem dentro das disciplinas do currículo médico geral já existente (biologia celular, bioquímica, farmacologia, fisiologia, imunologia, microbiologia e patologia), justificando que a criação de outro conjunto de conteúdos distintos e separados dos já existentes, “incharia” ainda mais o já extenso e criticado currículo médico (SWEENEY, 2015). Ademais, cabe ressaltar a preocupação com a abordagem ética envolvendo os riscos da

aplicação da nanotecnologia, defendida por autores como essencial (ANDERSON; GIORDANO, 2013).

Apesar de aparentemente resolver a questão da manutenção da carga horária curricular, esta proposta não foi testada e avaliada. Pode-se inferir que um grande obstáculo a sua implantação será a capacitação de professores ou a disponibilidade de especialistas em nanotecnologia para conduzir as discussões pertinentes.

Seguindo o modelo de disciplina específica ou módulos/curso proposto por Moore (2008), e ao se incluir modelos não específicos à medicina e à graduação – considerando o caráter multidisciplinar da área – foram encontradas nove experiências na literatura (Quadro 2), as quais incluíam: (1) cinco propostas na graduação em física ou química, quatro destas brasileiras (LIMA; ALMEIDA, 2012; QUADROS *et al.*, 2016; VAZ *et al.*, 2015); (2) uma proposição em biologia (KELLEY; DAVIDSON; NELSON, 2008) nos Estados Unidos; e (3) quatro propostas em cursos de pós-graduação sendo uma em química e biotecnologia no Brasil (FERREIRA *et al.*, 2017), uma em medicina, biologia e biociências em Portugal (CARVALHO; FREITAS; SANTOS, 2015) e duas envolvendo áreas ligadas a engenharia, biologia, farmácia e física no México e Estados Unidos (VÉLLEZ; VÉLLEZ, 2011; VEN; SHANN; SRIDHAR, 2015).

Quadro 2 - Abordagem da nanotecnologia/nanomedicina em medicina ou em outros cursos (graduação/ pós graduação/ pesquisa) (continua)

Área/nível	Proposta	Referência	Origem do Estudo
Medicina, biologia e biociências Doutorado	Curso com duas aulas práticas de microscopia de força atômica e espectroscopia (AFM) para observação de imagens de células sanguíneas humanas e da interação entre fibrinogênio plaquetas na escla nanométrica	Carvalho; Freitas; Santos, 2015	Portugal
Química e biotecnologia Pós graduação	Curso de verão: aula prática com nanobastões de ouro	Ferreira <i>et al.</i> , 2017.	Brasil
Química Graduação	Aula prática de química inorgânica: preparação e caracterização de nanopartículas de prata e ouro	Júnior <i>et al.</i> , 2012.	Brasil
Biologia Graduação	Curso introdutório de três módulos: nanoimagem, imagem molecular e imagem médica	Kelley; Davidson; Nelson, 2008	Estados Unidos da América
Física Graduação	Inserção de textos que articulam nanotecnologia e nanociência no currículo	Lima e Almeida, 2012.	Brasil

(conclusão)

Área/nível	Proposta	Referência	Origem do Estudo
Química Graduação	Aula prática dentro da disciplina de nanotecnologia: síntese de nanopartículas de prata dentro de líquido iônico suportadas em filmes biopoliméricos para investigação da atividade antimicrobial.	Quadros <i>et al.</i> , 2016.	Brasil
Química Graduação	Aula prática dentro da disciplina de química inorgânica, química orgânica, química analítica ou físico-química: Preparação de pontos de carbono e sua caracterização óptica.	Vaz <i>et al.</i> , 2016.	Brasil
Farmácia, engenharia genética, proteômica, biologia molecular e celular  Pós graduação e pesquisa	Disciplina com os tópicos: 1-Nanomateriais, nanodispositivos, nanoinstrumentos e <i>nanostuffs</i> 2- Tecnologias e aplicações 3- Técnicas (métodos e procedimentos laboratoriais) 4- Nanobiosensores	Vélez; Vélez, 2011	México
Engenharia, biologia, farmácia e física  Doutorado	Programa de 2 anos 1- currículo combinando pesquisa experimental, <i>networking</i> , divulgação e aprendizado didático 2- disciplinas tradicionais como ciências, tecnologia, engenharia e matemática para educação suplementar e treinamento em nanomedicina 3- visão interdisciplinar com participação de membros internos e externos da instituição, incluindo médicos clínicos como mentores	Ven; Shann; Sridhar, 2015	Estados Unidos da América

Fonte: elaborado pelos autores.

Alguns desses cursos (CARVALHO; FREITAS; SANTOS, 2015; FERREIRA *et al.*, 2017; JUNIOR *et al.*, 2012; VAZ *et al.*, 2015; VEN; SHANN; SRIDHAR, 2015) propostos na graduação ou pós-graduação foram implantados e obtiveram resultados positivos e até mesmo expressivos. Merece destaque a experiência de Ven, Shann e Sridhar, (2015) de um programa de dois anos em nanotecnologia no nível de doutorado – integrando duas ou mais áreas da engenharia, biologia, farmácia e física – utilizando estratégias metodológicas variadas, visão interdisciplinar e tendo como mentores alguns médicos clínicos. Alguns dos seus resultados,

como os surpreendentes 89% dos diplomados que continuaram suas carreiras na área de saúde, e o ingresso na área de pesquisa de alguns médicos clínicos que atuaram como orientadores no programa, demonstram como a informação e o estímulo são fundamentais para o crescimento e desenvolvimento de um setor (VEM; SHANN; SRIDHAR, 2015).

Das propostas acima citadas (CARVALHO; FREITAS; SANTOS, 2015; FERREIRA *et al.*, 2017; JUNIOR *et al.*, 2012; VAZ *et al.*, 2015; VEN; SHANN; SRIDHAR, 2015), a única que envolveu diretamente a medicina foi a de Carvalho, Freitas e Santos (2015). Os autores propuseram um modelo de curso para ensino da N&N no nível de doutorado, através do uso da microscopia de força atômica (AFM), que compreende uma técnica amplamente utilizada na nanotecnologia. O curso era composto por duas distintas aulas práticas com o uso do AFM para visualização de imagens de células sanguíneas humanas e um exemplo específico para a interação entre uma proteína plasmática (fibrinogênio) e seu receptor específico em plaquetas (glicoproteína- $\alpha$ IIb $\beta$ 3). A estratégia tem sido bem sucedida desde a sua implantação em 2008, recebendo a partir de então a pontuação média de 4,7 no total de 5, na avaliação geral dos estudantes.

Acredita-se que esses resultados podem ser esperados se a N<sup>3</sup> for abordada na graduação em medicina, despertando o interesse e estimulando futuros médicos a investirem em pesquisas nesta área e/ou aplicarem essa tecnologia na sua prática clínica, com domínio e responsabilidade. Pode-se inferir ainda que as grandes fronteiras para a inserção da nanotecnologia nos currículos podem estar ligadas (i) ao desafio de formar professores capazes de abordar conteúdos nesta temática, devido principalmente ao seu caráter multidisciplinar, (ii) à dificuldade média de compreensão dos conceitos, requerendo o desenvolvimento de metodologias que permitam demonstrar na prática o que é ensinado na teoria (FERREIRA *et al.*, 2017; LACOPINO, 2007; QUINTILI, 2012), (iii) a mudança necessária dos métodos de ensino/avaliação e (iv) a sobrecarga de informações e carga horária que os novos conteúdos poderão trazer ao currículo, já extenso (SWEENEY, 2015).

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Os dados obtidos na presente revisão permitem conjecturar que a nanotecnologia alcançará um lugar de destaque no futuro da medicina – podendo modificar substancialmente o modo como é feito o diagnóstico e o tratamento das diferentes doenças – configurando uma questão cada vez mais relevante na educação em saúde. Indiscutivelmente, o processo de

adaptação do ensino aos avanços contínuos do conhecimento da nanotecnologia é uma ação desafiadora para a comunidade de educação médica.

Entende-se que não haverá como dissociar a prática da médica da aplicabilidade dos nanoproductos, o que torna urgente a inclusão dos conceitos *nano* nos currículos dos cursos de medicina, possibilitando que os futuros profissionais estejam preparados para enfrentar os desafios técnicos e éticos, que esta tecnologia imporá nos anos vindouros. Ademais, acredita-se que as propostas de aulas práticas dos cursos de química e física, encontrados nesta revisão – envolvendo caracterizações simples de nanopartículas e uso da microscopia eletrônica – podem ser ministrados pelos departamentos de origem, para o curso de medicina. Além de favorecerem a compreensão e o entendimento da N&N, estimulariam a multidisciplinaridade e intercâmbio tão importantes para o domínio desta área.

As lacunas evidenciadas nesta revisão, envolvendo a pouca documentação sobre a inclusão da N&N e sobre o que tem sido abordado na grade curricular dos cursos de graduação e pós-graduação em medicina, demandará esforços de investigação, com dados qualitativos e quantitativos, que possibilitem o dimensionamento deste problema e a elaboração de estratégias para a implantação da nanotecnologia na educação médica.

## REFERÊNCIAS

ABDI - AGÊNCIA BRASILEIRA DE DESENVOLVIMENTO INDUSTRIAL. **Cartilha sobre Nanotecnologia**. Brasília, 2010. Disponível em: [http://lqes.iqm.unicamp.br/images/publicacoes\\_teses\\_livros\\_resumo\\_cartilha\\_abdi.pdf](http://lqes.iqm.unicamp.br/images/publicacoes_teses_livros_resumo_cartilha_abdi.pdf)/ Acesso em: 17 Jan. 2018.

ABDI- AGÊNCIA BRASILEIRA DE DESENVOLVIMENTO INDUSTRIAL. **Panorama nanotecnologia**. Brasília 2013. Disponível em: <http://www.abdi.com.br/> Acesso em: 27 Mar. 2018.

AHN, J.; SEI, Y.J.; JEON, N.L.; KIM, Y. Tumor Microenvironment on a Chip: The Progress and Future Perspective. **Bioengineering (Basel)**. v. 4, n.3, p. 1-17, 2017 doi: 10.3390/bioengineering4030064.

ALENCAR, M. S. M. Modelo de prospecção de tecnologias portadoras de futuro aplicado a nanotecnologia. 2008. 193 f. Tese (Doutorado em Ciências) - Escola de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2008.

ALENCAR, M.S.M.; BOCHNER, R.; DIAS, M.F.F. Análise da produção científica brasileira sobre nanotecnologia e saúde. **Reciis – Rev Eletron Comun Inf Inov Saúde**. v.11, n.1, 2017. Disponível em: <http://www.reciis.icict.fiocruz.br/> Acesso em: 02/04/2018.

ANDERSON, M.; GIORDANO, J. Aequilibrium Prudents: on the necessity for ethics and policy studies in the scientific and technological education of medical professionals. **BMC Medical Education**. v.13, n.58, p.1-6, 2013.

BARDIN, L. **Análise de conteúdo**. 4. ed. Lisboa: Edições 70; 2004.

BLANCO BEA, D.; TEJEDA, A.P.; PARDO, A.A.; CUADOR, J.C. Nanomedicina: aspectos generales de un futuro promisorio. **Rev haban cienc méd**, v. 10, n. 3, 2011.

BAYFORD *et al.*, Emerging applications of nanotechnology for diagnosis and therapy of disease: a review. **Physiol. Meas.** v. 38 p. 183–203, 2017. doi.org/10.1088/1361-6579/aa7182

CANCINO, J.; MARANGONI, V. S.; ZUCOLOTTO, V. Nanotecnologia em medicina: aspectos fundamentais e principais preocupações. **Quím. Nova**, v. 37, n. 3, p. 521-526, 2014.

CARVALHO, F. A.; FREITAS, T.; SANTOS, N. C. Taking nanomedicine teaching into practice with atomic force microscopy and force spectroscopy. **Adv Physiol Educ**. n.39, p.360-366, 2015.

CHAER, G.; DINIZ, R. R. P.; RIBEIRO, E. A. A técnica do questionário na pesquisa educacional. **Revista Evidência**, v. 7, n. 7, p. 251-266, 2011. Disponível em: <http://www.uniaraxa.edu.br/ojs/index.php/evidencia/article/view/201>. Acesso em: 11 mar. 2018.

COORDENAÇÃO DE APERFEIÇOAMENTO DE PESSOAL DE NÍVEL SUPERIOR. Potencialidades e debilidades da pós graduação. *In*: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior. Plano Nacional de PósGraduação (2005–2010). Brasília: CAPES; 2004. p. 49–51. Disponível em: <http://www.if.ufrgs.br/public/spin/2005/spin415/pnpg2005-2010.pdf>. Acesso em: 11 nov. 2018.

CUNHA, A.G. **Dicionário etimológico da língua portuguesa**. Rio de Janeiro: Lexikon, 2010.

DAILOSO, V.; RICCI, G.; MINACORI, R.; SACCHINI, D.; SPAGNOLO, A. G. The ethical and legal implications of nanotechnologies: a preliminary survey to picture the perceptions of law students and medical students. **Clin Ter**, v. 165, n. 2, p. 109-14, 2014. doi: 10.7471/CT.2014.1692.

ESCOLAS MÉDICAS. Disponível em: <http://www.escolasmedicas.com.br/>. Acesso em: 11 Mar. 2018.

FARIA, A.; OLIVER, G. S. As políticas públicas e o desenvolvimento da nanomedicina como uma pesquisa tecnocientífica no Brasil. **Rev. Eletron. de Comun. Inf. Inov. Saúde**. v.8, n. 3, p. 300-318, 2014. Disponível em: <https://www.reciis.icict.fiocruz.br/index.php/reciis/article/view/460>. Acesso em: 10 de novembro de 2018.

FARIA, M. *et al.* Minimum information reporting in bio–nano experimental literature. **Nature Nanotechnology**. v.13, p.777-785, 2018.

FERREIRA, C.S. et al. Uso de nanobastões de ouro para o desenvolvimento de aulas práticas para o desenvolvimento de nanotecnologia. **Quím. Nova**, v.40, n. 5, p. 594-601, 2017.

FEYNMAN, R. P. Há mais espaços lá embaixo: Um convite para penetrar em um novo campo da física. **SBPC/Labjor**, Brasil, 2002. Disponível em: <http://www.comciencia.br/dossies-1-72/reportagens/nanotecnologia/nano19.htm>. Acesso em: 10 ago. 2017.

FIUZA, C. **Direito Civil: Curso Completo**. 15. ed. Belo Horizonte: Del Rey, 2011.  
FORD *et al.* Adapting to changes in molecular biosciences and Technologies. **Eur J Dent Educ.** n.12 (suppl 1), p. 40-47, 2008.

FRIEDMAN, A. Nanotechnology and dermatology in the United States: Data from a pilot survey. **J. AM. Acad. Dermatol.**, 2011. Disponível em: [www.nlm.nih.gov/pubmed/22052274](http://www.nlm.nih.gov/pubmed/22052274). Acesso em: 11 março 2018.

GAO, W.; CHEN, Y.; ZHANG, Y.; SHANG, Q.; SHANG, L. Nanoparticle-based local antimicrobial drug delivery. **Adv. Drug. Deliv. Rev.**, 2017. doi: 10.1016/j.addr.2017.09.015

GALVÃO, T. F.; PANSANI, T. S. A.; HARRAD, D. Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília, v. 24, n. 2, p. 335-342, Jun. 2015.

GI, A. C. **Métodos e Técnicas de Pesquisa Social**. 6 ed. São Paulo: Atlas, 2008. 220p.

GE, Y.; TIWARI, A.; LI, S. Nanomedicine—bridging the gap between nanotechnology and medicine. **Adv Med Lett.** v.2, p.1–2, 2011.

GORDON, A. T.; LUTZ, G. E.; BONINGER, M. L.; COOPER, R. A. Introduction to nanotechnology: potential applications in physical medicine and rehabilitation. **Am J Phys Med Rehabil**, v.86, n.3, p. 225-241, 2007.

HAWTHORNE, G. H.; BERNUCI, M. P. Relação da nanotecnologia com as práticas médicas atuais e suas possíveis implicações futuras. **Saúde e Pesquisa**, v. 8, Edição Especial, p. 79-91, 2015.

HERMES, E. G. C.; BASTOS, P. R. H. O. Nanotecnologia: progresso científico, material, global e ético. **Pers.bioét**, v.18, n.2, p. 107-118, 2014.

JÁTIVA, P.; CENÃ, V. Use of nanoparticles for glioblastoma treatment: a new approach. **Nanomedicine (Lond)**. v.12, n.20, p.2533-2554, 2017. doi: 10.2217/nnm-2017-0223.

JUNIOR, M. A. M.; SANTOS, L. S. S.; GONÇALVES, M. C.; NOGUEIRA, A. F. Nogueira Preparação de Nanopartículas de Prata e Ouro: Um Método Simples para a Introdução da Nanociência em Laboratório de Ensino **Quím. Nova**, v.35, n.9, p.1872-11878, 2012.

KALAYDINA, R. V. *et al.* Recent advances in “smart” delivery systems for extended drug release in cancer therapy. **International Journal of Nanomedicine**. v. 13, p. 4727–4745, 2018.

KLEIN, C.; COHEN-ELIAS, D.; SARUSI, G. Controlling graphene work function by doping in a MOCVD reactor. *Heliyon.*, v. 4, n.12, p. 1-28, 2018. doi: 10.1016/j.heliyon.2018.e01030.

KELLEY, D. J.; DAVIDSON, R. J.; NELSON, D. L. An Imaging Roadmap for Biology Education: From Nanoparticles to Whole Organisms. **CBE-Life Sciences Education**. v.7, p. 202–209, 2008.

KIM, B. Y.; RUTKA, J. T.; CHAN, W.C. Nanomedicine. **N Engl J Med.**, v. 363, p. 2434–2443, 2010.

KOOPAEI, N. N.; ABDOLLAHI, M. Opportunities and obstacles to the development of nanopharmaceuticals for human use. **Journal of Pharmaceutical Sciences**. v. 24, n. 23, p. 2-6, 2016. Doi: 10.1186/s40199-016-0163-8.

LACOPINO, A. M. The Influence of “New Science” on Dental Education: Current concepts, Trends and Models of the future. **Journal of Dental Education**. v. 71, n. 4, p. 450-462, 2007.

LEITE, I. S.; LOURENÇO, A. B.; LICIO, J. G.; HERMANDES, C. Uso do método cooperativo de aprendizagem Jigsaw adaptado ao ensino de nanociência e nanotecnologia. **Rer Bras Ens Física**, v.35, n.4, p. 4504(1-7), 2013.

LIMA, M. C. A.; ALMEIDA, M. J. P. M. Articulação de textos sobre nanociência e nanotecnologia para a formação inicial de professores de física. **Revista Brasileira de Ensino de Física**, v. 34, n. 4, p. 4401, 2012.

LONDOÑO, M.E. Nanotecnología y nanomedicina: avances y promesas para la salud humana. **Biomédica**, v. 35, n.4, p. 451-453, 2015.

JÚNIOR, M. A. M. *et al.* Preparação de nanopartículas de prata e ouro: um método simples para a introdução da nanociência em laboratório de ensino. **Quim. Nova**. v. 35, n. 9, p.1872-1878, 2012.

KALAYDINA, *et al.* Recent advances in “smart” delivery systems for extended drug release in cancer therapy. **International Journal of Nanomedicine**. v. 13, p. 4727–4745, 2018.

KELLEY, D. J.; DAVIDSON, R. J., NELSON, D. L. An Imaging Roadmap for Biology Education: From Nanoparticles to Whole Organisms. **CBE—Life Sciences Education**. v. 7, p. 202–209, 2008.

LUI, Y.; HARDIE, J.; ZHANG, X.; ROTELLO, V. M. Effects of engineered nanoparticles on the innate immune system. **Semin. Immunol.** v.9, n.10, p.819-835, 2017. doi: 10.1016/j.smim.2017.09.011.

LIU, Y.; MIYOSHI, H.; NAKAMURA, M. Nanomedicine for drug delivery and imaging: a promising avenue for cancer therapy and diagnosis using targeted functional nanoparticles. **Int J Cancer.**, v.120, p. 2527–2537, 2007.

MAMAN, P.; NAGPAL, M.; GILHOTRA, R. M.; AGGARWAL, G. Nano Era of Dentistry- An Update. **Curr Drug Deliv**. v.14, p 2017. doi: 10.2174/1567201814666170825155201.

- MARCONI, M. A.; LAKATOS, E. M. **Metodologia do trabalho científico: procedimentos básicos, pesquisa bibliográfica, projeto e relatórios, publicações e trabalhos científicos**. 7ed. v. 2, São Paulo: Editora Atlas, 2008.
- MEETOO, D. Nanotechnology the revolution of the big future with tiny medicine. **British Journal of Nursing**. v.18, n.19, p. 1201-1206, 2009.
- MOORE, R. Nanomedicine: rethinking medical training. **Med Device Technol**. v.19, n.1, p. 50-52-53, 2008.
- MURDAY, J. S.; SIEGEL, R.W., STEIN, J.; WRIGHT, J. F. Translational nanomedicine: status assessment and opportunities. **Nanomedicine**. v.5, p. 251-273, 2009.
- NEVES, J. Nanotechnology Inclusion in Pharmaceutical Sciences Education in Portugal. **American Journal of Pharmaceutical Education**. v. 82, n. 9, p.1073-1080, 2018.
- POZAS, M. Á. Interdisciplina, aprendizaje y producción de conocimiento en el laboratorio: el caso de la nanotecnología. **Estud. Sociol**. v. 34, n. 102, p. 665-681, 2016.
- QUADROS, C.C. *et al.* Nanopartículas de au em líquido iônico suportadas em filmes biopoliméricos: uma aula prática para investigação da atividade antimicrobiana. **Quim. Nova**. v. 39, n. 8, p.1015-1018, 2016. doi: 10.5935/0100-4042.20160087.
- QUINTILI, M. Nanociencia y Nanotecnología...un mundo pequeño. **Centro de Estudios en Diseño y Comunicació**. n. 42, p. 125-155, 2012.
- RASMUSSEN, A. J.; EBBESEN, M. Why Should Nanoscience Students be Taught to be Ethically Competent?. **Sci Eng Ethics**., 2013. doi: 10.1007/s11948-013-9494-8
- ROJAS-AGUIRRE, Y.; AGUADO-CASTREJÓN, K.; GONZÁLEZ-MÉNDEZ, I. La nanomedicina y los sistemas de liberación de fármacos: ¿la (r)evolución de la terapia contra el cáncer?. **Educ. quím**. v. 27, n. 4, p. 286-291, 2016 .
- SILVA, C.H. *et al.* Scientists' perception of ethical issues in nanomedicine: a case study. **Nanomedicine**. v.6, p. 681-691, 2011.
- SIQUEIRA-BATISTA, R. *et al.* Nanociência e nanotecnologia como temáticas para discussão de ciência, tecnologia, sociedade e ambiente. **Ciênc. educ.**, v. 16, n. 2, p. 479-490, 2010.
- SIQUEIRA-BATISTA, R.; VITORINO, R. R.; GOMES, A. P.; OLIVEIRA, A. P.; FERREIRA, R. S.; ESPERIDIÃO-ANTÔNIO, V.; SANTANA, L. A.; CERQUEIRA, F. R. As Redes Neurais Artificiais e o Ensino da Medicina. **Rer Bras Edu Med**. v.38, n.4, p.557-565, 2014.
- SLAVKIN, H.C. The Human Genome, Implications for Oral Health and Diseases, and Dental Education. **Journal of Dental Education**. v.65, n.5, p. 463-479, 2001.
- SWEENEY, A. E. Nanomedicine concepts in the general medical curriculum: initiating a discussion. **Int J Nanomedicine**. n.10, p.7319-7331, 2015.

SWEENEY, A.E.; SEAL S., editors. *Nanoscale Science and Engineering Education*. Los Angeles: **American Scientific Publishers**; 2008.

THE ROYAL SOCIETY, THE ROYAL ACADEMY OF ENGINEERINGII. **Nanoscience and nanotechnologies: opportunities and uncertainties**. 2004. 116 p. ISBN 0 85403 604 0. Disponível em: [https://royalsociety.org//media/Royal\\_Society\\_Content/policy/publications/2004/9693.pdf](https://royalsociety.org//media/Royal_Society_Content/policy/publications/2004/9693.pdf). Acesso em: 02 abr. 2019.

VAIDYANATHAN, K.; GOPALAKRISHNAN, S. Nanomedicine in the diagnosis and treatment of atherosclerosis - A systematic review. **Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets**. 2017 Sep 18. DOI: 10.2174/1871529X17666170918142653.

VAZ, R. *et al.* Preparação de pontos de carbono e sua caracterização óptica: um experimento para introduzir nanociência na graduação. **Quim. Nova**. v.38, n.10, p.1366-1373, 2015. DOI: 10.5935/0100-4042.20150150.

VÉLEZ, J. M.; VÉLEZ, J. J. The eminent need for an academic program in universities to teach nanomedicine. **Int J Nanomedicine**. n.6, p.1733-1738, 2011.

VEN, A. L.; SHANN, M. H.; SRIDHAR, S. Essential components of a successful doctoral program in nanomedicine. **Int J Nanomedicine**. n.10, p.23-30, 2015.

VIDAL, S. **Bioética, Educação e Estratégia da Família: entre a *práxis* e *paidéia***. 2014. 177 f. Tese (Doutorado em Bioética e Ética Aplicada e Saúde Coletiva) – Instituto de Estudos em Saúde Coletiva, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2008.

VIDAL CORREA, L. E. Análisis comparativo de la regulación en Nanotecnología en Estados Unidos y la Unión Europea. **Bol. Mex. Der. Comp.**, v. 49, n. 147, p. 277-301, 2016.

WANG, S. *et al.* **Micro-/Nano-Scales Direct Cell Behavior on Biomaterial Surfaces**. *Molecules*, v. 24, n. 1, p. 75-78, 2018. doi: 10.3390/molecules24010075.

WFME - World Federation for Medical Education. **Basic Medical Education Wfme Global Standards For Quality Improvement**. The 2015 Revision. Disponível em: <https://wfme.org/standards/>. Acesso em: 04 abril 2019.

WILCZEWSKA, A. Z; NIEMIROWICZ, K.; MARKIEWICZ, K. H.; CAR, H. Nanoparticles as drug delivery systems. **Pharmacological Reports**, v. 64, n. 5, p. 1020-1037, 2012.

## ARTIGO ORIGINAL

### NANOCIÊNCIA, NANOTECNOLOGIA E O ENSINO DE MEDICINA NO BRASIL: CENÁRIO ATUAL

Júnea Pinto Fontes, Pollyanna Álvaro Ferreira Spósito, Andréia Patrícia Gomes e Rodrigo Siqueira-Batista

#### RESUMO

**Introdução:** Os produtos gerados pela nanotecnologia têm revolucionado a vida cotidiana, principalmente no que se refere à medicina, fornecendo ferramentas para prevenção, diagnóstico e tratamento das doenças.

**Objetivo:** Investigar se a nanociência e a nanotecnologia (N&N) têm sido incluídas/discutidas nos currículos dos cursos de graduação em medicina no Brasil.

**Métodos:** Aplicação de questionário *online*, semiestruturado, com perguntas fechadas, respondido pelos coordenadores dos cursos de Medicina no Brasil.

**Resultados:** Do total de 30 coordenadores de cursos de medicina estudados, oito já contemplam a N&N no seu currículo, e 22 não. A principal forma de abordagem é a inserção no currículo, no bojo das disciplinas “básicas”, seguida da combinação disciplinas básicas e específicas. Nas instituições que ainda não abordam a N&N, não tem ocorrido discussões sobre o tema.

**Conclusão:** A N&N não tem sido contemplada de forma rotineira na graduação em Medicina, demonstrando que a educação médica brasileira está menos atenta ao desenvolvimento desse campo. Investimentos científicos e pedagógicos precisam ser feitos para modificar esta realidade, permitindo que os futuros médicos estejam aptos para lidar com esta nova e promissora tecnologia.

## INTRODUÇÃO

A nanociência e a nanotecnologia (N&N) vêm sendo abordadas, atualmente, de modo cada vez mais frequente nos meios de comunicação, atraindo interesses nos meios científicos, industriais e financeiros. A nanociência, segundo Sweeney e Seal (2003), “*pode ser definida como o estudo de materiais e fenômenos físicos, químicos, biofísicos e bioquímicos associados na escala de ~ 1-100 nm (ou seja,  $10^{-9}$  m)*”. Já nanotecnologia pode ser definida como a manipulação intencional e aplicação de estruturas na escala de átomos e moléculas, com controle da forma e tamanho (BLANCO BEA *et al.*, 2011; SIQUEIRA-BATISTA *et al.*, 2010; SWEENEY, 2015; VIDAL CORREA, 2016).

Ambas representam um campo interdisciplinar que articula saberes da química, da física, da engenharia e da biologia (GORDON *et al.*, 2007), e multidisciplinar, que investiga novas propriedades que se manifestam em escala nanométrica para a manipulação e construção de novas estruturas abrindo salutares oportunidades científicas, ao permitir a criação de materiais inéditos e inviáveis de serem produzidos sem essa tecnologia. Isso é possível porque, em escala atômica, as leis que governam a natureza são diferentes das que regem os objetos em escalas maiores (ALENCAR; BOCHNER; DIAS, 2017).

Os produtos nano – os nanomateriais – podem ser desenvolvidos para interagirem nos processos biológicos celulares do organismo humano (BAYFORD *et al.*, 2017; CARVALHO; FREITAS; SANTOS, 2015; SWEENEY, 2015), já que podem ser comparáveis em escala às estruturas biológicas (KIM; RUTKA; CHAN, 2010; LIU; MIYOSHI; NAKAMURA, 2007; MURDAY *et al.*, 2009).

Em função deste contexto, a emergente área da nanomedicina vem se organizando, alcançando reconhecimento da comunidade científica com a promissora perspectiva de revolucionar a medicina do século 21. De fato, a aplicação de nanomateriais para o diagnóstico, a criação de vacinas e o desenvolvimento de métodos terapêuticos são alguns dos campos em investigação. Neste cenário, destaca-se a produção de fármacos, com sistemas de entrega célula-alvo, capazes de identificar e de se ligarem a um grupo específico de células. Esta tecnologia tem sido bastante estudada na área da oncologia, com a criação de quimioterápicos de forma mais direcionada e específica, dirigidos à lisede células cancerígenas (CANCINO; MARANGONI; ZUCOLOTTO, 2014; SANTOS *et al.*, 2017).

O ritmo acelerado com que tais desenvolvimentos estão ocorrendo, aliado à possibilidade de que os avanços gerados produzam implicações incríveis e de grande alcance na medicina – em relação ao diagnóstico e ao tratamento de diferentes doenças – cria-se uma

necessidade urgente de debates envolvendo o acesso a estas informações, a educação, à ética e ao treinamento neste campo (CARVALHO; FREITAS; SANTOS, 2015; MOORE, 2008; NEVES, 2018; SWEENEY, 2015), mormente no âmbito da saúde, em geral, e da medicina, em particular. Com efeito, alguns estudos mostraram a necessidade de abordagem das inovações tecnológicas – incluindo a N&N – na estrutura curricular do ensino médico (CARVALHO; FREITAS; SANTOS, 2015; HAWTHORNE; BERNUCI, 2015; MOORE, 2008; SWEENEY, 2015; VEN; SHANN; SRIDHAR, 2015), com o fito de estimular discussões sobre os desafios vindouros (FERREIRA, *et al.*, 2017, SWEENEY, 2015).

As reestruturações curriculares são necessárias para a introdução de discussões no âmbito da nanomedicina nos cursos de medicina, possibilitando que os graduandos e profissionais (i) estejam aptos técnica e eticamente a aplicar os produtos e os conhecimentos por ela gerados, (ii) que sejam estimulados a desenvolver pesquisas e (iii) que atendam as expectativas da sociedade (CARVALHO; FREITAS; SANTOS, 2015; FERREIRA *et al.*, 2017; FORD *et al.*, 2008; HAWTHORNE; BERNUCI, 2015; MOORE, 2008; POZAS, 2016; SIQUEIRA-BATISTA *et al.*, 2010; SIQUEIRA-BATISTA *et al.*, 2014; SWEENEY, 2015; WFME, 2015). Com efeito, um dos grandes desafios da inserção da N&N, no ensino médico, é a formação de docentes, pois o seu domínio envolve a interdisciplinaridade entre as ciências exatas e da natureza, em articulação com as ciências humanas e sociais (FORD *et al.*, 2008; POZAS, 2016; QUINTILI, 2012; SIQUEIRA-BATISTA *et al.*, 2010). Pode-se inferir também como obstáculos a esta inclusão curricular da N&N, o desenvolvimento: (i) de metodologias que superem a barreira da dificuldade média de compreensão dos conceitos sobre nanotecnologia, transpondo-os da teoria para a prática; (ii) de modelos de abordagem que possibilitem a padronização interinstituições de ensino e a manutenção da carga horária, já extensa na graduação da medicina (FERREIRA, *et al.*, 2017; LACOPINO, 2007; QUINTILI, 2012; SIQUEIRA-BATISTA *et al.*, 2010).

As propostas relacionadas à forma e ao conteúdo da abordagem da N&N nos currículos médicos de graduação ainda são incipientes (MOORE, 2008; SWEENEY, 2015). No Brasil, algumas das experiências documentadas envolvem cursos de graduação em ciências básicas: física e química (LIMA; ALMEIDA, 2012; QUADROS *et al.*, 2016; VAZ *et al.*, 2015), cursos de pós-graduação em química e biotecnologia (FERNANDES *et al.*, 2017), e nenhuma abordagem específica descrita no curso médico.

Diante do exposto, este estudo teve como objetivo investigar se a nanociência e a nanotecnologia têm sido abordadas nos currículos dos cursos de graduação em medicina no Brasil, especificamente na percepção dos coordenadores destes cursos.

## **MÉTODOS**

### **Aspectos Éticos**

Atendendo à Resolução Nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, a coleta de dados somente ocorreu após apreciação e aprovação do estudo pelo Comitê de Ética em pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Viçosa, parecer 2.652.464. A adesão à pesquisa somente ocorreu por meio da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) pelos participantes, com a tácita garantia do anonimato e do direito de desistir da participação da pesquisa sem aviso prévio e sem quaisquer prejuízos.

### **Tipo e cenário da Pesquisa**

Trata-se de um estudo quantitativo transversal descritivo com abordagem exploratória, realizado nas instituições públicas e privadas de Ensino Superior em todas as regiões do Brasil que ofertavam cursos de graduação em medicina.

### **Participantes**

Foram incluídos na amostra todos os coordenadores dos cursos de medicina de instituições privadas e públicas, em funcionamento no Brasil até março de 2018, que aceitaram participar de forma voluntária e após a assinatura do TCLE.

Para definição da amostra deste estudo, foi realizado um levantamento sobre o número de instituições que ofertam cursos de medicina, por meio do site <http://www.escolasmedicas.com.br/>. De acordo com este site existiam no Brasil 308 escolas de medicina, na data de 11/03/2018. Desta população de acordo com os critérios de exclusão, foram retirados: 122 coordenadores dos cursos que ainda não graduaram a primeira turma; 20 que não concordaram em fornecer um email de contato, totalizando 166 coordenadores. Destes foram excluídos 12 pois os e-mails fornecidos e confirmados não existiam. A amostra foi constituída de 154 coordenadores de curso de medicina.

## **Instrumento e Coleta de dados**

Foi utilizado um questionário semiestruturado composto por perguntas fechadas, dividido em duas partes. O instrumento de coleta de dados foi construído especificamente para a pesquisa em questão, tomando como referência os estudos de Friedman (2011), Moore (2008) e Sweeney (2015). A primeira parte do questionário incluiu perguntas para os cursos que já abordavam a N&N. A segunda para os cursos que não abordavam a temática da pesquisa. O aspecto levantado em ambas as partes do questionário envolveu a forma e aspectos da abordagem da N&N; a necessidade, a importância e os benefícios desta abordagem. Especificamente na segunda parte do questionário, também foi investigado a existência de discussões sobre uma possível abordagem da N&N de forma curricular.

A coleta de dados foi realizada mediante um questionário online, enviado em três tentativas com intervalos de quinze dias, no período de junho/julho de 2018.

## **Análise dos Dados**

Para análise dos dados, os mesmos foram divididos em dois grupos: Grupo A: coordenadores, cujos cursos de medicina abordavam a N&N no seu currículo; e grupo N: coordenadores, cujos cursos de medicina ainda NÃO abordavam a N&N no seu currículo. Em um primeiro momento os dados foram analisados separadamente e posteriormente em conjunto.

Os dados quantitativos foram analisados por meio do programa Epi info <sup>TM</sup> versão 7.2.1.0, com abordagem das seguintes variáveis, organizadas nos seguintes termos: 1) Dados da instituição e coordenação: natureza da instituição (privada ou pública), região do Brasil, curso, tempo de existência do curso, número de turmas formadas, tempo no cargo de coordenação; 2) Dados sobre a nanociência/nanotecnologia: conceitos abordados, métodos de ensino-aprendizagem utilizados e demais aspectos relativos acerca da abordagem; 3) Ponto de vista do coordenador: importância, necessidade e benefícios da abordagem da N&N.

As variáveis relativas à caracterização da amostra, foram analisadas de forma descritiva e posteriormente de forma univariada, avaliando a relação com a natureza da instituição, localização, tempo de existência do curso/número de turmas formadas, e a abordagem ou não da nanociência e nanotecnologia no currículo.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dos 154 coordenadores, trinta (30) responderam ao questionário, correspondendo a aproximadamente 20% da população. As características da amostra final estão expostas na Tabela 1.

Tabela 1 - Caracterização da amostra

<b>Localização da instituição em que trabalha</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Sudeste	16	53,8
Nordeste	4	11,5
Norte	0	0
Centro-oeste	2	7,7
Sul	8	26,9
<b>Natureza da Instituição em que trabalham</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Privada	25	83,3
Pública	5	16,7
<b>Tempo no cargo de coordenação</b>	<b>Anos</b>	<b>DP ±</b>
	7,4	6,2
<b>Tempo de existência do curso onde são coordenadores</b>	<b>Anos</b>	<b>DP ±</b>
	17,8	12,8

Notas:

1- Da população de 308 coordenadores de escolas de medicina no Brasil, 43,5% (n=134) coordenavam cursos na região Sudeste, 21,2% (n=65) na região Nordeste, 18,5% (n=57) na região Sul, 8,7% (n=27) na região Norte, 8,1% (n= 25) na região Centro Oeste,

2- Da população de 308 coordenadores de escolas de medicina no Brasil, 174 (56,5%) eram de instituições privadas e 134 (43,5%) públicas.

Verificou-se que a maior parte dos cursos de medicina estavam localizados na Região Sudeste 16 (53,8%), e em seguida destacou-se a Região Sul oito (26,9%). Tal realidade corrobora com as informações fornecidas pelo site Escolas Médicas (2018), onde 134/308 cursos (43,5%) concentravam-se na primeira região referida.

Dos participantes, 25 (83,3%) eram de instituições privadas e cinco (16,7%) de instituições públicas. A média de tempo destes no cargo de coordenação foi 7,4 anos (DP +/- 6,2), e tempo médio de existência do curso 17, 8 anos (DP +/- 12,8).

Dos 30 participantes, oito (26,7%) afirmaram que a N&N já era abordada nos cursos que coordenavam, constituindo o grupo A. Vinte e dois (73,3%) responderam que a N&N não é abordada nos cursos que coordenam, formando o grupo N.

Tabela 2 - Comparação entre os grupos A e N

Quesito	Natureza da Instituição em que trabalham		Necessidade de uma maior educação em N&N			A abordagem da N&N tem sido pauta de reuniões dentro dos núcleos docentes estruturantes	
	Particular	Pública	Concorda ou concorda fortemente	Não tem certeza	Discorda		
<b>Grupo A</b> (n=8)	Frequência absoluta	6	2	7	1	—	8
	Frequência relativa (%)	75%	25%	87,5%	13,5%	—	100%
<b>Grupo N</b> (n=22)	Frequência absoluta	19	3	12	9	1	16
	Frequência relativa (%)	83,4	15,8%	54,5%	40,9%	4,5%	72,7%

**Nota:** Grupo A= abordam N&N no currículo; Grupo N = não abordam N&N no currículo

Fonte: Dados da pesquisa.

Ao analisar comparativamente os dois grupos (Tabela 2), observou-se que seis (75%) instituições do grupo A e 19 (83,4%) do grupo N, eram de natureza particular. Não foi observada relação entre a presença da abordagem, e localização regional da instituição, e/ou tempo de existência do curso de medicina.

Nas disciplinas das ciências usualmente denominadas básicas – biologia celular, bioquímica, farmacologia, fisiologia, imunologia, microbiologia, parasitologia e patologia (KELLEY; DAVIDSON; NELSON, 2008; LIMA; ALMEIDA, 2012; QUADROS *et al.*, 2016; VAZ *et al.*, 2015) – a inserção da N&N tem ocorrido de forma mais concreta, permitindo a melhor compreensão desta temática. Vélez e Vélez (2011) já pontuavam que por se tratar de uma área recente e com desenvolvimento gradual, deveria ser dada a importância da estruturação de programas acadêmicos para o seu ensino em todas as áreas impactadas por esta tecnologia.

Quando os participantes do grupo N foram questionados se a abordagem da N&N tem sido pauta de reuniões dentro dos núcleos docentes estruturantes (Tabela 2), a grande maioria 16 (72,7%), afirmou que ainda não há discussões para contemplação desta temática. O número predominante de instituições que ainda não abordavam a N&N, 22 (73,3%) e a ausência de discussões sobre esta temática 16 (72,7%), era esperado, considerando o fato que N&N, principalmente no que se refere às aplicações na medicina, ainda configura-se como uma tecnologia não “madura” e estabelecida, com forte estigma futurista (HAWTHORNE;

BERNUCI, 2015; SWEENEY, 2015; VÉLEZ & VÉLEZ, 2011), associado ao comportamento conservador em relação aos avanços tecnológicos, inerente às sociedades humanas (HAWTHORNE; BERNUCI, 2015). Porém, (i) o número atual de publicações e pesquisas principalmente na área da medicina, incluindo o Brasil e (ii) as crescentes aplicações em especialidades médicas, justifica a discussão de sua incorporação ao currículo de educação médica e ao repertório da futura prática profissional médica (ALENCAR; BOCHNER; DIAS, 2017; CARVALHO, FREITAS E SANTOS, 2015; SWEENEY, 2015). O domínio concreto da carreira médica e de muitas outras, dependerá quase inevitavelmente de um entendimento sobre nanotecnologia e suas aplicações, o que fomenta a importância da presença de debates e discussões para a adaptação do ensino profissional com a inclusão da abordagem da N&N (HAWTHORNE; BERNUCI, 2015; NEVES, 2018).

A maioria dos coordenadores dos grupos A e N, 63,3% (n=30), concordam que existe uma maior necessidade de educação em N&N. Considerando os grupos da pesquisa, no grupo A, sete coordenadores (87,5%) concordaram, e apenas um (13,5%) não tinha certeza. No grupo N, 12 (54,5%) concordaram ou concordaram fortemente com o ensino da N&N na graduação; nove (40,9%) não tinham certeza e um (4,5%) discordou. A análise destes dados chama a atenção para o grande número de coordenadores do grupo N, que apesar de ainda não abordarem a N&N, reconheceram a sua importância na educação. Tal fato corrobora com uma das metas deste estudo, que é precisamente aquela de trazer à tona elementos para reflexão acerca da adequação das práticas e currículos dos cursos de medicina.

O entrevistado que discordou da necessidade da inserção da N&N nos currículos, justificou sua opinião, salientando que as Diretrizes Curriculares Nacionais (DCN) do Curso de Graduação em Medicina, não especifica a necessidade de abordagem de tal temática. Porém, se analisarmos o trecho abaixo, presente neste documento:

*Art. 7º Na Educação em Saúde, o graduando deverá corresponsabilizar-se pela própria formação inicial, continuada e em serviço, autonomia intelectual, responsabilidade social, ao tempo em que se compromete com a formação das futuras gerações de profissionais de saúde, e o estímulo à mobilidade acadêmica e profissional, objetivando:*

[...]

*V - comprometer-se com seu processo de formação, envolvendo-se em ensino, pesquisa e extensão e **observando o dinamismo das mudanças sociais e científicas que afetam o cuidado e a formação dos profissionais de saúde**, a partir dos processos de autoavaliação e de avaliação externa dos agentes e da instituição, promovendo o conhecimento sobre as escolas médicas e sobre seus egressos.* (BRASIL, 2014, p. 36; grifo dos autores).

Tal perspectiva é corroborada pela recomendações da *World Federation for Medical*

*Education* (instituição internacional responsável pela definição dos padrões de qualidade do ensino de medicina), a qual destaca:

[...] *a necessidade de mudanças radicais e inovações na estrutura e processo de educação médica em todos os níveis. Essa reconstrução é essencial para:* • preparar os médicos para as necessidades e expectativas da sociedade; lidar com a explosão do conhecimento científico e tecnológico médico; [...] (WFME, 2015, p. 8).

Pode-se inferir que não há como a educação dissociar-se dos avanços científicos e tecnológicos, negligenciando o desenvolvimento de conhecimentos de vanguarda. As novas tecnologias são uma necessidade da sociedade moderna, que cobra o constante progresso em todos os setores e principalmente na atenção à saúde. A qualidade do ensino não somente médico, mas de todas as áreas, estará pautada na afirmativa de que a educação e a formação do profissional, devem acompanhar os avanços tecnológicos (CANCINO; MARANGONI; ZUCOLOTTI, 2014; CARVALHO; FREITAS; SANTOS; 2015; FORD *et al.*, 2008; LACOPINO, 2007).

Instituições e publicações influentes como (1) *Tomorrow's Doctors: Outcomes and Standards in Undergraduate Medical Education* e *Scientific Foundations for Future Physicians*, *National Science Foundation*, nos Estados Unidos, (2) a Associação Americana de Faculdades de Farmácia (AACFP) e (3) o Centro Europeu para o Desenvolvimento da Formação Profissional (CEDEFOP) têm alertado e estimulado a reforma do ensino médico e dos cursos da área da saúde, desde a estrutura, conteúdo e objetivos, devido a evolução contínua e cada vez mais rápida do conhecimento na área da nanomedicina (CARVALHO; FREITAS; SANTOS; 2015, NEVES, 2018; VEN; SHANN; SRIDHAR, 2015).

A Tabela 3 apresenta os resultados sobre a forma que a N&N era ofertada no grupo A ou que deveria ser ofertada no grupo N.

Tabela 3 - Forma de Abordagem da N&amp;N nos currículos médicos

Forma de Abordagem da N&N nos currículos médicos	Grupo A – (abordam N&N no currículo) n = 8		Grupo N – (NÃO abordam N&N no currículo) n = 22	
	Frequência absoluta	Frequência relativa (%)	Frequência absoluta	Frequência relativa (%)
Nas disciplinas básicas	2	14,3%	3	13,6%
Nas disciplinas básicas e específicas	2	14,3%	3	13,6%
Nas disciplinas básicas e em cursos [de extensão]	4	57,1%	0	---
Nas disciplinas básicas, específicas, cursos ou disciplinas próprias	0	----	5	22,7%
Nas disciplinas próprias e optativas, grupos de pesquisa ou iniciação científica/cursos de extensão	0	----	3	13,6%
Não possuem opinião	0	----	8	36,4%

Notas:

1- **Disciplinas Básicas** – biologia celular, bioquímica, farmacologia, fisiologia, imunologia, microbiologia, parasitologia e patologia; **Disciplinas específicas** – disciplinas das especialidades médicas (exemplos) cardiologia, geriatria, infectologia, oncologia e pediatria; Cursos ou Disciplina própria – cursos ou disciplina de N&N; **Cursos de extensão** – cursos de extensão sobre N&N.

2- Grupo A: a N&N já é abordada no currículo do curso de medicina. Os resultados mostram a forma como é feita esta abordagem. Grupo N: a N&N ainda não é abordada no currículo do curso de medicina. Os resultados expressam a opinião pessoal dos coordenadores sobre a forma que a N&N deveria ser ofertada.

Fonte: Dados da pesquisa, 2019.

No grupo A (n = 8), verificou-se que a educação em N&N era ofertada dentro das disciplinas básicas do currículo (100%); em dois dos cursos também dentro das disciplinas de conhecimento específico (14,3%) e em quatro cursos (57,1%) através também de cursos extracurriculares. No grupo N (n=22), três coordenadores (13,6%) acreditavam que a inserção da N&N deveria ser realizada apenas dentro das disciplinas básicas do currículo; três (13,6%) dentro das disciplinas básicas e específicas; cinco (22,7%) dentro das disciplinas básicas, específicas, cursos de extensão ou disciplinas próprias; três (13,6%) através de disciplinas próprias e optativas, grupos de pesquisa ou iniciação científica/cursos de extensão, e oito (36,4%) não possuíam opinião sobre o assunto.

Este estudo evidenciou que a forma de oferta da educação em N&N, inserida nas disciplinas básicas do currículo médico, já era adotada em todos os cursos (100%) no grupo A, constituindo-se na forma preferencialmente escolhida, na opinião aproximadamente 50% dos coordenadores do grupo N (Tabela 3). De fato, a inclusão de novos conteúdos, como N&N, dentro de disciplinas **básicas** já existentes, parece ser uma solução prática que evitaria uma sobrecarga do já extenso currículo médico (SWEENEY, 2015).

A dificuldade para a sua inserção nas disciplinas **específicas** pode residir no desafio da formação dos professores, devido à dificuldade de compreensão dos conceitos, principalmente

por profissionais cuja formação não contemplou a área das ciências fundamentais (FERREIRA *et al.*, 2017; LACOPINO, 2007; QUINTILI, 2012).

A estratégia da oferta através de cursos e/ou disciplinas próprias, era utilizada de forma associada às disciplinas básicas por 50% do grupo A, e por 36,4% (8) do grupo N. Nesse âmbito, Moore (2008) propôs o uso de disciplinas próprias optativas ou cursos extracurriculares como forma de inserção do conteúdo da N&N. Na literatura esta estratégia é mais utilizada em cursos de pós-graduação de diversas áreas (CARVALHO; FREITAS; SANTOS, 2015; FERNANDES *et al.*, 2017; KELLEY; DAVIDSON; NELSON, 2008; LIMA; ALMEIDA, 2012; QUADROS *et al.*, 2016; VAZ *et al.*, 2015; VÉLEZ & VÉLEZ, 2011; VEN; SHANN; SRIDHAR, 2015), sugerindo que esta modalidade deve ser adotada de forma complementar e não única nos cursos de graduação.

Outros aspectos analisados foram as temáticas relacionadas à N&N, que são abordadas ou deveriam ser abordadas nos currículos médicos. A Tabela 4, apresenta estes resultados.

Tabela 4 - Tópicos ou temas de N&N que são abordados ou deveriam ser abordados nos currículos médicos

QUESITO	Grupo A – (abordam N&N no currículo)		Grupo N – (não abordam N&N no currículo)	
	Frequência absoluta	Frequência relativa (%)	Frequência absoluta	Frequência relativa (%)
Sem opinião	—	—	6	27,5%
Terminologia e princípios fundamentais do comportamento físico e químico dos materiais na nanoescala/ferramentas analíticas	4	50,0%	8	36,4%
Design e interação de nanomateriais com sistemas biológicos (medicamentos, matérias-primas e dispositivos)	2	25,0%	13	59,1%
Mecanismo de entrega de fármacos	7	87,5%	12	54,5%
Sistemas terapêuticos e de administração de fármacos	1	12,5%	11	50,0%
Nanodiagnóstico/nanoimagem	3	37,5%	9	40,9%
Aplicações nas diferentes especialidades médicas	6	75,0%	9	40,9%
Riscos e segurança dos nanomateriais/toxicologia	2	25,0%	5	22,7%
Questões éticas	3	37,5%	7	31,8%
Questões regulatórias	0	0%	5	22,7%

Fonte: Dados da pesquisa, 2019.

Na análise dos resultados, observa-se a ausência de padronização dos tópicos que compõe a abordagem da N&N. Neves (2018), ao mapear o cenário da inclusão da nanotecnologia nos currículos dos cursos de mestrado da área de farmácia, em Portugal, também observou uma heterogeneidade da composição temática curricular, apesar de

diferentemente dos nossos resultados, a maioria dos cursos (oito, num total de nove), abordarem a N&N em seus currículos.

No grupo A, o tópico mais abordado, foi o do mecanismo de entrega dos fármacos (n = 7; 87,5%). Na medicina este tema tem sido bastante estudado e promete revolucionar todas as áreas do campo, principalmente a oncologia, através de uma entrega mais específica e eficiente dos medicamentos, com conseqüente melhoria da saúde humana (LONDONO, 2015; HAWTHORNE; BERNUCI, 2015; SWEENEY, 2015). O uso de nanopartículas terapêuticas – especialmente lipossomas, nanopartículas poliméricas, dendrímeros e nanopartículas inorgânicas – tem favorecido o tratamento, por exemplo, com antibióticos ou anti-tumorais, de maneira que estes medicamentos tem sido entregues de forma mais direcionada ao sítio de ação, o que contribui para o aumento da concentração local do fármaco, evitando a exposição sistêmica, diminuindo os efeitos adversos e, ainda, no caso dos antibióticos podendo evitar o desenvolvimento de resistência microbiana (GAO *et al.*, 2017; VIEIRA; GAMARRA, 2016).

A segunda temática mais abordada foram as “aplicações nas diferentes especialidades médicas” (n = 6; 75%). Os estudantes serão os futuros prescritores dos produtos provenientes da nanotecnologia, o que reforça a importância da associação do conhecimento do avanço tecnológico com a sua formação profissional, para que deficiências sobre nanomateriais como as identificadas no estudo de Friedman (2011) na área de dermatologia – não ocorram. O domínio satisfatório de muitas carreiras, no futuro, dependerá quase inevitavelmente de um entendimento sobre nanotecnologia e suas aplicações (HAWTHORNE;BERNUCI, 2015).

Quando comparados o grupo A e o grupo N, destaca-se o fato dos temas (1) “questão ética” (37,5% grupo A / 31,8% grupo N), (2) “questões regulatórias” (0% grupo A/ 22,7% grupo N) e (3) “riscos e segurança dos nanomateriais/toxicologia” (25% grupo A/ 22,7% grupo N) terem sido muito pouco citados ou sugeridos como temas relevantes para abordagem. Considerando-se que os futuros profissionais deverão estar preparados não somente tecnicamente, mas para lidar com as questões legais e éticas decorrentes dessas novas tecnologias (FORD *et al.*, 2008; ANDERSON; GIORDANO, 2013; SILVA *et al.*, 2011; SIQUEIRA-BATISTA *et al.*, 2010), associado à (i) complexidade e a incerteza da potencialidade da N&N e seus possíveis efeitos na natureza e na sociedade, (ii) suas verdadeiras repercussões da saúde humana e (iii) a ausência de normas regulatórias exclusivas sobre nanomedicamentos no âmbito nacional, justifica-se a necessidade da abordagem da regulamentação e da responsabilidade ética na formação médica (BAYFORD *et al.*, 2017; CANCINO; MARANGONI; ZUCOLOTTI, 2014; DAILOSO *et al.*, 2014; HERMES;

BASTOS, 2014; PYRRHO; SCHRAMM, 2012; SIQUEIRA-BATISTA *et al.*, 2010; SIQUEIRA-BATISTA *et al.*, 2014).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo evidenciou que a abordagem de conceitos relativos à N&N na formação médica ainda é incipiente no cenário brasileiro, sendo incluída na minoria das instituições de ensino de graduação em medicina, com predominância na iniciativa privada (de fato, a maioria das instituições não abordava a N&N e, ainda não discutiam esta temática, apesar dos coordenadores julgarem como sendo importante tais ponderações). A preferência para esta abordagem é a inserção nas disciplinas básicas do currículo, sendo dado o maior foco para os tópicos (i) mecanismo de entrega de fármacos e (ii) aplicações nas diferentes especialidades médicas.

As defasagens e abordagens identificadas poderão ser utilizadas como base para discussões envolvendo as adaptações e reestruturações curriculares, bem como da importância da abordagem da N&N. Este estudo teve a limitação da baixa responsividade aos questionários, o que impede a generalização dos seus resultados. Apesar de tratar de um meio rápido e econômico para a coleta de dados, e de permitir uma livre expressão, os questionários online possuem esta desvantagem.

Diante das conclusões e limitações apresentadas, observa-se a necessidade de novas investigações científicas para suprir as lacunas referentes a inserção da N&N no ensino de graduação em medicina. Num futuro breve, a prática médica dependerá, inevitavelmente, de um entendimento sobre nanotecnologia e suas aplicações. Cabe às instituições e profissionais formadores, a responsabilidade de compartilhar discussões e propostas na tentativa de vencer este desafio.

## REFERÊNCIAS

- ALENCAR, M.S.M.; BOCHNER, R.; DIAS, M.F.F. Análise da produção científica brasileira sobre nanotecnologia e saúde. **Reciis – Rev Eletron Comun Inf Inov Saúde**. v. 11, n. 1, 2017. Disponível em: <http://www.reciis.icict.fiocruz.br/> Acesso em: 02 abr. 2018.
- ANDERSON, M.; GIORDANO, J. Aequilibrium Prudents: on the necessity for ethics and policy studies in the scientific and technological education of medical professionals. **BMC Medical Education**. v. 13, n.58, p.1-6, 2013.
- BLANCO BEA, D.; TEJEDA, A.P.; PARDO, A.A.; CUADOR, J.C. Nanomedicina: aspectos generales de un futuro promisorio. **Rev haban cienc méd**, v. 10, n. 3, 2011.
- BAYFORD et al., Emerging applications of nanotechnology for diagnosis and therapy of disease: a review. **Physiol. Meas.** v. 38 p. 183–203, 2017. doi.org/10.1088/1361-6579/aa7182
- BRASIL. Ministério da Educação. Parecer CNE/CES Nº:116/2014. Diretrizes Curriculares Nacionais do curso de Medicina. **Diário Oficial da União**. 6 de jun. 2014, Seção 1, Pág.17. Disponível em: [http://portal.mec.gov.br/index.php?option=com\\_docman&view=download&alias=15514-pces116-14&category\\_slug=abril-2014-pdf&Itemid=30192](http://portal.mec.gov.br/index.php?option=com_docman&view=download&alias=15514-pces116-14&category_slug=abril-2014-pdf&Itemid=30192). Acesso em: 21 fev. 2019.
- CANCINO, J.; MARANGONI, V.S.; ZUCOLOTTI, V. Nanotecnologia em medicina: aspectos fundamentais e principais preocupações. **Quím. Nova**, v. 37, n. 3, p. 521-526, 2014.
- CARVALHO, F.A.; FREITAS, T.; SANTOS, N.C. Taking nanomedicine teaching into practice with atomic force microscopy and force spectroscopy. **Adv Physiol Educ**. n. 39, p. 360-366, 2015.
- DAILOSO, V.; RICCI, G.; MINACORI, R.; SACCHINI, D.; SPAGNOLO, A.G. The ethical and legal implications of nanotechnologies: a preliminary survey to picture the perceptions of law students and medical students. **Clin Ter**, v. 165, n. 2, p. 109-14, 2014. doi: 10.7471/CT.2014.1692.
- FERNANDES, C.S. *et al.* Uso de nanobastões de ouro para o desenvolvimento de aulas práticas de nanotecnologia. **Quím. Nova**. v. 40, n. 5, p.594-601, 2017.
- FERREIRA, C.S. *et al.* Uso de nanobastões de ouro para o desenvolvimento de aulas práticas para o desenvolvimento de nanotecnologia. **Quím. Nova**, v.40, n. 5, p. 594-601, 2017.
- FORD *et al.* Adapting to changes in molecular biosciences and Technologies. **Eur J Dent Educ**. n.12 (suppl 1), p. 40-47, 2008.
- FRIEDMAN, A. Nanotechnology and dermatology in the United States: Data from a pilot survey. **J. AM. Acad. Dermatol.**, 2011. Disponível em: [www.nlm.nih.gov/pubmed/22052274](http://www.nlm.nih.gov/pubmed/22052274). Acesso em: 11 mar. 2018.

GAO, W.; CHEN, Y.; ZHANG, Y.; SHANG, Q.; SHANG, L. Nanoparticle-based local antimicrobial drug delivery. **Adv. Drug. Deliv. Rev.**, v.1, n. 127, p. 46-57. doi: 10.1016/j.addr.2017.09.015.

GORDON, A. T.; LUTZ, G. E.; BONINGER, M. L.; COOPER, R. A. Introduction to nanotechnology: potential applications in physical medicine and rehabilitation. **Am J Phys Med Rehabil**, v. 86, n. 3, p. 225-241, 2007.

HAWTHORNE, G. H.; BERNUCI, M. P. Relação da nanotecnologia com as práticas médicas atuais e suas possíveis implicações futuras. **Saúde e Pesquisa**, v. 8, Edição Especial, p. 79-91, 2015.

HERMES, E. G. C.; BASTOS, P. R. H. O. Nanotecnologia: progresso científico, material, global e ético. **Pers.bioét**, v. 18, n. 2, p. 107-118, 2014.

KELLEY, D. J.; DAVIDSON, R. J.; NELSON, D. L. An Imaging Roadmap for Biology Education: From Nanoparticles to Whole Organisms. **CBE—Life Sciences Education**. v. 7, p. 202–209, 2008.

KIM, B. Y.; RUTKA J. T.; CHAN, W. C. Nanomedicine. **N Engl J Med.**, v. 363, p. 2434–2443, 2010.

LACOPINO, A. M. The Influence of “New Science” on Dental Education: Current concepts, Trends and Models of the future. **Journal of Dental Education**. v.71, n.4, p. 450-462, 2007.

LIMA, M. C. A.; ALMEIDA, M. J. P. M. Articulação de textos sobre nanociência e nanotecnologia para a formação inicial de professores de física. **Revista Brasileira de Ensino de Física**, v. 34, n. 4, 4401, 2012.

LONDONO, M. E. Nanotecnología y nanomedicina: avances y promesas para la salud humana. **Biomédica**, v. 35, n.4, p. 451-453, 2015.

LIU, Y.; MIYOSHI, H.; NAKAMURA, M. Nanomedicine for drug delivery and imaging: a promising avenue for cancer therapy and diagnosis using targeted functional nanoparticles. **Int J Cancer.**, v. 120, p. 2527–2537, 2007.

MOORE, R. Nanomedicine: rethinking medical training. **Med Device Technol**. v. 19, n. 1, p. 50-52-53, 2008.

MURDAY, J. S; SIEGEL, R.W., STEIN, J.; WRIGHT, J. F. Translational nanomedicine: status assessment and opportunities. **Nanomedicine**. v. 5, n.3, p. 251–273, 2009.

NEVES, J. Nanotechnology Inclusion in Pharmaceutical Sciences Education in Portugal. **American Journal of Pharmaceutical Education**. v. 82, n. 9, p.1073-1080, 2018.

PYRRHO, M.; SCHRAMM, F. R. The morality of nanotechnology. **Cadernos de Saúde pública**, v. 28, n. 11, p. 2023-2033, 2012.

POZAS, M. Á. Interdisciplina, aprendizaje y producción de conocimiento en el laboratorio: el caso de la nanotecnología. **Estud. Sociol**. v. 34, n. 102, p. 665-681, 2016.

QUADROS, C. C. *et al.* Nanopartículas de au em líquido iônico suportadas em filmes biopoliméricos: uma aula prática para investigação da atividade antimicrobiana. **Quim. Nova**. v. 39, n. 8, p.1015-1018, 2016. DOI: 10.5935/0100-4042.20160087.

QUINTILI, M. Nanociencia y Nanotecnología...un mundo pequeño. **Centro de Estudios en Diseño y Comunicació**. n. 42, p. 125-155, 2012.

SANTOS, D. A.; BRASILEIRO, T. A.; ANDRADE, A. N.; MEDEIRO, R. L. F. M. realidade e desafios atuais da nanomedicina na saúde pública brasileira: revisão de literatura. **Revista Interdisciplinar em Saúde**, Cajazeiras, v. 5 n.1, p. 53-68, 2017, ISSN: 2358-7490.

SILVA, C. H. *et al.* Scientists' perception of ethical issues in nanomedicine: a case study. **Nanomedicine**. v.6, p. 681–691, 2011.

SIQUEIRA-BATISTA, R. *et al.* Nanociência e nanotecnologia como temáticas para discussão de ciência, tecnologia, sociedade e ambiente. **Ciênc. educ.**, v. 16, n. 2, p. 479-490, 2010.

SIQUEIRA-BATISTA R.; VITORINO, R. R.; GOMES, A. P.; OLIVEIRA, A. P.; FERREIRA, R. S.; ESPERIDIÃO-ANTÔNIO, V.; SANTANA, L. A.; CERQUEIRA, F. R. As Redes Neurais Artificiais e o Ensino da Medicina **Rer Bras Edu Med**. v. 38, n. 4, p.557-565, 2014.

SWEENEY, A. E. Nanomedicine concepts in the general medical curriculum: initiating a discussion. **Int J Nanomedicine**. n.10, p.7319-7331, 2015.

SWEENEY, A. E.; SEAL, S. The Promises and Perils of Nanoscience and Nanotechnology: Exploring Emerging Social and Ethical Issues. **Bulletin of Science, Technology & Society**, v. 23, n. 4, p. 236-245, 2003.

VAZ, R. *et al.* Preparação de pontos de carbono e sua caracterização óptica: um experimento para introduzir nanociência na graduação. **Quim. Nova**. v. 38, n. 10, p.1366-1373, 2015. DOI: 10.5935/0100-4042.20150150.

VÉLEZ, J. M.; VÉLEZ, J. J. The eminent need for an academic program in universities to teach anomedicine. **Int J Nanomedicine**. n. 6, p. 1733-1738, 2011.

VEN, A. L.; SHANN, M. H.; SRIDHAR, S. Essential components of a successful doctoral program in nanomedicine. **Int J Nanomedicine**. n. 10, p.23-30, 2015.

VIDAL CORREA, L. E. Análisis comparativo de la regulación en Nanotecnología en Estados Unidos y la Unión Europea. **Bol. Mex. Der. Comp.**, v. 49, n. 147, p. 277-301, 2016.

VIEIRA, D. B.; GAMARRA, L. F. Avanços na utilização de nanocarreadores no tratamento e no diagnóstico de câncer. **Einstein**. n. 14, v. 1, p. 99-103, 2016.

WFME (World Federation for Medical Education). **Basic medical education wfme global standards for quality improvement** . The 2015 Revision . Disponível em: <https://wfme.org/standards/>. Acesso em: 04 abr. 2019.

## CAPÍTULO - NANOTECNOLOGIA E A ABORDAGEM DAS DOENÇAS

### PARASITÁRIAS<sup>1</sup>

Júnea Pinto Fontes  
Pollyanna Álvaro Ferreira Spósito  
Vanessa Carla Furtado Mosqueira  
Rodrigo Siqueira-Batista

#### Introdução

As doenças parasitárias têm sido abordadas no que diz respeito a diagnóstico, tratamento e prevenção por meio de fármacos e métodos desenvolvidos há várias décadas. Tais estratégias e regimes terapêuticos resultaram em muitos casos de alta toxicidade, pouca eficácia para os pacientes e limitações para o uso em massa, como a resistência dos parasitos aos medicamentos (Abamor *et al.*, 2017; Islan *et al.*, 2017).

A nanotecnologia aplicada à saúde surge nesse cenário, de maneira promissora e revolucionária, fornecendo ferramentas para a otimização dos protocolos de tratamento existentes, com o uso de partículas de tamanho nanométrico para o carreamento de fármacos, visando a melhorar as propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas (Akbari; Oryan; Hatam, 2017; Ali *et al.*, 2014; Kumar *et al.*, 2017). Entretanto, a nanotecnologia tem sido aplicada e desenvolvida rapidamente em áreas da medicina, mas de maneira prioritária nas doenças que ameaçam a vida, como o câncer e a AIDS (síndrome da imunodeficiência adquirida). As doenças parasitárias têm sido negligenciadas em termos de pesquisa e aplicação, diante de suas altas prevalências nos países em desenvolvimento, de pouca visibilidade e falta de prioridade em políticas públicas que, portanto, não oferecem um mercado de medicamentos lucrativos para as indústrias (Ali *et al.*, 2014; Zahir *et al.*, 2015). A Organização Mundial da Saúde (OMS) tem um programa especial para pesquisa e treinamento em doenças tropicais. Nele, as enfermidades são classificadas em doenças que afetam principalmente países em desenvolvimento (DoPs) e doenças tropicais negligenciadas (NTD – em inglês, *neglected tropical diseases*). O primeiro grupo, DoPs, recebe atenção e investimentos consideráveis (cerca de 70%) para pesquisa e descoberta de meios para tratamento e erradicação. Tal grupo é composto por tuberculose, HIV/AIDS e malária – esta última é a única

---

<sup>1</sup> Este capítulo foi aceito para publicação no livro Tratado de Parasitologia. A obra está sendo produzida pela Editora Gen, com publicação prevista para o segundo semestre de 2019. O aceite encontra-se no Anexo B.

doença parasitária do grupo. O segundo grupo, NTD, é composto por 17 doenças, incluindo-se as demais enfermidades parasitárias, que afetam populações vulneráveis de países com poucos recursos. Elas recebem poucos investimentos, sendo praticamente ignoradas pelos financiadores da pesquisa farmacêutica mundial, apesar de passíveis de controle e eliminação (Islan *et al.*, 2017), e de serem a segunda principal causa de mortalidade nos países menos favorecidos (Zahir *et al.*, 2015).

O relatório de 2017 da OMS relata uma melhora significativa do tratamento das NTDs, decorrentes de parcerias firmadas a partir de 2007 e intensificadas desde 2012. Elas permitiram o fornecimento de medicamentos, recursos, educação e gestão e educação de pessoas. Dentre as enfermidades parasitárias cujo foco é a interrupção da transmissão ou a eliminação até 2022, estão: doença de Chagas, hanseníase, teníase humana e infecções por cisticercose, filariose linfática, oncocercose (“cegueira dos rios”) e esquistossomose. Com o objetivo de prevenção, controle e redução da incidência, estão as seguintes doenças parasitárias: equinococose, fasciolíase, leishmaniose (cutânea e visceral) e helmintos transmitidos pelo solo (vermes intestinais) (OMS, 2017). Apesar de tais resultados favoráveis no tratamento das NTDs, o investimento em pesquisa para o desenvolvimento de novos medicamentos, métodos diagnósticos e preventivos, associados ou não a nanotecnologia, nos setores público e privado destinados às doenças parasitárias, com poucas exceções, tem sido raro nos últimos anos no Brasil e no mundo (Islan *et al.*, 2017; Marques *et al.*, 2017).

Mesmo com o cenário de pesquisa desfavorável, resultados promissores têm sido obtidos com o uso da nanotecnologia nas parasitoses. O objetivo deste capítulo é evidenciar tais contribuições, desvelando o potencial dessa tecnologia no controle e na erradicação das moléstias.

### **Nanotecnologia: conceitos**

A nanotecnologia é a engenharia de desenvolvimento de sistemas funcionais em nível molecular, a uma escala de 0,1 a 100 nm (Ali *et al.*, 2014). Segundo Alencar (2008), “a nanotecnologia é um termo genérico para um conjunto de tecnologias, técnicas e processos para a preparação, caracterização, manipulação e controle de átomos ou moléculas para construir novos materiais em escala de nanômetros, com novas propriedades inerentes as suas dimensões”. Não representa um campo único, mas, sim, um cenário interdisciplinar, confluindo química, física, engenharia e biologia (Gordon, 2007; Siqueira-Batista *et al.*, 2010).

Ao manipularmos materiais nanométricos – os nanomateriais –, suas propriedades são

modificadas, tornando-se muito diferentes de seus equivalentes em escala macroscópica. A explicação para essa mudança baseia-se nas modificações no comportamento físico-químico, com grande aumento da relação superfície-volume de materiais e dispositivos, e nos efeitos mecânicos quânticos nas propriedades catalíticas típicas de partículas metálicas, que se tornam significativamente diferentes em tal escala (Bayford *et al.*, 2017; Sweeney, 2015).

Amplamente utilizada na fabricação de materiais de robótica e de corantes e microeletrônica, entre outros, a nanotecnologia convergiu gradativamente com a biologia moderna e medicina, criando um novo domínio definido como nanobiotecnologia. O crescente interesse pelas aplicações médicas da nanobiotecnologia configurou aquilo que se convencionou chamar de *nanomedicina* (Sweeney, 2015).

A nanomedicina consiste em um ramo de conhecimento e tecnologia aplicado à pesquisa de fármacos, equipamentos e materiais de diagnóstico, análise e terapia médica, embasado na teoria de que, quando um material é manipulado a nível nanométrico, ele se mostra tipicamente comparável em escala às estruturas biológicas. Tanto as moléculas do sistema biológico interagem a nível celular quanto os nanomateriais podem ser projetados para modular ou alterar os processos biológicos celulares (Bayford *et al.*, 2017; Sweeney, 2015). O principal objetivo da nanomedicina é a área de pesquisa e desenvolvimento de medicamentos com novas propriedades, modificando e potencializando o mecanismo de entrega deles a seus respectivos alvos, além de promover melhor eficácia, com conseqüente melhora da saúde humana (Londono, 2015; Sweeney, 2015).

Em geral, os nanomateriais podem atuar de maneira direta em um microrganismo ou como transportadores ou sistemas de entrega (nanoDDSs, nanovetores, *nanocarrier*). Os nanocarreadores de fármacos têm despertado bastante interesse nos últimos anos, em especial porque apresentam grande potencial de liberação controlada de fármacos em sítios de ações específicos. Entre as vantagens que podem oferecer, destacam-se: (1) evitar a degradação extracelular, principalmente no trato gastrointestinal, por meio do encapsulamento da molécula ativa; (2) direcionar seletivamente o ativo ao alvo específico, otimizando a quantidade de fármaco entregue e garantindo a sua estabilidade; (3) diminuir a frequência e a dosagem do fármaco, obtida como conseqüência do item anterior, reduzindo a perda do ativo durante o transporte até o alvo; (4) diminuir a toxicidade do fármaco administrado; (5) prevenir, reduzir ou retardar o aparecimento da resistência medicamentosa; (6) manter as concentrações terapêuticas plasmáticas e o tempo de circulação sanguíneo para aumentar as concentrações no tecido-alvo da ação, liberando-o de modo controlado e favorecendo o aumento da

biodisponibilidade (Assolini *et al.*, 2017; Gutiérrez *et al.*, 2016; Omwoyo *et al.*, 2014).

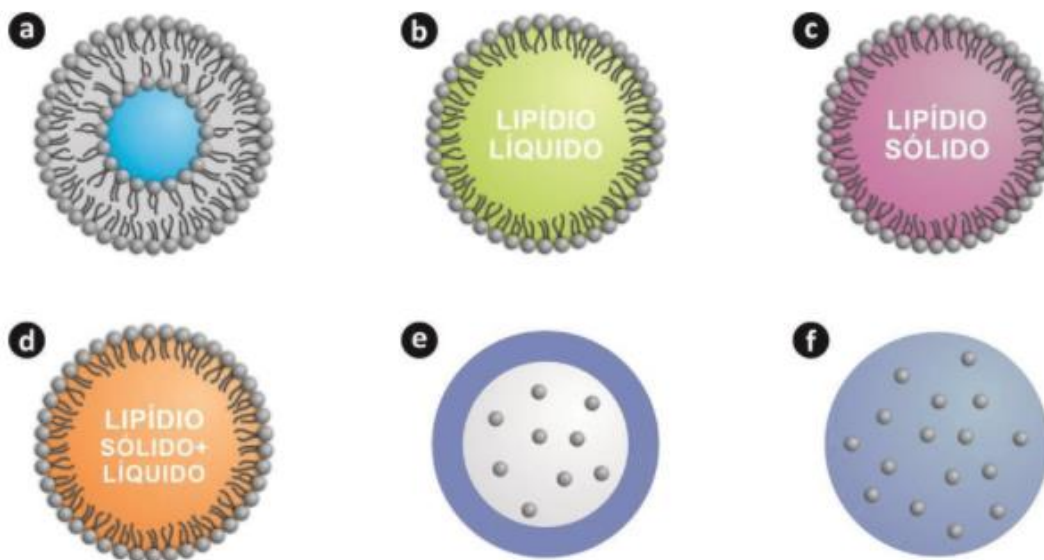
Dependendo da natureza e do método de preparação, os fármacos podem ser adsorvidos na superfície das nanopartículas ou fixados no interior da matriz ou das vesículas (Jain; Sood; Gowthamarajan, 2014). Dessa maneira, as nanopartículas possibilitam um melhor direcionamento do fármaco dentro do organismo, podendo ser direcionados para diferentes partes do corpo e utilizados para o tratamento de doenças complexas (Ali *et al.*, 2014).

Os sistemas de entrega de fármacos manométricos “*Nano Drug Delivery Systems*”, também denominados “*nanocarriers, nanovectors*”, apresentam dimensões entre 0,1 a 100 nm e diferem entre si de acordo com a composição e a organização estrutural (Ali *et al.*, 2014; Couvreur *et al.*, 2002). Diferentes tipos de organização estrutural dos nanocarreadores podem ser encontrados, de acordo com o tipo da molécula ativa a ser encapsulada e a adequação para diferentes vias de administração. Além disso, o *design* dos nanocarreadores é realizado em função do alvo celular e mesmo intracelular específicos para diferentes combinações de fármacos e de acordo com a solubilidade das diferentes moléculas a serem encapsuladas (Fernández-Busquets, 2014; Marques *et al.*, 2017). Entre os diversos sistemas nanoestruturados, destacam-se os lipossomas, as nanocápsulas, as nanoesferas, as nanoemulsões, as nanopartículas magnéticas e, mais recentemente, os sistemas de liberação de fármacos autoemulsionáveis (SEDDS) (Boyd *et al.*, 2008; Bonacucina *et al.*, 2009; Mishra *et al.*, 2010; Dünnhaupt *et al.*, 2015). Os principais tipos de nanopartículas são descritos a seguir.

## **Lipossomas**

Os lipossomas (Figura 16.1A) são estruturas com tamanho menor que o micrômetro (< 20nm a 800 nm) –vesículas com interior aquoso compostas por uma ou mais camadas lipídicas, denominadas lamelas. Formam um efetivo sistema de entrega de fármacos por meio do encapsulamento de moléculas hidrofílicas (solúveis em água), hidrofóbicas (pouco solúveis em água) ou mesmo anfifílicas. Por isso, os lipossomas são considerados extremamente versáteis em sua capacidade de encapsulamento. Eles alteram a velocidade de liberação, evitam ou retardam a degradação no organismo e alteram significativamente a biodistribuição dos fármacos nos tecidos (Aditya *et al.*, 2013; Gutierrez *et al.*, 2016; Jain, Sood, Gowthamarajan, 2014; Pimentel *et al.*, 2007; Want; Yadav; Afrin, 2016).

**Figura 16.1** Desenho esquemático dos sistemas nanoestruturados: lipossoma (A); nanopartícula lipídica sólida (B); carreador lipídico nanoestruturado (C); nanoemulsão (D); nanocápsula (E) e nanoesfera (F).



Fonte: Adaptada de Schaffazick; Guterres, 2003; Wang *et al.*, 2014; Pohlmann *et al.*, 2015.

### Nanopartículas lipídicas sólidas

As nanopartículas lipídicas sólidas (NLS) são sistemas coloidais (Figura 16.1B) formados por nanopartículas de forma esférica (100 a 1.000 nm) mais estáveis que os lipossomas, devido a seu núcleo lipídico rígido hidrofóbico e sólido (a temperatura ambiente e corporal), rodeado por uma monocamada de fosfolípidios. São estabilizadas por um ou mais tensoativos e têm a capacidade de solubilizar compostos lipofílicos e hidrofílicos. Evitam a degradação fotoquímica ou oxidativa do fármaco e promovem a liberação controlada do fármaco encapsulado. São de fácil fabricação, de baixo custo e estáveis (Jain; Sood; Gowthamarajan, 2014; Want; Yadav; Afrin, 2016).

### Carreador lipídico nanoestruturado (CLN)

Trata-se de uma composição binária de lipídios sólidos biocompatíveis e lipídios líquidos (óleo) em proporções adequadas (Figura 16.1C), que permanecem semissólidos à temperatura corporal. Os CLN surgiram para ultrapassar as limitações das NLS, que contêm somente lipídios sólidos à temperatura ambiente e apresentam menor capacidade de carregamento de moléculas e menor estabilidade. Os CLN têm capacidade de maior carga e

menor propensão à expulsão de substância ativa da matriz lipídica durante o armazenamento. Diferentes estruturas podem ser obtidas de acordo com sua composição de lipídios e método de preparo (Jain; Sood; Gowthamarajan, 2014).

### **Niossomos**

São novos sistemas de entrega com estrutura muito semelhante aos lipossomos, mas compostos inteiramente por tensioativos não iônicos sintéticos que formam bicamadas poliméricas artificiais. Foram desenvolvidos com o objetivo de superar as restrições dos lipossomas e aumentar a estabilidade em diferentes meios biológicos (Want; Yadav; Afrin, 2016).

### **Micro/nanoemulsões**

As microemulsões (ME) (Figura 16.1D) são, por definição, termodinamicamente estáveis e com tamanho de partícula menor que 100 nm, pouco estáveis à diluição, contendo altos teores de surfactantes e cossurfactantes (Aditya *et al.*, 2013). As nanoemulsões (NE) são, por sua vez, termodinamicamente instáveis e sujeitas às instabilidades coloidais, pois apresentam diâmetro de glóbulos maiores. Por outro lado, são bem mais estáveis à diluição e contêm menores teores de surfactantes, o que reduz significativamente a toxicidade para as células e os tecidos. No entanto, as nanoemulsões podem ter uma elevada estabilidade cinética (Müllertz *et al.*, 2010).

### **Nanopartículas poliméricas**

O termo “nanopartícula” inclui as nanocápsulas e as nanoesferas poliméricas (Figura 16.1E e F), as quais diferem entre si segundo a composição e a organização estrutural. As nanocápsulas são sistemas coloidais vesiculares constituídas por um invólucro ou uma parede polimérica, disposta ao redor de um núcleo geralmente oleoso sólido ou gelificado, podendo o fármaco estar dissolvido ou aprisionado neste núcleo e/ou adsorvido à parede polimérica. As nanocápsulas são utilizadas para a vetorização de fármacos hidrofóbicos, incorporados na cavidade interna oleosa em altos teores. Por outro lado, as nanoesferas, que não apresentam óleo em sua composição, são formadas por uma matriz polimérica única, na qual o fármaco pode estar retido fisicamente ou dissolvido (Legrand *et al.*, 1999; Santos *et al.*, 2005;

Schaffazick; Guterres, 2003). As nanoesferas acomodam as moléculas ativas na própria matriz polimérica, e a forma desta dispersão determina, em grande parte, a velocidade de liberação para o meio externo ou biológico (Assolini *et al.*, 2017).

A forma de liberação do fármaco varia conforme a estrutura química do polímero. Nas nanocápsulas, a liberação pode ser desencadeada por mudanças estruturais, como o rompimento da parede polimérica ou sua degradação. Nas nanoesferas, o mecanismo de liberação envolve a difusão do bioativo entre o polímero e o meio externo, que pode ocorrer de acordo com a velocidade de degradação do polímero ou pelo intumescimento da matriz, quando o material tem maior hidrofília ou não é biodegradável. Tais características interferem diretamente na forma e na velocidade de liberação e “*delivery*” intracelular do fármaco (Gutierrez *et al.*, 2016). As nanopartículas apresentam um grande potencial como sistema manométrico de entrega de bioativos, por sua capacidade de variação nas propriedades de superfície, carregamento de diferentes tipos de moléculas para administração sistêmica ou localizada, oral ou parenteral, maior estabilidade físico-química e menores custos de matéria-prima e de processo – fatores que efetivamente aumentam as chances de aplicação e comercialização (Aditya *et al.*, 2013; Akbari; Oryan; Hatam, 2017; Asthana *et al.*, 2013). Os polímeros envolvidos no preparo das nanopartículas podem ser alfa-hidroxiácidos sintéticos (poliésteres), como o ácido polilático co-glicólico (PLGA), poliéteres diversos, como o polietilenoglicol (PEG), ou ainda polímeros naturais como o alginato, a quitosana, o amido e os derivados da celulose (Assolini *et al.*, 2017).

## **Dendrímeros**

Os dendrímeros são estruturas macromoleculares em 3D altamente ramificadas. São constituídos de um núcleo, a partir do qual várias gerações de monômeros vão sendo adicionados formando camadas interiores repetidas, alinhadas e unidas por meio do núcleo interior. Muitas vezes, apresentam um arcabouço esférico, que se assemelha à copa de uma árvore. Sua superfície ramificada aumenta a capacidade de carrear fármacos em quantidades mais elevadas e previsíveis, proporcionando maior controle da liberação da molécula ativa associada ao dendrímero (Aditya *et al.*, 2013; Gutierrez *et al.*, 2016).

## **Nanossuspensão**

A nanossuspensão é um sistema de entrega coloidal sem matriz, em que o fármaco está suspenso em dispersão e o cristal ou o agregado amorfo do fármacos estão estabilizados por meio de surfactantes. As nanossuspensões alteram a absorção dos fármacos aumentando a biodisponibilidade. São geralmente adequados para fármacos pouco solúveis em água (Want; Yadav; Afrin, 2016).

## **Pontos quânticos**

São nanopartículas (entre 2 e 10 nm) semicondutoras fluorescentes conhecidas como *quantum dots*. Apresentam fotoestabilidade e espectros de emissão que possibilitam seu uso para o estudo de processos intracelulares no nível molecular, imagem celular, segmentação de tumores e desenvolvimento de métodos de diagnósticos. Biomoléculas ou polímeros podem ser associados para obter propriedades específicas, a fim de minimizar seus efeitos tóxicos. Os *quantum dots* são formados, em sua maioria, por metais, os quais mostram citotoxicidade. Assim, pode ocorrer liberação de substâncias, íons tóxicos, como o cádmio e o selênio em alguns casos (Aditya *et al.*, 2013; Cancino *et al.*, 2014).

## **Nanotubos de carbono**

Os nanotubos de carbono apresentam composição orgânica ou inorgânica e constituem uma automontagem de folhas de átomos de carbono dispostos em tubos, em estruturas contendo uma ou mais paredes concêntricas. Têm superfícies internas e externas que podem ser funcionalizadas por diferentes tipos de reações químicas (Want; Yadav; Afrin, 2016). Os nanotubos têm sido intensamente empregados e estudados por suas aplicações muito variadas. Entretanto, estudos toxicológicos recentes evidenciam alta toxicidade para o emprego em terapia (Rahman *et al.*, 2017; Wang *et al.*, 2013; Zhang *et al.*, 2014).

## **Nanopartículas metálicas**

As nanopartículas metálicas são constituídas de agregados nanométricos bem definidos dos metais nobres, cujas propriedades inerentes promovem maior área de superfície. O metal

escolhido e suas condições de preparo e redução definem o tamanho e a forma da nanopartícula (Gutierrez *et al.*, 2016). As nanopartículas metálicas mais comuns são as de prata, que apresentam atividade antimicrobiana e anti-inflamatória, formando conjugados com anticorpos (Assolini *et al.*, 2017).

### **Sistemas lipídicos autoemulsionáveis**

Os *self-emulsifying drug delivery systems* (SEDDS) são sistemas utilizados para aumentar a biodisponibilidade de fármacos pouco solúveis. Estes são misturas isotrópicas anidras contendo óleo, surfactante e fármaco que, ao entrarem em contato com a fase aquosa, se emulsionam espontaneamente em condições de suave agitação, formando emulsões finas do tipo óleo e água. No organismo, a agitação necessária para a formação das emulsões é fornecida por motilidade do trato gastrointestinal (Spósito *et al.*, 2017a; Pouton; Porter, 2008; Date *et al.*, 2010). A terminologia em torno dos sistemas autoemulsionáveis depende do sistema formado após emulsificação sendo chamados tanto de sistemas automicroemulsionáveis (SMEDDS) como de sistemas autonanoemulsionáveis (SNEDDS). Isso ocorre pelo fato de os SMEDDS e os SNEDDS formarem emulsões com tamanho da gotícula submicrométrica relacionada com as microemulsões e nanoemulsões, respectivamente (Müllertz *et al.*, 2010).

### **Nanotecnologia e o diagnóstico das parasitoses**

A microscopia convencional ainda é o padrão-ouro para o diagnóstico da maioria das infecções parasitárias. Entretanto, dependem de instalações, pessoal treinado e experiente, além de apresentar limitações em termos de sensibilidade e especificidade. Outro ponto importante no diagnóstico das parasitoses é a predominância dessas doenças em locais de baixa renda, o que cria a necessidade do desenvolvimento de: (1) dispositivos acessíveis de baixo custo; (2) sensíveis (a rigor, acima de 98%) com alta especificidade (não abaixo de 95%); e (3) portáteis e de alto rendimento, que possibilitem o diagnóstico precoce e em massa nos chamados pontos de atendimento. Tais características podem ser desenvolvidas e alcançadas por meio do emprego da nanotecnologia aos métodos de diagnóstico, pelo uso das nanopartículas (Lukianova-Hleb *et al.*, 2015; Sánchez-Ovejero *et al.*, 2016).

Os estudos no campo da proteômica – área da biotecnologia que estuda as proteínas e suas isoformas contidas em diferentes tipos de amostra – são promissores e possibilitam a

identificação das alterações nos perfis proteicos no indivíduo infectado e naquele não infectado. Isso leva à compreensão da patogênese e da resposta imunológica das doenças e, principalmente, à identificação de possíveis biomarcadores de proteínas que proporcionem o diagnóstico precoce e o prognóstico da doença (Sánchez-Ovejero *et al.*, 2016). A nanotecnologia associada à proteômica – nanoproteômica – pode minimizar problemas como a complexidade das proteínas e suas modificações no metabolismo (Rosa; Rocha; Furlan, 2007). Os *microarrays*, dispositivos que avaliam a expressão de milhares de genes em diferentes tecidos, em organismos humanos e vegetais, e em diferentes ambientes, podem utilizar matrizes em tamanho nanométrico (Rosa; Rocha; Furlan, 2007). Isso possibilita o aumento do nível de multiplexação (transmissão simultânea de múltiplos sinais) e o estudo de diferentes parâmetros e de milhares de proteínas ao mesmo tempo, o que oferece um alto rendimento (Sánchez-Ovejero *et al.*, 2016).

Os biossensores e plataformas de detecção de agentes patogênicos desenvolvidos a partir das abordagens envolvendo proteômica e nanotecnologia, têm potencial para unir qualidade dos dados a ultrasensibilidade e custo-efetividade superior. Tal fato impacta positivamente os programas de controle sustentável existentes contra doenças parasitárias, especialmente em países subdesenvolvidos (Sánchez-Ovejero *et al.*, 2016)

Infelizmente, tal abordagem ainda é mais promissora do que realista, sendo poucas as pesquisas sobre a temática. A seguir, serão apresentados alguns estudos sobre o diagnóstico específico a cada tipo de parasitose.

## **Malária**

Para a malária, métodos diagnósticos fundamentados principalmente no uso de biomarcadores e nanotecnologia têm sido desenvolvidos. *Aptamers* (oligonucleótidos de cadeia simples) de DNA foram usados para o reconhecimento de um biomarcador da malária, a lactato desidrogenase de *Plasmodium falciparum* (Godonoga *et al.*, 2016).

Hemben, Ashley e Tothill (2017) desenvolveram um biossensor com base em nanopartículas de ouro para detecção de um biomarcador do *P. falciparum* (proteína 2 rica em histidina). Esse sensor demonstrou alta sensibilidade e rapidez, além de ser portátil e de baixo custo, o que possibilita sua aplicação em campo e em países com recursos limitados.

Recentemente, desenvolveu-se um método para a detecção da hemozoína, um pigmento malárico presente em todos os tipos de parasitos e estágios da doença. Trata-se de um

dispositivo de diagnóstico não invasivo e rápido (20 s) que utiliza excitação óptica transdérmica e detecção acústica por meio de *nanobubbles* de vapor, aplicável em humanos e no mosquito vetor da malária. Este método é portátil, de baixo custo e de fácil aplicação em larga escala. Novos estudos estão sendo desenvolvidos para o aumento da sensibilidade do dispositivo, o que possibilita o diagnóstico da malária em pacientes assintomáticos ou com baixa parasitemia (Lukianova-Hleb *et al.*, 2015).

### **Leishmaniose**

A combinação da sequência de ácido nucleico amplificado com nanobastões (*nanorods*) de ouro foi utilizado em um teste colorimétrico para o diagnóstico da leishmaniose, com base no rRNA, apresentando 100% de sensibilidade e 80% de especificidade e vantagens sobre outros ensaios moleculares. Tais resultados sugerem que seu potencial pode ser expandido para a detecção de outros tipos de microrganismos (Niazi *et al.*, 2013).

Nanopartículas de ouro (NPAu) foram utilizadas para diagnosticar *Leishmania* spp. por meio do DNA, em amostras clínicas de controle positivo e negativo, e sangue de cães infectados com *Leishmania* canina. Na ausência de DNA complementar, as sondas NPAu mudavam da cor vermelha para roxo e, na presença de DNA-alvo, a cor da solução permanecia vermelha. As sondas foram detectadas por observação visual. O teste apresentou alta sensibilidade e especificidade, tornando-se uma solução para o diagnóstico prático e rápido da existência do parasito no sangue (Andreadou *et al.*, 2014).

### **Tripanossomíase americana: doença de Chagas**

O diagnóstico convencional da doença de Chagas varia conforme a fase da infecção, podendo ser parasitológico ou sorológico, o que restringe sua portabilidade para remotas. Os estudos que envolvem a nanotecnologia no diagnóstico da doença de Chagas são escassos e inconclusivos (Morilla; Romero, 2015).

O nanodispositivo em fase mais avançada de testes de validação é uma plataforma de imunossensibilidade eletroquímica chamada Nanopoc<sup>®</sup>, desenvolvida por uma parceria entre o Instituto Nacional de Tecnologia Industrial e a Universidade Nacional de San Martín; Buenos Aires) na Argentina. Seus resultados têm mostrado maior eficiência e maior rapidez para o diagnóstico da tripanossomíase americana com relação ao teste ELISA comercial. O sistema é

composto por quatro proteínas recombinantes (PVS/NP<sub>Ag</sub>/SiPy + Cl) imobilizadas em sílica revestida com nanopartículas (NP) funcionalizadas e superparamagnéticas de óxido de ferro. As NP são atraídas para o eletrodo por meio de um campo magnético (Morilla; Romero, 2015).

Recentemente, um sistema microfluídico modificado por eletrodeposição de nanopartículas de ouro sobre um eletrodo de carbono, funcionalizadas com proteínas de epimastigotas de *Trypanosoma cruzi*, foi aplicado com sucesso para a determinação quantitativa de anticorpos IgG específicos existentes em amostras de soro de pacientes com a doença de Chagas (Erdmann *et al.*, 2013). Entretanto, Morilla e Romero (2015) chamaram a atenção para a limitação de tal estudo, pois as amostras utilizadas foram muito reduzidas (20 sorológicas positivas e 5 negativas).

## **Toxoplasmose**

Os testes de diagnóstico da toxoplasmose são realizados por detecção de anticorpos do hospedeiro, por isolamento de parasitos, porém apresentam pouca sensibilidade e especificidade. O método mais utilizado atualmente é a detecção de imunoglobulina IgG, IgM, IgA e IgE específicos para o antígeno do *T. gondii*. Hegazy *et al.* (2015) realizaram um imunoenensaio para a detecção de antígenos de superfície de *T. gondii*, utilizando nanopartículas magnéticas revestidas com anticorpos policlonais IgG, os *immunomagnetic-bead* ELISA (IMB-ELISA). Os resultados evidenciaram sensibilidade (98%) e especificidade (96,4%) com relação ao teste ELISA sanduíche (sensibilidade 92% e especificidade 92,7%). As nanopartículas de ouro têm sido utilizadas para o desenvolvimento de testes diagnósticos para *T. gondii*. Jiang *et al.* (2013) construíram e testaram, com resposta positiva para detecção de IgM anti-*T. gondii*, um imunossensor eletroquímico, utilizando nanopartículas magnéticas de ouro (Au-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>) associadas a folhas de grafeno. Observaram-se boa seletividade, estabilidade e reprodutibilidade. Além disso, o uso do Au-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> demonstrou ser um método simples e sem prejuízo químico na regeneração.

Li *et al.* (2015) utilizaram um teste de imunocromatografia de fluxo lateral (IAFL) com base em nanopartículas de ouro com ácido polimetacrílico modificado (PMMA), para detecção de IgM específica para TORCH (toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, sífilis e infecção pelo vírus da herpes simples). A IAFL, conjugada com IgM anti-humano, rendeu 100% de sensibilidade e especificidade, demonstrando o potencial para seu uso em outras doenças autoimunes agudas. Yang *et al.* (2009) desenvolveram um teste rápido para TORCH, por meio

de *microarray* contendo os cinco antígenos. Foram usados pontos quânticos de CdTe para rotular o anticorpo secundário. O teste foi aplicado a 100 amostras sorológicas de pacientes ambulatoriais escolhidos aleatoriamente. Obtiveram-se sensibilidade e especificidade superiores a 85%, com taxas semelhantes ao teste padrão-ouro, ELISA. Além disso, os *microarrays* demonstraram vantagens com relação ao tempo de detecção, estabilidade do sinal, custo e operação.

Os nanomateriais também podem ser utilizados para detecção do DNA-alvo, seja por meio do uso de nanopartículas de níquel de 20 nm (Xu *et al.*, 2013) seja através de pontos quânticos sintetizados com nanopartículas magnéticas de Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (Xu *et al.*, 2011), biossensores com nanopartículas magnéticas fluorescentes de CdTe/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (He *et al.*, 2015) ou utilizando sondas de detecção fundamentadas no mecanismo de transferência de energia por ressonância de fluorescência e pontos quânticos de nanopartículas de CdTe/Ni multifuncionais e magnético-fluorescentes (Miao *et al.*, 2011).

### **Cisticercose/neurocisticercose**

Para o diagnóstico da forma humana, necessita-se atualmente da imagem do sistema nervoso central para a confirmação e a determinação do tipo da doença. Um diagnóstico sorológico rápido que identifique anticorpos específicos é considerado muito útil, pois possibilita estimar a carga (soroprevalência) em grupos populacionais suscetíveis (Corstjens *et al.*, 2014).

Hoje em dia, o teste sorológico padrão de referência é a imunoelectrotransferência de enzimas. No entanto, ele tem como limitação sua pouca disponibilidade, devido ao tamanho do aparelho necessário para análise, o que dificulta seu transporte e seu acesso a áreas mais remotas (Corstjens *et al.*, 2014). Na tentativa de superar este obstáculo, Corstjens *et al.* (2014) desenvolveram um teste de triagem do rT24 H expresso em bactérias, como marcador para neurocisticercose, por meio do uso do fluxo lateral rápido e utilizando nanopartículas de fósforo em combinação com um analisador leve e portátil. Os resultados mostraram sensibilidade clínica de 96% e especificidade de 98% para a detecção de dois ou mais cistos cerebrais viáveis de neurocisticercose.

## Nanotecnologia e o tratamento das moléstias parasitárias

A resistência dos parasitos, a baixa efetividade e a alta toxicidade dos fármacos existentes disponíveis para o tratamento criam a necessidade urgente de investimentos em pesquisa e desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas. Em um primeiro momento, o enfoque deve ser dado a novas abordagens de entrega e liberação de fármacos, em oposição ao uso de novos fármacos, por ser, em princípio, uma estratégia menos dispendiosa (Marques *et al.*, 2017; Urbán; Ranucci; Fernández-Busquets, 2015).

A nanotecnologia pode auxiliar por meio do desenvolvimento e do aprimoramento de sistemas de entrega, usando-se nanocarreadores de fármacos. Estes são de tecnologia nanomédica e podem (1) melhorar a eficácia e a taxa de liberação do fármaco (biodisponibilidade); (2) melhorar a solubilidade de compostos hidrofóbicos, otimizando sua absorção no trato gastrointestinal; (3) diminuir a toxicidade do fármaco; (4) proporcionar a interação do sistema imunológico, através da facilitação da fagocitose pelos macrófagos; e (5) construir estruturas multifuncionais para a entrega de vários fármacos simultaneamente. As particularidades de cada doença e tipo de parasito e as restrições e limitações dos quimioterápicos disponíveis, bem como as características de cada nanoDDSs, devem ser levadas em consideração na escolha do melhor sistema de entrega (Ali *et al.*, 2014; Assolini *et al.*, 2017; Khalil *et al.*, 2013).

### Malária

A malária é causada por protozoários do gênero *Plasmodium*. Eles são os seguintes: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malarie* e *P. knowlesi* (Jain; Sood; Gowthamarajan, 2014). A doença é transmitida ao homem por meio da picada de fêmeas do inseto do gênero *Anopheles*. O tratamento atual tem como fármacos principais a quinina, a cloroquina, a primaquina, o arteméter, o artesunato e a lumefantrina. Apesar da oferta de diferentes moléculas ativas, a terapia antimalárica encontra falhas, devido a múltiplos fatores: (1) o surgimento e a disseminação de cepas de *P. falciparum* resistentes à cloroquina, principal fármaco usado no tratamento da malária no mundo (Panneerselvam *et al.*, 2016); (2) a falta de eficácia dos fármacos em todas as espécies de *Plasmodium* e seus efeitos adversos; (3) os efeitos tóxicos em altas concentrações e os efeitos subletais nas cepas de *Plasmodium* resistentes quando utilizadas em baixas doses para evitar efeitos colaterais, o que induz a baixa eficácia do

tratamento (Pimentel *et al.*, 2015; Urbán; Ranucci; Fernández-Busquets, 2015); (4) os esquemas de tratamento complexos, com associação de dois ou mais medicamentos; (5) falhas técnicas na realização das campanhas de combate à malária e ao inseto vetor; (6) poucos investimentos governamentais; e (7) a resistência dos vetores aos inseticidas disponíveis (Pimentel *et al.*, 2015).

A nanotecnologia pode auxiliar em tal propósito, por meio de técnicas inovadoras que estão sendo desenvolvidas. Entretanto, existem obstáculos a serem superados. O fármaco necessita ser direcionado precisamente ao alvo, entrar na célula sem encontrar forte oposição, oferecer a quantidade letal adequada para o parasito e ser liberado de modo controlado na corrente sanguínea para permanecer durante um período de maneira a possibilitar a interação prolongada com glóbulos vermelhos infectados e membranas parasitárias sem provocar resistência (Aditya *et al.*, 2013; Marques *et al.*, 2017). Provavelmente, isso não será alcançado com um único tipo de nanopartícula, mas com um estudo comparativo entre diferentes tipos de nanocarreadores que possam atuar como um “cavalo de Troia” somente nas hemácias infectadas (Pimentel *et al.*, 2015; Urbán; Fernández-Busquets, 2014a; Marques *et al.*, 2017).

Com consequente melhora da compreensão do parasito *Plasmodium* e de seu ciclo de vida e com as evoluções científicas e tecnológicas, novos alvos potenciais estão sendo identificados para o desenvolvimento de novos fármacos para o controle da malária (Pimentel *et al.*, 2015). A compreensão das características (1) da membrana dos glóbulos vermelhos infectados; (2) da membrana vacuolar parasitófora; (3) da membrana plasmática do parasito e; (4) de mitocôndrias, ácidos nucleicos e apicoplasto – organela recentemente descoberta e essencial para a sobrevivência do parasito pode levar ao desenvolvimento de novos fármacos. O uso (1) de proteases envolvidas na replicação do parasito intraeritrócito; (2) das quinases dependentes de ciclinas que têm papel importante na multiplicação e no desenvolvimentos dos parasitos; e (3) dos sistemas oxidativos é importante no estudo de novos alvos para o tratamento da malária (Jain; Sood; Gowthamarajan, 2014).

Embora intensamente estudados, os lipossomas, desenvolvidos para o tratamento da malária, não têm estabilidade no trato gastrointestinal, são de alto custo de produção e carregam baixas quantidades de fármacos. Tais fatores reduzem as chances de indicação deste tipo de nanocarreador para o controle da malária em grande número de pacientes em países mais pobres.

Alguns autores observaram a dificuldade de fusão dos lipossomas contendo lipídios de bicamada saturados com os glóbulos vermelhos infectados pelo *Plasmodium*, contrariamente à

fácil fusão dos lipossomas de bicamada fluida que apresentam dificuldade para a retenção do fármaco. Assim, em ambos os casos, observou-se a entrega de uma fração relativamente pequena do medicamento original. Isso reforça a necessidade de terapias combinadas com fármacos de estruturas diferentes, lipofílicos e hidrofílicos e outros tipos de nanocarreadores mais estáveis (Urbán; Fernández-Busquets, 2014a; Marques *et al.*, 2016). A adaptação de nanocarreadores tem sido estudada como alternativa (Marques *et al.*, 2017). Protótipos de lipossomas carregados com heparina têm sido desenvolvidos para o direcionamento da entrega de medicamentos antimaláricos aos glóbulos vermelhos infectados com *Plasmodium*. Os estudos baseiam-se na biocompatibilidade das formulações lipídicas e na inexistência de resistência comprovada do *Plasmodium* à heparina.

A aplicação de nanopartículas de lipídios em pesquisa tem mostrado ser promissora para o tratamento experimental da malária em modelos animais, destacando-se o uso de lipossomas, nanopartículas lipídicas sólidas (NLS), carreadores lipídicos nanoestruturados (CLN), nanoemulsões (NE) e microemulsões (ME). O Quadro 16.1 mostra alguns dos principais estudos utilizando a nanotecnologia no tratamento experimental da malária.

**Quadro 16.1** Sistemas nanocarreadores para o tratamento experimental da malária, conforme o tipo de vetor. (continua)

Vetor	Efeitos observados	Referência
<b>Lipossomas</b>		
Lipossomas carregados com curcuminoides associados à $\square/\square$ arteméter	Redução da parasitemia e maior taxa de sobrevivência, em comparação com o grupo controle (não tratado e tratado com curcumina livre).	Aditya <i>et al.</i> , 2012
Lipossomas peguillados carregados com artemisinina e artemisinina-curcumina	Menor variabilidade da concentração do fármaco e efeito antimalárico imediato após a administração da associação, em contraste com a artemisinina pura, que diminuiu os níveis de parasitemia apenas 7 dias após o início do tratamento, com concentração flutuante.	Isacchi <i>et al.</i> , 2012
Arteméter encapsulado em lipossomas compostos de fosfatidilcolina de ovo e Colesterol	100% de eficácia terapêutica (cura) anti- <i>P. chabaudi</i> <i>in vivo</i> .	Chimanuka <i>et al.</i> , 2002
Lipossoma de cloroquina	Maior afinidade com anticorpos em eritrócitos infectados com <i>P. falciparum</i> pRBCs <i>in vitro</i> .	Urbán <i>et al.</i> , 2011
<b>Nanoemulsões</b>		
Primaquina	Liberação lenta e maior estabilidade do fármaco. Maior efetividade como sistema de entrega para atingir gametócitos e hipnozoítos. Aumento da sobrevivência, menor atividade hemolítica da primaquina e progressiva redução do parasito <i>in vitro</i> .	Dierling; Cui, 2005
Curcuminoides	Dobro de atividade anti- <i>Plasmodium</i> <i>in vivo</i> .	Nayak <i>et al.</i> , 2010

(conclusão)

Vetor	Efeitos observados	Referência
<b>Nanopartículas lipídicas sólidas (NLS)</b>		
Transferrina (Tf) e quinina	Maior captação do fármaco no cérebro <i>in vivo</i> .	Gupta; Jain A; Jain S, 2007
Primaquina	Eficácia 20% maior do que a fórmula oral convencional, com perfil de liberação constante do fármaco durante 72 h, <i>in vivo</i> .	Omwoyo <i>et al.</i> , 2014
<b>Carreador lipídico nanoestruturado (CLN)</b>		
Arteméter conjugado com lipídios sólidos e óleo de soja (lipídios líquidos)	Ausência de toxicidade no fígado e rim, menor hemotoxicidade e melhor biocompatibilidade que a solução simples do fármaco <i>in vivo</i> .	Aditya <i>et al.</i> , 2010
<b>Nanopartículas poliméricas</b>		
Dendrímeros de polietilenoglicol (PEG) carregados com arteméter	Maior capacidade de entrega controlada do antimalárico em eritrócitos infectados.	Bhadra, Bhadra S e Jain, 2005
Dendrímeros de (PEG) recobertos por sulfato de condroitina	Maior atividade antimalárica <i>in vivo</i> , em comparação com a solução livre. Redução da capacidade hemolítica, dos níveis de trofozoítos jovens em cultura de <i>P. falciparum</i> e maior permanência da cloroquina no sangue.	Bhadra, Bhadra S e Jain, 2006
Nanocápsula de halofantrina	Redução mais rápida da parasitemia nas primeiras 48 h pós-tratamento com dose única e concentração do fármaco estável e prolongada no sangue em comparação com o fármaco livre <i>in vivo</i> .	Mosqueira <i>et al.</i> , 2004
Nanocápsula de ácido polilático (PLA) carregada com halofantrina	Aumento do tempo na circulação sanguínea da halofantrina, o que sugere maior eficácia para o tratamento da malária grave <i>in vivo</i> .	Mosqueira <i>et al.</i> , 2006
Nanocápsula de ácido polilático (PLA) carregada com halofantrina	Redução dos efeitos cardiotoxicos da halofantrina <i>in vivo</i> , mesmo em doses altas.	Leite <i>et al.</i> , 2007
Nanocápsulas de arteméter VO	Redução dos efeitos cardiotoxicos do artemeter e aumento da eficácia antimalárica oral <i>in vivo</i>	Souza <i>et al.</i> , 2018

Fonte: elaborado pelos autores

As poliamidoaminas (PAA) têm sido estudadas como nanovetores para a cloroquina e a primaquina no tratamento da malária (Urbán *et al.*, 2014b). Os sistemas de entrega derivados de poliamidoamina, segundo os autores, são proeminentes, considerando que não agridem o meio ambiente e são de fácil produção, baixo custo e reproduzíveis em escala industrial. Portanto, mostram-se muito úteis em regiões de baixa renda (Urbán; Ranucci; Fernández-Busquets, 2015). Além disso, os nanocarreadores são rapidamente capturados pelo fígado ou pelo rim e circulam por longos períodos na corrente sanguínea. Essa circulação prolongada facilita as interações dos polímeros com as células alvo (Richardson *et al.*, 1999; Richardson *et al.*, 2010).

A atividade antimalárica de nanopartículas com metais também tem sido estudada, devido à maior área de superfície (Gutierrez *et al.*, 2016). A atividade antiplasmodial de nanopartículas de paládio sintetizados usando extrato aquoso foliar de *Eclipta prostrata* foi

testada contra o *P.berghei* em camundongos albinos suíços. Houve uma redução da parasitemia em 78,13%, sendo a produção deste composto de grande facilidade, o que o torna viável economicamente (Rajakumar *et al.*, 2015). No entanto, os efeitos tóxicos do uso de materiais nanoestruturados metálicos têm sido fortemente questionados. Assim, esses materiais devem ser testados em modelos animais, antes de seu emprego em ensaios clínicos.

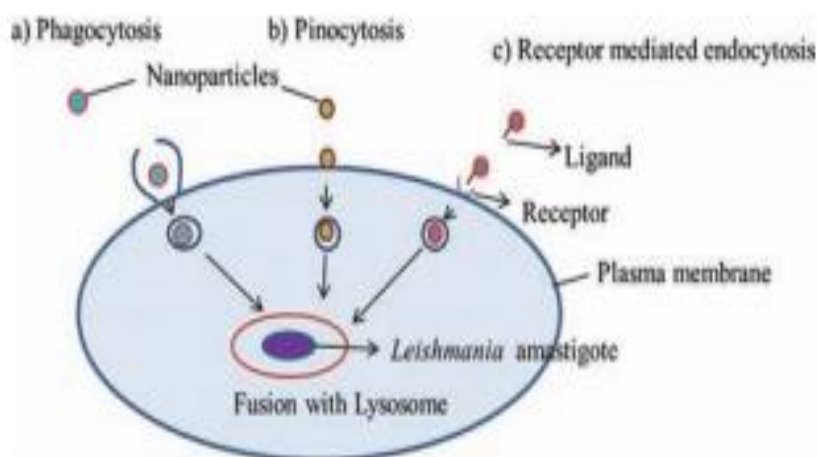
## **Leishmaniose**

A leishmaniose consiste em uma doença parasitária causada por protozoários flagelados do gênero *Leishmania* e transmitida por insetos dípteros flebotomíneos. É uma doença amplamente difundida no mundo e considerada negligenciada pela OMS. Os antimoniais pentavalentes – estiboglucanato de sódio e antimoniato de meglumina – são considerados medicamentos de primeira escolha. É o padrão-ouro no tratamento (Akbari; Oryan; Hatam, 2017; Asthana *et al.*, 2013; Kumar *et al.*, 2017). Entretanto, o tratamento humano também inclui o uso de metilfosina, anfotericina B, paramomicina, fluconazol, posaconazol, alopurinol e bisfosfonatos, entre outros. Os inseticidas usados no combate ao mosquito vetor são os herbicidas com dinitroanilina; trifluralina e orizalina; e derivados de poliamina de bisnaftalimidopropil.

Apesar do grande número de opções de fármacos para o tratamento, a quimioterapia atual possui uma série de limitações, como alto custo, via de administração parenteral requerendo hospitalização, alta toxicidade e desenvolvimento de resistência do parasito aos fármacos e associação a outras doenças que causam forte imunossupressão e dificuldades no tratamento (Akbari; Oryan; Hatam, 2017).

A nanotecnologia tem oferecido resultados pré-clínicos promissores no tratamento da leishmaniose, o que reduz os problemas do tratamento atual – os lipossomas são os nanocarreadores mais estudados e já estão disponíveis comercialmente (Gutiérrez *et al.*, 2016). No caso da leishmaniose, a resposta imunológica ocorre pela ativação de macrófagos, em que o parasito é fagocitado. Alguns fatores influenciam na eficiência da absorção de partículas pelos macrófagos, como tamanho, propriedades superficiais das nanopartículas e caminho endocítico empregado (Figura 16.2).

**Figura 16.2** Diagrama esquemático que mostra os caminhos endocíticos potenciais para as nanopartículas entrarem nos macrófagos infectados.



Fonte: Want *et al.*, 2016.

Existem duas formas de entrega do fármaco ao macrófago infectado: passiva e ativa. A forma passiva utiliza o uso de nanopartículas convencionais (p. ex., nanopartículas poliméricas e lipossomas), sem modificação superficial ou uso de ligantes, para maior especificidade celular (Want; Yadav; Afrin, 2016). No segundo caso, a vetorização ativa, o fármaco é entregue em um nanocarreador, com um ligante que interage com o receptor na superfície da célula-alvo. Ele possibilita a liberação e o acúmulo do fármaco em maior concentração no local requerido, tecido ou órgão.

Os nanocarreadores poliméricos e os lipossomas são muito utilizados na leishmaniose, devido à facilidade de fagocitose pelos macrófagos do fígado e do baço, em que o parasito está instalado. Apesar das muitas vantagens dos lipossomas, eles apresentam como limitação a instabilidade, a qual pode levar à expulsão ou ao vazamento da fármaco para a corrente sanguínea, gerando toxicidade. Os polímeros de ácido láctico com superfície modificada por polietilenoglicol, o PLA-PEG, despertam um especial interesse no tratamento da leishmaniose, já que seu pequeno tamanho torna possível a maior permeação pelas barreiras biológicas. Dessa maneira, pode ocorrer melhor biodistribuição, além de maior eficácia terapêutica dos fármacos associados aos vetores, superando-se as limitações de estabilidade física dos lipossomas (Gutierrez *et al.*, 2016; Want; Yadav; Afrin, 2016).

Em comparação com os produtos farmacêuticos convencionais contendo a anfotericina B, as formulações nanoestruturadas têm custos ainda muito elevados para o tratamento da

leishmaniose. O AmBisome<sup>®</sup> (anfotericina B lipossomal), já com eficácia aumentada e baixa toxicidade comprovada, entre outras características, permanece com uso restrito, devido a seu alto custo. Entretanto, deve-se considerar que os fármacos tradicionais mostram pouca eficiência e alta toxicidade, o que requer substituições ao longo do tratamento e pode gerar mais investimentos, bem como consequente aumento dos custos de tratamento a longo prazo (Gutierrez *et al.*, 2016). O Quadro 16.2 apresenta alguns estudos recentes que utilizaram nanopartículas no tratamento da leishmaniose.

**Quadro 16.2** Sistemas nanocarreadores estudados no tratamento experimental da leishmaniose.

Vetor	Efeitos observados	Referência
Anfotericina B encapsulada PLGA-PGE (NPs)	Atividade antipromastigota e amastigota maior que a do fármaco livre <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> .	Kumar <i>et al.</i> , 2015
Anfotericina B encapsulada com óxido de ferro (Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> ) e peptídeo (glicina)	Redução substancial da parasitemia na leishmaniose visceral em comparação com a AmB isolada	Kumar <i>et al.</i> , 2017
Nanopartículas de quitosana-condroitina sulfato-anfotericina B (NQC-AmB)	Diminuição da parasitemia para <i>L. amazonensis</i> e <i>L. chagasi</i> , com eficácia de 90% para NQC-AmB e 89% AmB pura. Considerando que a AmB pura possui alta toxicidade e a NQC-AmB baixa, essa se torna uma terapia alternativa com grande potencial.	Ribeiro <i>et al.</i> , 2014
Nanoesferas de PLA-PEG (polímero de ácido láctico com superfície modificada por polietilenoglicol) contendo anfotericina B	Maior atividade antiparasitária na leishmaniose visceral (VL) <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> em comparação com o fármaco livre. Há também maior efeito imunomodulador, com acúmulo preferencial nas vísceras.	Costa Lima <i>et al.</i> , 2014
Nanopartículas de PLGA contendo artemisinina	As nanopartículas apresentaram um padrão de liberação sustentada <i>in vitro</i> , com redução significativa da parasitemia em comparação com a artemisinina livre.	Want <i>et al.</i> , 2014
Nanopartículas de albumina contendo miltefosina	As nanopartículas apresentaram significativa diminuição da hemotoxicidade em comparação com a miltefosina pura.	Das <i>et al.</i> , 2010
Nanopartículas de prata + dióxido de titânio + extrato aquoso de <i>Euphorbia</i>	Indução da apoptose da célula infectada pelo parasito.	Zahir <i>et al.</i> , 2015
Nanopartículas de meglumina + dióxido de titânio + prata	Há redução da parasitemia em 2 a 5 vezes, em contraste com o uso do fármaco livre <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> .	Abamor <i>et al.</i> , 2017
Nanopartículas de dióxido de titânio + prata + óleo de <i>Nigella sativa</i>	Redução da carga parasitária com diminuição das taxas de proliferação entre 1,5 a 25 vezes, além de valores de atividade metabólica entre 2 e 4 vezes. Diminuição de 5 a 20 vezes dos índices de infecção de macrófagos <i>in vitro</i> .	Abamor; Allahverdiyev, 2016.
Nanopartículas de ouro conjugadas com quercetina	Absorção completa pelos macrófagos dentro de uma hora <i>in vitro</i> .	Das <i>et al.</i> , 2013

Fonte: elaborado pelos autores

Para o tratamento experimental da leishmaniose cutânea, novas estratégias foram desenvolvidas por meio da administração de doadores exógenos de radicais de óxido nítrico (NO) aos macrófagos infectados. Elas se baseiam na observação de que os protozoários de *Leishmania* comprometem a produção endógena e atividade do iNOS. Os NO são moléculas de

sinalização celular essenciais para a defesa do organismo contra agentes patogênicos. No entanto, as formulações desenvolvidas apresentaram liberação não controlada do NO, requerendo reaplicações frequentes, o que interfere na adesão ao tratamento (Carpenter; Schoenfisch, 2012; Seabra; Durán, 2010). Dessa maneira, as nanopartículas que tiverem a capacidade de liberação controlada tornam-se uma opção mais promissora para a oferta do óxido nítrico (Gutierrez *et al.*, 2016). Assim, realizou-se um estudo duplo-cego, randomizado, *in vivo* e controlado com placebo comparando os efeitos da administração tópica por nanofibra de óxido (NOP) com a administração intramuscular de antimoniato de meglumina (Glucantime<sup>®</sup>, 20 mg/kg/dia, durante 20 dias) para o tratamento de leishmaniose cutânea (LC). As taxas de cura após um seguimento de 3 meses foram 94,8% para o grupo que recebeu Glucantime<sup>®</sup> em comparação com 37,1% no grupo NOP. Apesar da menor eficácia do NOP, observou-se uma frequência significativamente menor de eventos adversos não sérios e uma variação reduzida nos marcadores séricos em pacientes tratados com NOP. O menor número de efeitos adversos e a facilidade para uso tópico justificam a continuidade dos estudos para o desenvolvimento de novas gerações de sistemas NOP para o tratamento da LC (López-Jaramillo *et al.*, 2010).

### **Tripanossomíase americana: doença de Chagas**

A doença de Chagas é uma infecção causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*, descoberta pelo brasileiro Carlos Chagas em 1909. Seu tratamento específico engloba o uso do benznidazol e do nifurtimox, ainda com sérias controvérsias no meio médico. No Brasil, a utilização do nifurtimox foi descontinuada (Brasil, 2003), devido à sua alta toxicidade. Ambos os fármacos são mais eficazes na fase aguda da infecção e apresentam pouca eficácia na fase crônica. Ambos causam muitos efeitos adversos, o que tem justificado a intensa busca por novos compostos e novas formulações farmacêuticas, além e associações de fármacos mais eficazes e seguras (Urbina, 2010; Morilla; Romero, 2015).

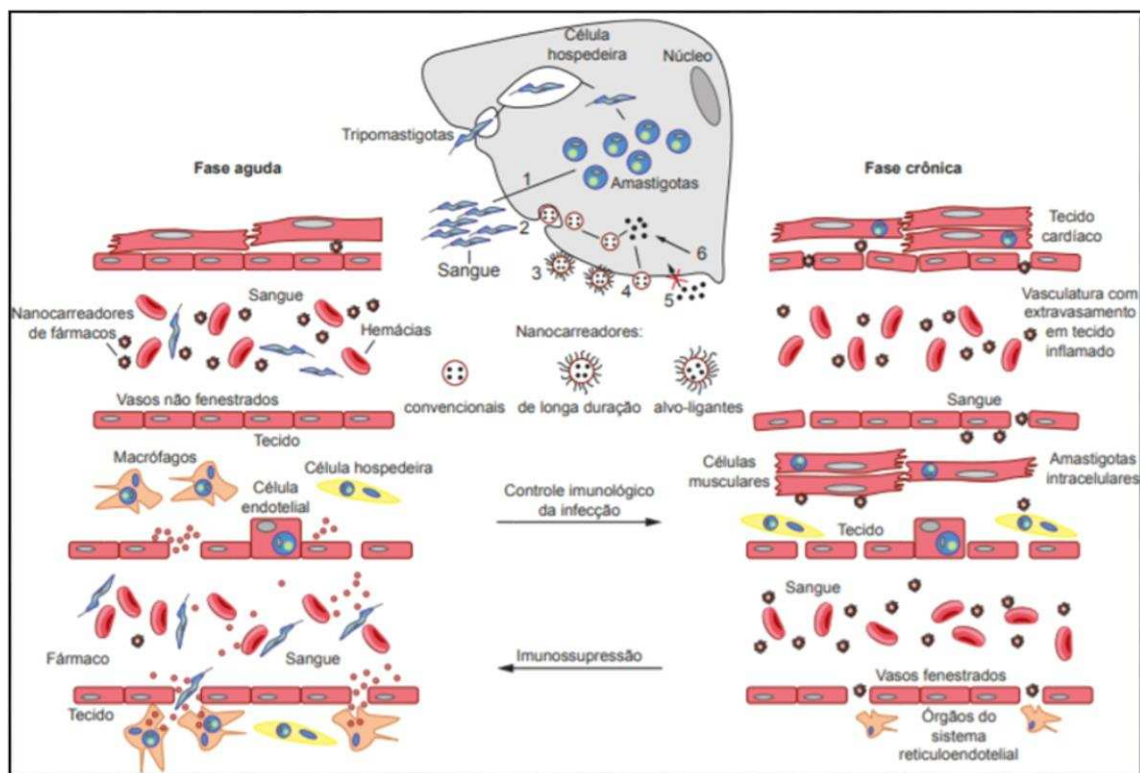
Diferentes estratégias terapêuticas têm sido amplamente utilizadas para a descoberta de novos tratamentos para doença de Chagas, como: 1) reajuste no regime de doses para os medicamentos já utilizados; 2) introdução de terapia combinada; 3) identificação de novos alvos para quimioterapia; e 4) desenvolvimento de novas formulações (Bahia *et al.*, 2014).

Nos últimos anos, novas formulações têm sido estudadas para melhorar a eficácia de fármacos já usados e amplamente testados, que não apresentam um adequado perfil

farmacocinético e de biodistribuição. Algumas tentativas foram realizadas empregando-se o benznidazol associado a diferentes formulações contendo ciclodextrinas e cossolventes, em que se obteve melhor solubilidade por meio da redução do tamanho das partículas (Kayser *et al.*, 2003; Maximiano, 2011; Leonardi, 2013; Manarin *et al.*, 2013). No entanto, essas melhorias nem sempre vêm acompanhadas de maior eficácia terapêutica (Kayser *et al.*, 2003) nos estudos clínicos recentes (projeto Berenice).

Considerando a capacidade de os nanocarreadores em reduzir a toxicidade, modular a farmacocinética e a biodistribuição e mesmo alterar o tráfego intracelular de um fármaco, eles têm sido amplamente investigados quanto a aplicações no tratamento da doença de Chagas, leishmanioses e malária experimentais (Espuelas *et al.*, 2012; Salomon, 2012; Santos-Magalhães & Mosqueira, 2010; Romero; Morilla, 2010). A Figura 16.3 (Bahia *et al.*, 2014) apresenta possibilidades de aplicação específica e modo de interação de nanocarreadores de fármacos com as células e os órgãos para o tratamento de infecções por *T. cruzi* nas diferentes fases da infecção.

**Figura 16.3** Representação esquemática das possibilidades de aplicação específica de fármacos contra o *Trypanosoma cruzi* usando nanocarreadores, em diferentes fases da infecção.



**Fonte:** Adaptada de Bahia *et al.*, 2014.

**Notas:** 1: lise celular; 2: vias endocíticas; 3: internalização mediada por receptor; 4: interação com as membranas; 5: baixa permeabilidade; 6: fármaco livre.

Na parte central da Figura 16.3, a célula hospedeira é representada em detalhes, com a invasão dos tripomastigotas e a formação de amastigotas. A célula infectada sofre lise e libera muitos tripomastigotas que invadem outras células ou migram para a circulação sanguínea. Os nanocarreadores de fármacos são capazes de interagir com a membrana da célula e podem ser internalizados por endocitose, micropinocitose e macropinocitose, bem como por outro mecanismo de internalização em células infectadas (atuando como um “cavalo de Troia”), liberando sua carga dentro do citoplasma. A endocitose mediada por receptores também pode ser prevista com nanocarreadores com interação ligante-alvo. O fármaco livre costuma sofrer má permeabilidade em células infectadas e alcança o citoplasma em baixa concentração. À esquerda da figura, está representada a fase aguda, caracterizada pela abundância de tripomastigotas que circulam, principalmente, no sangue e invadem as células sem especificidade. Os fagócitos também são parasitados, assim como outras células hospedeiras. Em tal fase, a estratégia principal é concentrada em nanocarreadores que circulam mais tempo no compartimento sanguíneo para alcançar tripomastigotas amplamente distribuídos. Por outro lado, nanocarreadores convencionais são rapidamente opsonizados e fagocitados, podendo alcançar os amastigotas no interior das células do sistema imunitário. Usando esses tipos de nanocarreadores, o fármaco pode ser liberado lentamente no sangue e atingir as células parasitadas em tecidos inacessíveis. Os nanocarreadores com tamanho menor que 200 nm podem extravasar para o tecido endotelial fenestrado, sobretudo em órgãos do sistema reticuloendotelial. Na fase crônica, representada à direita da figura, os tripomastigotas são escassos no sangue e nos tecidos; a replicação é menor; e ninhos de amastigotas são encontrados dispersos em tecidos, como cardiomiócitos (cardiomiopatia) e células musculares esqueléticas e lisas (megaesôfago). O parasitismo induz uma resposta imunológica em tais tecidos, que produzem inflamação e fibrose (em fases tardias da doença). Assim, a estratégia consiste em utilizar nanocarreadores de longa circulação para alcançar locais inacessíveis, aproveitando o extravasamento do endotélio em tecidos inflamados, nos quais podem perfundir para a região extravascular. Os nanocarreadores contendo nanocarreadores alvo-ligantes (e, simultaneamente, de longa circulação) potencialmente reconhecidos na superfície cardiomiócitos podem ser úteis para alcançar ninhos de amastigotas em tecido cardíaco (Traduzido – e reproduzido – de Bahia *et al.*, 2014).

O Quadro 16.3 apresenta uma série de estudos envolvendo nanocarreadores contendo fármacos para o tratamento da doença de Chagas.

**Quadro 16.3** Sistemas nanocarreadores contendo fármacos anti- *T. cruzi* estudados conforme o tipo de vetor.

Vetor	Efeitos observados	Referência
<b>NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS</b>		
Nanoesferas de polialquilcianoacrilato contendo nifurtimox	Atividade antiepimastigota maior que a do fármaco livre em baixas concentrações <i>in vitro</i> .	Gonzalez-Martin <i>et al.</i> , 1998
Nanoesferas de etilcianoacrilato contendo nifurtimox	Atividade antiepimastigota maior que a do fármaco livre <i>in vitro</i> .	Sánchez <i>et al.</i> , 2002
Nanoesferas de polialquilcianoacrilato contendo alopurinol	Atividade antiepimastigota maior que a do fármaco livre em baixas concentrações <i>in vitro</i> .	Gonzalez-Martin <i>et al.</i> , 2000
Nanoesferas de PLA-PEG contendo itraconazol, cetoconazol e D0870	Cura de 60 a 90% <i>in vivo</i> (cepas CL e Y) com o D0870, utilizando-se dose IV de 3 mg/Kg durante 30 dias consecutivos.	Molina <i>et al.</i> , 2001
Nanocápsulas de albaconazol	Aumento do tempo médio de sobrevida, maior permanência do albaconazol no tecido subcutâneo	Barros <i>et al.</i> , 2007
Nanocápsulas de PLA-PEG contendo lactona sesquiterpênica (licnofolida)	Aumento da eficácia (cepas CL e Y) em comparação com benznidazol, mesmo em cepas parcialmente resistentes a ele.	Branquinho <i>et al.</i> , 2014
	Alta eficácia IV e oral em cepas resistentes ao benznidazol	Mello <i>et al.</i> , 2016;
	Redução da cardiotoxicidade da licnofolida <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> .	Branquinho <i>et al.</i> , 2017
<b>SISTEMAS AUTOEMULSIONANTES</b>		
SEDDS contendo ravuconazol (RAV-SEDDS)	Aumento significativo da atividade <i>in vitro</i> anti- <i>T. cruzi</i> em cepa Y no nível de IC50 do ravuconazol.	Spósito <i>et al.</i> , 2017 <sup>a</sup>
	Cura de 70% e 100% dos camundongos infectados com cepa Y do <i>T. cruzi</i> com dose diária de 20 mg/kg de RAV-SEEDS por 30 ou 40 dias consecutivos, respectivamente	Spósito <i>et al.</i> , 2017 <sup>b</sup> .
SNEDDS contendo benznidazol	Aumento na taxa de cura <i>in vivo</i> (cepa Y) com um quarto da dose geralmente utilizada no tratamento clássico, em um regime de dose menos frequente (10 doses durante 20 dias).	Oliveira <i>et al.</i> , 2014
<b>LIPOSSOMAS</b>		
Lipossomas de benznidazol	Aumento da captação dos lipossomas pelo fígado. Eficácia anti- <i>T. cruzi</i> <i>in vivo</i> inferior à do fármaco livre.	Morilla <i>et al.</i> , 2004
Lipossoma pH sensível contendo etanidazol	Redução da parasitemia com doses 180 vezes menores em comparação com o fármaco livre.	Morilla <i>et al.</i> , 2005
Lipossoma de anfotericina B (AmBisome <sup>®</sup> )	Redução significativa da carga de parasitos em tecido cardíaco, fígado, baço, músculo esquelético e tecidos adiposos na fase aguda e crônica <i>in vivo</i> .	Cencig <i>et al.</i> , 2012

Fonte: elaborado pelos autores

## Toxoplasmose

A toxoplasmose é causada pelo protozoário *Toxoplasma gondii*. Atualmente, a terapia mais efetiva consiste em uma combinação de pirimetamina e sulfadiazina, que interrompe a biossíntese de ácido fólico. No entanto, o tratamento produz efeitos colaterais no organismo do hospedeiro, com hipersensibilidade, supressão da função da medula óssea e efeitos teratogênicos. Ainda não está disponível um tratamento efetivo para toxoplasmose que não produza efeitos indesejáveis, capaz de transpor as barreiras biológicas até o parasito e que possa

atingir preferencialmente o alvo específico (Assolini *et al.*, 2017).

O uso da nanotecnologia tem mostrado resultados promissores. Assolin *et al.* (2017) realizaram uma revisão sobre o tratamento da toxoplasmose por meio da nanotecnologia e destacaram os estudos de Jain *et al.* (2006) e Pissuwan *et al.* (2007; 2009), que utilizaram com sucesso nanopartículas de ouro em terapias fototérmicas. A grande biocompatibilidade da nanopartícula de ouro possibilitou sua conjugação com anticorpos e forte absorção da luz emitida pelo *laser* aplicado (Assolini *et al.*, 2017). Entretanto, o uso de metais como o ouro, requer cautela, baseado em alguns estudos que demonstram citotoxicidade tempo e dose dependente desse metal (SANTOS, 2015; UBOLDI *et al.*, 2009; VETTEN *et al.*, 2013).

As nanopartículas de quitosana (NPCS) e de prata (NPAg) foram testadas individualmente e combinadas no tratamento de camundongos Swiss infectados experimentalmente. Os resultados mostraram que o tratamento com NPAg e NPCS + NPAg tem potencial atividade antitoxoplasma. Houve diminuição do número de parasitos no fígado e no baço, em comparação com o grupo controle, além de paralisação de movimento e deformidade dos taquizoítos do exsudato peritoneal (Gaafar *et al.*, 2014).

Os estudos com o uso de outros tipos de nanopartículas também resultaram em dados promissores no tratamento experimental da toxoplasmose. Nanopartículas de látex de poliestireno marcadas com rodamina B foram revestidas por policianoacrilato de butila e conjugadas em dois medicamentos, produzindo inibição do crescimento de taquizoítos livres e diminuição do número de macrófagos infectados (Leyke *et al.*, 2012). El-Zawawy *et al.* (2015a) estudaram camundongos albinos Swiss infectados experimentalmente por *T. gondii* da estirpe ME49 e tratados oralmente com triclosana (TS) e triclosana associadas a lipossomas. Ambas as formulações reduziram a mortalidade e a parasitemia nos cistos cerebrais. O TS associado a lipossomas possibilitou o uso de doses mais baixas e apresentou maior eficácia contra os cistos de *T. gondii*. El-Zawawy *et al.* verificaram também resultados semelhantes em camundongos da mesma espécie infectados intraperitonealmente (El-Zawawy *et al.*, 2015b).

Dendrímeros de poli(amidoamina) (PAMAM) catiônicos G4 (DG4) e aniônicos G4.5 (DG4.5) ligados à sulfadiazina (SDZ) foram testados *in vitro*, em células de linhagem renal Vero infectadas com a estirpe RH do *T. gondii*, e mostraram liberação mais lenta do fármaco, com melhor biodistribuição. O complexo SDZ-DG 4 M diminuiu 60% na célula Vero, contra 25% do complexo SDZ-DG4.5. A formulação destes complexos possibilitou o uso de doses menores da SDZ, o que diminui a chance de efeitos colaterais (Prieto *et al.*, 2006).

## **Ação anti-helmíntica**

### **Esquistossomose mansônica (EM)**

A esquistossomose é causada pelo helminto *Schistosoma mansoni*. Os únicos medicamentos disponíveis no momento para seu tratamento são a oxamniquina e o praziquantel (PZQ). Contudo, o primeiro é produzido por apenas uma empresa, o que limita sua distribuição. O PZQ está disponível amplamente, mas falhou em muitos tratamentos, apesar de sua baixa toxicidade e de seu extenso espectro de atividade. Suas limitações na administração oral estão relacionadas com (1) baixa absorção do fármaco no trato gastrointestinal, devido à baixa solubilidade em água; (2) produção de um composto menos eficaz após metabolização, o que requer a sua administração em altas concentrações; (3) ação inadequada contra os esquistossômulos e vermes imaturos; (4) e a evolução de cepas resistentes ao PZQ (Dkhil *et al.*, 2017; El-Moslemany *et al.*, 2016; Frezza *et al.*, 2013).

Dessa maneira, o desenvolvimento de novos fármacos torna-se necessário. Lipossomas de PZQ (lip.PZQ), na dose de 300 mg/kg, mostraram maior eficácia no tratamento de camundongos infectados quando administrados 45 dias após a infecção, em comparação com o grupo não tratado e o grupo que recebeu PZQ livre. Ocorreu diminuição do número total de vermes em 68,8%; do número de ovos no intestino em 79%; e do número de granulomas hepáticos em 98,4%, em comparação com o grupo controle não tratado. Os resultados podem ser explicados pela capacidade de os lipossomas alterarem a biodisponibilidade do fármaco no organismo hospedeiro, além de melhorarem a absorção do fármaco pelo tegumento de *S. mansoni*, que tem afinidade por fosfolípidos (Frezza *et al.*, 2013).

Estudos realizados por Dkhil *et al.* (2015a, b; 2016) em camundongos, utilizando nanopartículas de ouro (NPAu), mostraram que a inoculação de 100 de NPAu em diferentes doses (0,25, 0,5 e 1 mg/kg de peso corporal dos camundongos) 2 vezes/dia, 40 dias após a infecção, reduziu o peso total do verme, a quantidade de ovos no fígado e o tamanho do granuloma. Assim, a experiência sugeriu efeitos antiesquistossomóticos e antioxidantes eficazes (Dkhil *et al.*, 2015a). Observou-se a diminuição do estresse oxidativo e da regulação da expressão gênica no cérebro na maioria dos casos (Dkhil *et al.*, 2015b), além de um papel protetor dos NPAu na redução da extensão do comprometimento tecidual e do estresse oxidativo no baço (Dkhil *et al.*, 2017).

Um tratamento oral alternativo contra a invasão e período de infecção patente causado pelo *S. mansoni* utilizou a miltefosina (MFS), uma alquilfosfocolina anticancerígena que foi

associada às nanocápsulas lipídicas. A dose única (20 mg/kg) em camundongos infectados induziu fortes efeitos esquistossomóticos contra os estágios invasivos e imaturos de *S. mansoni*, sendo a eficácia dependente da formulação e do estágio de desenvolvimento da doença. Cabe lembrar que a PZQ não apresenta eficácia em vermes imaturos, tornando a MFS-nanocápsulas uma alternativa de perfil terapêutico mais amplo (El-Moslemany *et al.*, 2016).

### **Filariose linfática**

A filariose linfática (FL) é causada pelos vermes nematoides filariais *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi* e *B. timori* da superfamília *Filarioidea*. O tratamento atual antifilarial consiste no uso da dietilcarbamazina (DEC) ou ivermectina (IVM) em monoterapia, ou qualquer dos fármacos em combinação com albendazol (ALB). As limitações deste tratamento é que os parasitos adultos continuarão a existir, levando ao reaparecimento de microfilárias (MFs) vários meses após o tratamento. Isso acontece devido, principalmente, (1) ao perfil de baixa absorção dos medicamentos, pois os fármacos antifilariosos não se dissolvem no fluido do trato gastrointestinal; (2) a questões farmacocinéticas, como a ampla biodistribuição, o rápido metabolismo e a alta taxa de eliminação e degradação, além de ligações excessivas a constituintes do plasma; e (3) a localização profunda dos parasitos, o que requer tratamentos prolongados e com altas doses, levando a reações adversas e falta de adesão do paciente ao tratamento (Ali *et al.*, 2014; Ali *et al.*, 2013).

As nanopartículas poliméricas, as nanopartículas lipídicas sólidas e os lipossomas são promissores na melhoria das propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas e no aumento da solubilidade dos agentes filaricidas. Dessa maneira, os nanocarreadores poderão (1) alcançar a localização profunda dos parasitos dentro da anatomia complexa do sistema linfático do hospedeiro; (2) atingir os “ninhos” dos vermes adultos antes do acasalamento e da consequente liberação de milhões de microfilárias (MFs) no sistema linfático e na corrente sanguínea; (3) evitar o desenvolvimento de resistência ao tratamento, suprimindo a atividade parasitária; (4) alterar o metabolismo de fármacos, evitando a degradação hepática, aumentando a meia-vida e prolongando sua ação no organismo e; (5) diminuir a toxicidade dos fármacos e, conseqüentemente, seus efeitos colaterais (Ali *et al.*, 2013; Ali *et al.*, 2014).

Como exemplos de nanocarreadores para o tratamento da filariose, podemos citar os nanoDDs lipossômicos de ivermectina injetáveis, que mostraram absorção mais rápida em coelhos (Wen *et al.*, 1996); o encapsulamento da tetraciclina (TETRA) em formulações

lipossomais, que evidenciaram resultados encorajadores no tratamento da *Wolbachia* (Bassissi; Lespine; Alvinerie, 2006); e o aprisionamento de albendazol dentro dos lipossomas, que melhorou a biodisponibilidade oral em ratos infectados com metacestodos de *Echinococcus multilocularis* (Bajpai *et al.*, 2005). As nanopartículas de prata também têm mostrado-se um candidato em potencial para o tratamento da filariose linfática (FL), por meio da interferência na diminuição da mobilidade microfilarial de *B. malayi* (Singh *et al.*, 2012). Sistemas de entrega direcionados para LF em humanos ainda são inexistentes, mas os avanços nanomedicina se mostram promissores, o que pode proporcionar um melhor rendimento e uma boa relação custo-eficácia (Ali *et al.*, 2013; Ali *et al.*, 2014).

### **Nanotecnologia e prevenção de enfermidades parasitárias**

A prevenção das doenças parasitárias tem como alvo a oferta de vacinas e/ou, no caso das doenças transmitidas por insetos vetores, a execução destes: seja por meio de sua eliminação com o uso de inseticidas ou o combate dos parasitos intravetores seja pela esterilização dos vetores, interrompendo o ciclo de reprodução e transmissão. A nanotecnologia pode auxiliar por meio da otimização do controle dos vetores e do desenvolvimento de vacinas mais eficientes (Gutierrez *et al.*, 2016).

### **Inseticidas/mosquitocidas**

Há ainda uma escassez de ferramentas preventivas e curativas eficazes contra doenças transmitidas por mosquitos (Benelli, 2016). Com relação aos inseticidas sintéticos, há uma preocupação com o desenvolvimento de resistência e a toxicidade e os efeitos adversos à saúde humana e ao meio ambiente (Govindarajan *et al.*, 2016b; Muthukumaran *et al.*, 2015).

Quanto a tal aspecto, a nanotecnologia tornou-se uma fonte potencial para o desenvolvimento de mosquitocidas ecológicos, os chamados “verdes”, não nocivos aos ecossistemas. As plantas já foram anteriormente utilizadas com tal propósito, mas descartadas devido à pouca eficiência no controle das parasitoses. As propriedades oferecidas pelas nanopartículas, como biocompatibilidade, maior capacidade de penetração, menor custo e maior facilidade de fabricação, possibilitaram o resgate da síntese verde (Muthukumaran *et al.*, 2015; Saini *et al.*, 2016).

Atualmente, as nanopartículas de prata são consideradas uma alternativa ecológica

frente ao uso de carbamatos, inseticidas microbianos e piretroides contra diversos vetores. Constituem uma opção barata, de fácil produção e com mínimo impacto contra outros organismos aquáticos não alvos (Govindarajan *et al.*, 2016c).

**Quadro 16.4** Inseticidas “verdes” associados a nanopartículas de prata.

Inseticidas “verdes” com nanopartículas de prata	Vetores	Efeitos observados	Referência
Extrato de folha aquosa de <i>Anisomeles</i>	Vetor de malária ( <i>Anopheles subpictus</i> ), vetor de dengue ( <i>Aedes albopictus</i> ) e o vetor da encefalite japonesa ( <i>Culex tritaeniorhynchus</i> )	Efeito larvicida que depende da dose, com efeito tóxico insignificante contra os organismos não alvo testados.	Govindarajan <i>et al.</i> , 2016a
Extrato de folha aquosa de <i>Zornia diphylla</i>			Govindarajan <i>et al.</i> , 2016b
Quitosana (Ch) extraída de conchas de caranguejo	<i>Estágios jovens do vetor da malária (Anopheles stephensi)</i>	Efeito larvicida potente, porém apresenta riscos toxicológicos em doses superiores a 8 a 10 ppm contra o caranguejo não alvo <i>P. hydrodromous</i> .	Murungan <i>et al.</i> , 2016
Extratos de folhas de <i>Gmelina asiatica</i>	Vetor da malária ( <i>A. stephensi</i> ), da dengue ( <i>A. aegypti</i> ) e vetor da encefalite japonesa ( <i>Culex quinquefasciatus</i> )	Efeito larvicida potente.	Muthukumaran <i>et al.</i> , 2015
Extrato de folhas de <i>Heliotropium indicum</i>			Veerakumar; Govindarajan; Hoti, 2014
Extrato de funículos de <i>Acacia</i>	Vetor da filariose <i>Culex quinquefasciatus</i>	Efeitos larvicida, pupicida e adulticida.	Saini <i>et al.</i> , 2016
Extratos aquosos de folhas e cascas de <i>A. indica</i> (Neem)	Vetor da filariose ( <i>Culex quinquefasciatus</i> ) e vetor da malária ( <i>Anopheles stephensi</i> )		Soni; Prakash, 2014
Extrato de a samambaia da espécie <i>Pteridium aquilinum</i>	Vetor de malária ( <i>A. stephensi</i> )	Redução de 100% das larvas após 72 h e da longevidade e da fecundidade de <i>A. stephensi</i> adultos.	Panneerselvam, 2016

Fonte: elaborado pelos autores

Alguns problemas com relação aos produtos verdes devem ser considerados, como: (1) seu impacto no meio aquático, principal local de aplicação dos inseticidas; (2) controle da fabricação de produtos com vegetais; (3) análise de possível toxicidade de variações residuais de tais produtos nos ecossistemas; (4) avaliação da padronização da composição química e das rotas de renovação de antígenos, decorrentes da produção em larga escala de bioquímicos

botânicos (Benelli, 2016).

Outra questão que deve ser ponderada é que as estratégias de controle das parasitoses por meio da erradicação de uma espécie de inseto podem abalar de modo imprevisível os ecossistemas. Assim, outros métodos, como a administração de fármacos aos mosquitos para livrá-los do parasito, passam a ser uma alternativa realista e promissora (Fernández-Busquets, 2014; Marques *et al.*, 2017).

Os estudos com glicosaminoglicanos têm mostrado potencial para serem usados como ativos com propriedades antimaláricas nos nanovetores preparados à base de poliamidoaminas (PAA) nos diferentes estágios do *Plasmodium* no mosquito (Urbán, Ranucci, Fernández-Busquets, 2015).

Caljon *et al.* (2015) apresentaram uma proposta para o monitoramento do impacto de programas de controle vetorial e a detecção de reinvasão da mosca tsé-tsé, vetor do tripanossoma causador da doença do sono na África. Inicialmente, identificaram como biomarcadores as proteínas Tsal, presentes na saliva da mosca tsé-tsé (Caljon *et al.*, 2010). Em um segundo trabalho, desenvolveram um imunoenensaio competitivo com base em *nanobody* altamente preciso para detectar anticorpos anti-Tsal específicos induzidos por várias espécies de moscas tsé-tsé em uma série de hospedeiros. Os resultados foram positivos e os autores propuseram que tal abordagem seja ampliada para outros organismos patogênicos (Caljon *et al.*, 2015).

## **Vacinas**

A vacinação é outra abordagem terapêutica que emprega o antígeno sozinho ou em combinações adjuvantes administradas conjuntamente (Asthana *et al.*, 2013). As vacinas são formuladas por antígenos que induzem a resposta contra um patógeno específico, gerando um efeito imunoprotetor. A nanotecnologia pode auxiliar (1) na entrega de antígenos para células apresentadoras de antígenos (CAA), que têm papel fundamental na ativação do sistema imune do hospedeiro; (2) na indução de um efeito imunológico mais forte, atuando como adjuvante e por meio da entrega simultânea de antígenos para o mesmo CAA; e (3) na geração de uma resposta imune do tipo Th1 (Gutierrez *et al.*, 2016).

Com relação à leishmaniose, o principal objetivo e o desafio das vacinas são a indução de uma imunidade prolongada no hospedeiro. Torna-se necessária para uma atividade antileishmanial a ativação das células T CD8+, localizadas nos gânglios linfáticos, com a

participação das células T CD4+. Estas são importantes para a expansão das células T CD8+ e para as propriedades celulares de memória. As vacinas que participaram dos ensaios clínicos apresentaram baixa resposta na ativação das células T CD8+ (Santos *et al.*, 2012).

Duas estratégias de imunização contra a leishmaniose cutânea (*L. braziliensis*) foram testadas em termos de parasitemia e desenvolvimento da lesão. Realizou-se imunização de camundongos com: (1) nanopartículas de PGLA carregadas com DNA plasmídico que codifica KMP-11; e (2) nanopartícula PGLA carregada com DNA plasmídico que codifica KMP-11 + reforço tardio de 21 dias com o PGLA carregado com proteína recombinante KMP-11. Ambas as imunizações induziram respostas imunológicas, sem efeito de inibição da lesão. Entretanto, os camundongos que receberam a estratégia 2 apresentaram IgG1 e IgG2 anti-KMP-11 e redução evidente da carga parasitária no local da lesão, o que se refletiu em menor tamanho da lesão. Tal efeito foi associado a um aumento local da interferona-gama (IFN-g) e do (TNF- $\alpha$ ) fator-alfa de necrose tumoral (Santos *et al.*, 2012). Outro sistema de entrega utilizando nanolipossomas de 1,2-dioleoil-3-trimetilamônio-propano, com diferentes concentrações de solução solúvel de antígenos de *Leishmania*, foi testado com sucesso como vacina *in vivo* (Firouzmand *et al.*, 2013).

Saljoughian *et al.* (2013) encontraram resultados promissores com o uso de nanopartículas catiônicas lipídicas sólidas como carreadoras para uma vacina de DNA com o antígeno A2 da *L. donovani* junto com *L. incubum* proteinases de cisteína A e B sem sua extensão C-terminal incomum (A2-CPA-CPB-CTE) – pcDNA-A2-CPA-CPB(-CTE) *in vivo*. Shahbazi *et al.* (2015) testaram a mesma estratégia em cães, encontrando níveis mais altos de IgG2, IFN-g e TNF- $\alpha$ , com baixos níveis de IgG1 e IL-10 significantes ( $p < 0,05$ ), em comparação com o grupo controle. Isso pode ser associado a uma boa resposta imune contra o parasito.

Considerando a toxoplasmose e a filariaose, o uso de nanomateriais também é aplicável ao desenvolvimento de vacinas, o que pode aumentar sua eficiência. No entanto, ainda não há relatos ou indicações de qualquer vacina capaz de proteção total contra estas parasitoses, apesar de perspectivas promissoras com proteínas recombinantes para a vacinação contra filariose (Ali *et al.*, 2013; Assolini *et al.*, 2017).

O desenvolvimento de uma vacina eficaz contra a malária tornou-se um desafio, devido à sua patogênese multifatorial. O ciclo de vida complexo, os mecanismos de evasão da resposta imune no hospedeiro humano pelo parasito da malária, as interações hospedeiro-parasito e o polimorfismo de parasitos de malária requerem uma abordagem vacinal para todos os diferentes

estágios da doença. Apesar da complexidade, o desenvolvimento da vacina contra a malária não é impossível e representa um campo de pesquisa ativo há mais de duas décadas. Os resultados mais favoráveis e com rápido progresso têm sido encontrados nas abordagens pré-eritrocíticas compostas por uma proteína híbrida, na vacina viral recombinante, NYVACPf-7, na vacina anti-invasão (FMP-1) e na vacina S/ASO2A com proteína RTS recombinante, da GlaxoSmithKline (Ali *et al.*, 2013).

Uma vacina eficaz contra a doença de Chagas, com alvo no *T. cruzi*, requer a ativação de um perfil imune Th1, com a estimulação de células T CD8+. Enquanto isso, os anticorpos podem ter papel bastante secundário. Um estudo utilizou diversas proteínas do parasito solubilizadas em proteolipossomas de fosfatidilserina na imunização de camundongos. Após 4 semanas, foram injetados tripomastigotas. Observou-se menor parasitemia com 10 dias nos camundongos imunizados. Com 13 a 30 dias, não havia diferença no número de tripomastigotas circulantes com relação ao grupo controle. Entretanto, 100% dos camundongos do grupo de proteolipossomas de fosfatidilserina estavam vivos. Com 30 dias, a taxa de sobrevivência não apresentou diferença entre os grupos. Os proteolipossomas demonstraram capacidade para aumentar a sobrevida, mas não para evitar a infecção (Higa *et al.*, 2013).

A resposta imune e a eficácia dos arqueossomas – potentes adjuvantes para a indução de Th1, Th2 e CD8+ e respostas de células T – carregados com proteínas solúveis de *T. cruzi*, foi testado em camundongos. Os resultados evidenciaram redução da parasitemia durante a infecção precoce e sobrevida de 100% dos camundongos imunizados (Gonzalez *et al.*, 2009). De modo geral, o estudo das vacinas por meio da nanotecnologia é promissor e deve receber maior atenção dos pesquisadores por tratar de uma maneira efetiva de evitar-se a doença.

### **Considerações finais**

Torna-se indiscutível e promissora a contribuição da nanotecnologia na prevenção, no diagnóstico, no tratamento e no controle das doenças parasitárias. O progresso na percepção e no conhecimento, tanto das limitações e restrições aos agentes quimioterápicos associados a cada patologia quanto das características variadas dos sistemas de entrega nanoestruturados, reforça seu papel decisivo na erradicação das parasitoses.

Entretanto, atualmente, pouquíssimos sistemas de entrega (nanoDDSs) encontram-se em fase clínica de pesquisa, pois o desenvolvimento destes dispositivos para aplicações clínicas ainda é um processo caro e demorado, além de requerer incentivos e investimentos. A literatura

sobre o tema é escassa, A leishmaniose, a malária e a doença de Chagas são as enfermidades mais estudadas.

Como as parasitoses são doenças negligenciadas, o financiamento e o estímulo ao desenvolvimento de pesquisas neste cenário necessitam de estudos que avaliem o impacto futuro da nanomedicina nos cuidados de saúde, demonstrando a redução dos custos do tratamento por meio de melhor eficiência e menores efeitos colaterais e hospitalizações. Os resultados de tais estudos poderão ser usados como ferramentas para parcerias e apoios governamentais para a aplicação de recursos nas pesquisas envolvendo nanotecnologia e suas aplicações em doenças parasitárias.

## Referências

Abamor ES, Allahverdiyev AM. A nanotechnology based new approach for chemotherapy of Cutaneous Leishmaniasis: TiO<sub>2</sub>@Ag nanoparticles – Nigella sativa oil combinations. *Exp Parasitol*. 2016;166:150-63.

Abamor ES, Allahverdiyev AM, Bagirova M, Rafailovich M. Meglumine antimoniate-TiO<sub>2</sub>@Ag nanoparticle combinations reduce toxicity of the drug while enhancing its antileishmanial effect. *Acta Trop*. 2017;169:30-42.

Aditya NP, Chimote G, Gunalan K *et al*. Curcuminoids-loaded liposomes in combination with arteether protects against Plasmodium berghei infection in mice. *Exp Parasitol*. 2012;131(3):292-9.

Aditya NP, Patankar S, Madhusudhan B *et al*. Artemether-loaded lipid nanoparticles produced by modified thin-film hydration: Pharmacokinetics, toxicological and *in vivo* antimalarial activity. *Eur J Pharm Sci*. 2010;40(5):448-55.

Aditya NP, Vathsala PG, Vieira V *et al*. Advances in nanomedicines for malaria treatment. *Adv Colloid Interface Sci*. 2013;201-202:1-17.

Akbari M, Oryan A, Hatam G. Application of nanotechnology in treatment of leishmaniasis: a review. *Acta Trop*. 2017; 172:86-90.

Alencar MSM. Modelo de prospecção de tecnologias portadoras de futuro aplicado a nanotecnologia. 2008. 193 f. [Tese de Doutorado em Ciências] – Escola de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2008.

Ali M, Afzal M, Bhattacharya SM *et al*. Nanopharmaceuticals to target antifilarials: a comprehensive review. *Expert Opin Drug Deliv*. 2013;10(5):665-78.

Ali M, Afzal M, Kaushik U *et al*. Perceptive solutions to antifilarial chemotherapy of lymphatic filariasis from the plethora of nanomedical sciences. *J Drug Target*. 2014;22(1):1-13.

- Andreadou M, Liandris E, Gazouli M *et al.* A novel non-amplification assay for the detection of *Leishmania* spp. in clinical samples using gold nanoparticles. *J Microbiol Methods*. 2014;96:56-61.
- Assolini JP, Concato VM, Gonçalves MD *et al.* Nanomedicine advances in toxoplasmosis: diagnostic, treatment, and vaccine applications. *Parasitol Res*. 2017;116(6):1603-1615.
- Asthana S, Gupta PK, Chaurasia M *et al.* Polymeric colloidal particulate systems: intelligent tools for intracellular targeting of antileishmanial cargos. *Expert Opin Drug Deliv*. 2013;10(12):1633-51.
- Bahia MT, Diniz LF, Mosqueira VCF. Therapeutical approaches under investigation for treatment of Chagas disease. *Expert Opin Investig Drugs*. 2014; 23(8):1-23.
- Bajpai P, Vedi S, Owais M *et al.* Use of liposomized tetracycline in elimination of *Wolbachia* endobacterium of human lymphatic filariid *Brugia malayi* in a rodent model. *J Drug Target* 2005;13(6): 375-81.
- Barros CM. Desenvolvimento e avaliação biológica de formulações de nanocápsulas para tratamento da doença de chagas em modelo murino. 2007. 101 f. [Dissertação de Mestrado em Ciências Biológicas] – Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, 2007.
- Bassissi F, Lespine A, Alvinerie M. Assessment of a liposomal formulation of ivermectin in rabbit after a single subcutaneous administration. *Parasitol Res*. 2006; 98(3):244-9.
- Bayford R, Rademacher T, Roitt I, Wang SX. Emerging applications of nanotechnology for diagnosis and therapy of disease: a review. *Physiol Meas*. 2017;38(8):183-203.
- Benelli G. Green synthesized nanoparticles in the fight against mosquito-borne diseases and cancer-a brief review. *Enzyme Microb Technol*. 2016;95:58-68.
- Bhadra D, Bhadra S, Jain NK. PEGylated peptide-based dendritic nanoparticulate systems for delivery of artemether. *J Drug Deliv Sci Technol*. 2005;15:65-73.
- Bhadra D, Bhadra S, Jain NK. PEGylated peptide dendrimeric carriers for the delivery of antimalarial drug chloroquine phosphate. *Pharm Res*. 2006;23:623-33.
- Bonacucina G, Cespi M, Misici-Falzi M, Palmieri GF. Colloidal soft matter as drug delivery system. *J Pharm Sci*. 2009;98(1):1-42.
- Boyd BJ. Past and future evolution in colloidal drug delivery systems. *Expert Opin Drug Deliv*. 2008;5(1):69-85.
- Branquinho RT, Mosqueira VC, Oliveira-Silva JC *et al.* Sesquiterpene lactone in nanostructured parenteral dosage form is efficacious in experimental chagas disease. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(4):2067–2075.
- Branquinho RT, Roy J, Farah C *et al.* Biodegradable polymeric nanocapsules prevent cardiotoxicity of anti-trypanosomal lychnopholide. *Sci Rep*. 2017;7:44998.

Brasil. Balanço das ações da saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2003. p. 85.

Cancino J, Marangoni V, Zucolotto V. Nanotecnologia em medicina: aspectos fundamentais e principais preocupações. *Quím Nova*. 2014;37(3):521-526.

Caljon G, Hussain S, Vermeiren L, Den Abbeele JV. Description of a nanobody-based competitive immunoassay to detect tsetse fly exposure. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015; 9(2):1-18.

Caljon G, De Ridder K, De Baetselier P *et al*. Identification of a tsetse fly salivary protein with dual inhibitory action on human platelet aggregation. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010;1(5):1-12.

Carpenter AW, Schoenfisch MH. Nitric oxide release: part II. Therapeutic applications. *Chem Soc Rev*. 2012;41(10):3742-3752.

Cencig S, Coltel N, Truyens C, Carlier Y. Parasitic loads in tissues of mice infected with *Trypanosoma cruzi* and treated with AmBisome. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011;5(6):e1216.

Cencig S, Coltel N, Truyens C, Carlier Y. Evaluation of benznidazole treatment combined with nifurtimox, posaconazole or AmBisome(R) in mice infected with *Trypanosoma cruzi* strains. *Int J Antimicrob Agents*. 2012;40(6):527-532.

Chávez-Fumagalli MA, Ribeiro TG, Castilho RO *et al*. New delivery systems for amphotericin B applied to the improvement of leishmaniasis treatment. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2015;48(3):235-42.

Chimanuka B, Gabriëls M, Detaevernier MR, Plaizier-Vercammen JA. Preparation of artemether liposomes, their HPLC–UV evaluation and relevance for clearing recrudescence parasitaemia in *Plasmodium chabaudi* malaria-infected mice. *J PharmBiomed. Anal*. 2002; 28(1):13-22.

Corstjens PL, de Dood CJ, Priest JW *et al*. Feasibility of a Lateral Flow Test for Neurocysticercosis Using Novel Up-Converting Nanomaterials and a Lightweight Strip Analyzer. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8(7):1-12.

Costa Lima SA, Silvestre R, Barros D *et al*. Crucial CD8(+) T-lymphocyte cytotoxic role in amphotericin B nanospheres efficacy against experimental visceral leishmaniasis. *Nanomedicine*. 2014;10(5):1021-30.

Couvreur P, Barratt G, Fattal E *et al*. Nanocapsule technology: a review. *Crit Rev Ther Drug Carrier Systems*. 2002;19(2):99-134.

Das, S, Khan, W, Mohsin, S, Kumar, N. Miltefosine loaded albumin microparticles for treatment of visceral leishmaniasis: formulation development and in vitro evaluation. *Polym Adv Technol*. 2010; 22:172-179.

Das S, Roy P, Mondal S *et al*. One pot synthesis of gold nanoparticles and application in chemotherapy of wild and resistant type visceral leishmaniasis. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2013;107:27-34.

Date AA, Desai N, Dixit R, Nagarsenker M. Self-nanoemulsifying drug delivery systems. *Nanomedicine*. 2010;5(10):1595-1616.

Dierling AM, Cui Z. Targeting primaquine into liver using chylomicron emulsions for potential vivax malaria therapy. *Int J Pharm*. 2005;303(1-2):143-52.

Dkhil, MA, Bauomy AA, Diab MS, Al-Quraishy S. Antioxidant and hepatoprotective role of gold nanoparticles against murine hepatic schistosomiasis. *Int J Nanomed*. 2015a;10:7467-7475.

Dkhil MA, Bauomy AA, Diab MS, Wahab R, Delic D, Al-Quraishy S. Impact of gold nanoparticles on brain of mice infected with *Schistosoma mansoni*. *Parasitol Res*. 2015b;114:3711-3719.

Dkhil MA, Khalil MF, Diab MSM *et al*. Effect of gold nanoparticles on mice splenomegaly induced by schistosomiasis mansoni. *Saudi J Biol Sci*. 2017; 24:1418-1423.

Dünhaupt S, Kamnona O, Waldner C *et al*. Nano-carrier systems: Strategies to overcome the mucus gel barrier. *Eur J Pharm Biopharm*. 2015; 96:447-453.

Erdmann CA, Kovalczuk E, Inaba J *et al.*, Development of a nano-particle enhanced impedimetric biosensor for Chagas' disease diagnosis. Presented at: XLII Annual Meeting of SBBq. Foz do Iguaçu, Paraná, Brazil, 18-21, May 2013.

El-Moslemany RM, Eissa MM, Ramadan AA *et al*. Miltefosine lipid nanocapsules: Intersection of drug repurposing and nanotechnology for single dose oral treatment of prepatent schistosomiasis mansoni. *Acta Tropica*. 2016;159:142-148.

El-Zawawy LA, El-Said D, Mossallam SF *et al*. Preventive prospective of triclosan and triclosan-liposomal nanoparticles against experimental infection with a cystogenic ME49 strain of *Toxoplasma gondii*. *Acta Trop*. 2015a;141(Pt A):103-111.

El-Zawawy LA, El-Said D, Mossallam SF *et al*. Triclosan and triclosan-loaded liposomal nanoparticles in the treatment of acute experimental toxoplasmosis. *Exp Parasitol*. 2015b;149:54-64.

Espuelas S, Plano D, Nguewa P *et al*. Innovative lead compounds and formulation strategies as newer kinetoplastid therapies. *Curr Med Chem*. 2012;19(25):4259-4288.

Fernández-Busquets X. Toy kit against malaria: magic bullets, LEGO, Trojan horses and Russian dolls. *Ther Deliv*. 2014;5(10):1049-52.

Firouzmand H, Badiie A, Khamesipour A *et al*. Induction of protection against leishmaniasis in susceptible BALB/c mice using simple DOTAP cationic nanoliposomes containing soluble *Leishmania* antigen (SLA). *Acta Trop*. 2013;128(3):528-535.

Frezza TF, Gremião MP, Zanotti-Magalhães EM *et al*. Liposomal-praziquantel: efficacy against *Schistosoma mansoni* in a preclinical assay. *Acta Trop*. 2013;128(1):70-5. Gaafar MR, Mady RF, Diab RG, Shalaby TI. Chitosan and silver nanoparticles: promising anti-

toxoplasma agents. *Exp Parasitol*. 2014;143(1): 30-38.

Godonoga M, Lin TY, Oshima A *et al*. A DNA aptamer recognising a malaria protein biomarker can function as part of a DNA origami assembly. *Sci Rep*. 2016;6:1-12.

Gonzalez RO, Higa LH, Cutrullis RA *et al*. Archaeosomes made of Halorubrum tebenquichense total polar lipids: a new source of adjuvancy. *BMC Biotechnol*. 2009;9:71.

Gonzalez-Martín G, Figueroa C, Merino I, Osuna A. Allopurinol encapsulated in polycyanoacrylate nanoparticles as potential lysosomatropic carrier: preparation and trypanocidal activity. *Eur J Pharm. Biopharm*. 2000;49:137-142.

Gonzalez-Martín G, Figueroa C, Merino I *et al*. Characterization and trypanocidal activity of nifurtimox-containing and empty nanoparticles of polyethylecyanoacrylates. *J Pharm Pharmacol*. 1998;50:29-35.

Gordon AT, Lutz E, Boninger ML, Cooper RA. Introduction to nanotechnology: potential applications in physical medicine and rehabilitation. *Am J Phys Med Rehabil*. 2007;86(3):225-241.

Govindarajan M, Vijayan P, Kadaikunnan S *et al*. One-pot biogenic fabrication of silver nanocrystals using *Quisqualis indica*: Effectiveness on malaria and Zika virus mosquito vectors, and impact on non-target aquatic organisms. *J Photochem Photobiol B*. 2016a;162:646-655.

Govindarajan M, Rajeswary M, Muthukumaran U *et al*. Single-step biosynthesis and characterization of silver nanoparticles using *Zornia diphylla* leaves: a potent eco-friendly tool against malaria and arbovirus vectors. *J Photochem Photobiol B*. 2016b;161:482-9.

Govindarajan M, Rajeswary M, Veerakumar K *et al*. Green synthesis and characterization of silver nanoparticles fabricated using *Anisomeles indica*: Mosquitocidal potential against malaria, dengue and Japanese encephalitis vectors. *Exp Parasitol*. 2016c;161:40-7. Gupta Y, Jain A, Jain SK.

Transferrin-conjugated solid lipid nanoparticles for enhanced delivery of quinine dihydrochloride to the brain. *J Pharm Pharmacol*. 2007;59(7):935-40.

Gutiérrez V, Seabra AB, Reguera RM *et al*. New approaches from nanomedicine for treating leishmaniasis. *Chem Soc Rev*. 2016;45(1):152-68.

He L, Ni L, Zhang X *et al*. Fluorescent detection of specific DNA sequences related to *Toxoplasma gondii* based on magnetic fluorescent nanoparticles Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>/CdTe biosensor. *Int J Biochem Res Ver*. 2015;6(3):130-139.

Hemben A, Ashley J, Tothill IE. Development of an immunosensor for PfHRP 2 as a biomarker for malaria detection. *Biosensors (Basel)*. 2017;7(28):1-14.

Hegazy S, Farid A, Rabae I, El-Amir A. Novel IMB-ELISA Assay for Rapid Diagnosis of Human Toxoplasmosis Using SAG1 Antigen. *Jpn J Infect Dis*. 2015;68(6):474-80.

Higa LH, Corral RS, Morilla MJ *et al.* Archaeosomes display immunoadjuvant potential for a vaccine against Chagas disease. *Hum Vaccin Immunother.* 2013;9(2):409-412.

Isacchi B, Bergonzi MC, Grazioso M *et al.* Artemisinin and artemisinin plus curcumin liposomal formulations: enhanced antimalarial efficacy against *Plasmodium berghei*-infected mice. *Eur J Pharm Biopharm.* 2012;80(3):528-34.

Islan GA, Durán M, Cacicedo ML *et al.* Nanopharmaceuticals as a solution to neglected diseases: Is it possible? *Acta Trop.* 2017;170:16-42. Jain K, Sood S, Gowthamarajan K. Lipid nanocarriers and molecular targets for malaria chemotherapy. *Curr Drug Targets.* 2014;15(3):292-312.

Jain PK, Lee KS, El-Sayed IH, El-Sayed MA. Calculated absorption and scattering properties of gold nanoparticles of different size, shape, and composition: applications in biological imaging and biomedicine. *J Phys Chem B.* 2006;110(14):7238-7248.

Jiang S, Hua E, Liang M, Liu B, Xie G. A novel immunosensor for detecting *Toxoplasma gondii*-specific IgM based on gold nanoparticle and graphene sheets. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2013; 1(101):481-6.

Kayser O, Olbrich C, Croft SL, Kiderlen AF. Formulation and biopharmaceutical issues in the development of drug delivery systems for antiparasitic drugs. *Parasitol Res.* 2003; 90(Suppl2):S63-70.

Kumar R, Pandey K, Sahoo GC *et al.* Development of high efficacy peptide coated iron oxide nanoparticles encapsulated amphotericin B drug delivery system against visceral leishmaniasis. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2017;75:1465-1471.

Kumar R, Sahoo GC, Pandey K *et al.* Study the effects of PLGA-PEG encapsulated amphotericin B nanoparticle drug delivery system against *Leishmania donovani*. *Drug Deliv.* 2015;22(3):383-8.

Legrand P, Barratt G, Mosqueira V *et al.* Polymeric nanocapsules as drug delivery systems: a review. *S.T.P. Pharma Sci.* 1999;9(5):411-418.

Leite EA, Grabe-Guimarães A, Guimarães HN *et al.* Cardiotoxicity reduction induced by halofantrine entrapped in nanocapsule devices. *Life Sciences.* 2007;80:1327-1334.

Leonardi D, Bombardiere ME, Salomno CJ. Effects of benzimidazole: cyclodextrin complexes on the drug bioavailability upon oral administration to rats. *Int J Biol Macromol.* 2013;62:543-548.

Leyke S, Köhler-Sokolowska W, Paulke BR, Presber W. Effects of nanoparticles in cells infected by *Toxoplasma gondii*. *E-Polymers.* 2012;12(1):647-663.

Li X, Zhang Q, Hou P, Chen M *et al.* Gold magnetic nanoparticle conjugate-based lateral flow assay for the detection of IgM class antibodies related to TORCH infections. *Int J Mol Med.* 2015;36(5):1319-26.

Londono ME. Nanotecnología y nanomedicina: avances y promesas para la salud humana.

Biomédica. 2015;35(4):451-453.

López-Jaramillo P, Rincón MY, García RG *et al.* A controlled, randomized-blinded clinical trial to assess the efficacy of a nitric oxide releasing patch in the treatment of cutaneous leishmaniasis by *Leishmania (V.) panamensis*. *Am J Trop Med Hyg.* 2010;83(1):97-101.

Lukianova-Hleb E, Bezek S, Szigeti R *et al.* Transdermal diagnosis of malaria using vapor nanobubbles. *Emerg Infect Dis.* 2015;21(7):1122-7.

Manarin R, Lamas MC, Bottasso E *et al.* Efficacy of novel benznidazole solutions during the experimental infection with *Trypanosoma cruzi*. *Parasitol Int.* 2013;62:79-81.

Marques J, Valle-Delgado JJ, Urbán P *et al.* Adaptation of targeted nanocarriers to changing requirements in antimalarial drug delivery. *Nanomedicine.* 2017;13(2):515-525.

Maximiano FP, De Paula LM, Figueiredo VP *et al.* Benznidazole *et al* microcrystal preparation by solvent change precipitation and *in vivo* evaluation in the treatment of Chagas disease. *Eur J Pharm Biopharm.* 2011;78:377-384.

Mello CGC, Branquinho RT, Oliveira MT *et al.* Efficacy of lychnopholide polymeric nanocapsules after oral and intravenous administration in murine experimental Chagas disease. *antimicrob. agents chemother.* *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60(9):5215-5222

Miao H, Xu S, Yang Y *et al.* *Toxoplasma gondii* DNA sensor based on a novel Ni-magnetic sensing probe. *Adv Mater Res.* 2011;152-153:1510-1513.

Mishra B, Patel B, Tiwari S. Colloidal nanocarriers: a review on formulation technology, types and applications toward targeted drug delivery. *Nanomedicine.* 2010;6(1):9-24.

Molina J, Urbina JA, Gref R *et al.* Cure of experimental Chagas's disease by the bis-triazole D0870 incorporated into stealth polyethyleneglycol- polylactide nanospheres. *J Antimicrob Chemother.* 2001;47:101-104.

Morilla MJ, Romero EL. Nanomedicines against Chagas disease: an update on therapeutics, prophylaxis and diagnosis. *Nanomedicine.* 2015;10(3):465-81.

Morilla MJ, Montanari JA, Frank F *et al.* Etanidazole *et al* in pH-sensitive liposomes: design, characterization and *in vitro/in vivo* anti-*Trypanosoma cruzi* activity. *J Control Release.* 2005;103(3):599-607.

Morilla MJ, Montanari JA, Prieto MJ *et al.* Intravenous liposomal benznidazole trypanocidal agent: increasing drug delivery to liver is not enough. *Int. J. Pharm.* 2004;278(2):311-318. Mosqueira VCF, Legrand P, Devissaguet J, Barratt G. Surface-modified and conventional nanocapsules as novel formulation for parenteral delivery of halofantrine. *J Nanosci Nanotechnol.* 2006;9-10:3193-3202.

Mosqueira VCF, Loiseau PM, Bories C *et al.* Efficacy and pharmacokinetics of intravenous nanocapsule formulations of halofantrine in *Plasmodium berghei*-infected mice. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004; 48(4):1222-1228.

Müllertz A, Ogbonna A, Ren S, Rades T. New perspectives on lipid and surfactant based drug delivery systems for oral delivery of poorly soluble drugs. *JPP* 2010;62(11):1622-1636.

Murugan K, Anitha J, Dinesh D *et al.* Fabrication of nano-mosquitocides using chitosan from crab shells: impact on non-target organisms in the aquatic environment. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2016.

Muthukumar U, Govindarajan M, Rajeswary M, Hoti SL. Synthesis and characterization of silver nanoparticles using *Gmelina asiatica* leaf extract against filariasis, dengue, and malaria vector mosquitoes. *Parasitol Res.* 2015;114(5):1817-27.

Nayak AP, Tiyafoonchai W, Patankar S *et al.* Curcuminoids loaded lipid nanoparticles: novel approach towards malaria treatment. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2010;81(1):263-73.

Niazi A, Jorjani ON, Nikbakht H, Gill P. A nanodiagnostic colorimetric assay for 18S rRNA of *Leishmania* pathogens using nucleic acid sequence-based amplification and gold nanorods. *Mol Diagn Ther.* 2013;17(6):363-70.

Oliveira LT. Desenvolvimento de nanosistemas e avaliação biológica em modelos experimentais de infecção pelo *Trypanosoma cruzi* e *Plasmodium* sp. [Tese de Doutorado em Ciências Biológicas]. Universidade Federal de Ouro Preto, UFOP, Brasil, 2014.

OMS. Integrating neglected tropical diseases in global health and development Fourth WHO report on neglected tropical diseases.

Disponível em: [http://who.int/neglected\\_diseases/resoucers/9789241565448/en/](http://who.int/neglected_diseases/resoucers/9789241565448/en/). Acesso em: 2 de novembro de 2017.

Omwoyo WN, Ogutu B, Oloo F *et al.* Preparation, characterization, and optimization of primaquine-loaded solid lipid nanoparticles. *Int J Nanomedicine.* 2014;9:3865-74.

Panneerselvam C, Murugan K, Roni M *et al.* Fern-synthesized nanoparticles in the fight against malaria: LC/MS analysis of *Pteridium aquilinum* leaf extract and biosynthesis of silver nanoparticles with high mosquitocidal and antiplasmodial activity. *Parasitol Res.* 2016;115(3):997-1013.

Pimentel LF, Jácome Júnior AT *et al.* Nanotecnologia farmacêutica aplicada ao tratamento da malária. *Rev Bras Cienc. Farm.* 2007;43(4):503-514.

Pissuwan D, Valenzuela SM, Miller CM, Cortie MB. A golden bullet? Selective targeting of *Toxoplasma gondii* tachyzoites using antibody-functionalized gold nanorods. *Nano Lett.* 2007;7(12):3808-3812.

Pissuwan D, Valenzuela SM, Miller CM, Killingsworth MC, Cortie MB. Destruction and control of *Toxoplasma gondii* tachyzoites using gold nanosphere/antibody conjugates. *Small.* 2009;5(9):1030-1034.

Prieto MJ, Bacigalupe D, Pardini O *et al.* Nanomolar cationic dendrimeric sulfadiazine as potential antitoxoplasmic agent. *Int J Pharm.* 2006;326(1-2):160-168.

Pouton CW, Porter CJ. Formulation of lipid-based delivery systems for oral administration: materials, methods and strategies. *Adv Drug Deliv Rev.* 2008;60(6):625-637.

- Rahman L, Jacobsen NR, Aziz SA *et al.* Multiwalled carbon nanotube-induced genotoxic, inflammatory and pro-fibrotic responses in mice: Investigating the mechanisms of pulmonary carcinogenesis. *Mutat Res.* 2017;823:28-44.
- Rajakumar G, Rahuman AA, Chung IM *et al.* Antiplasmodial activity of eco-friendly synthesized palladium nanoparticles using *Eclipta prostrata* extract against *Plasmodium berghei* in Swiss albino mice. *Parasitol Res.* 2015;114(4):1397-406.
- Ribeiro TG, Chávez-Fumagalli MA, Valadares DG *et al.* Novel targeting using nanoparticles: an approach to the development of an effective anti-leishmanial drug-delivery system. *Int J Nanomedicine.* 2014;9:877-90.
- Romero EL, Morilla MJ. Nanotechnological approaches against Chagas disease. *Adv Drug Deliv Rev.* 2010; 62(4-5):576-588.
- Richardson S, Ferruti P, Duncan R. Poly(amidoamine)s as potential endosomolytic polymers: evaluation *in vitro* and body distribution in normal and tumour-bearing animals. *J Drug Target.* 1999;6(6):391-404.
- Richardson SCW, Pattrick NG, Lavignac N *et al.* Intracellular fate of bioresponsive poly(amidoamine)s *in vitro* and *in vivo*. *J Control Release.* 2010;142(1):78-88.
- Rosa GJM, Rocha LB, Furlan LR. Estudos de expressão gênica utilizando-se microarrays: delineamento, análise, e aplicações na pesquisa zootécnica. *R Bras. Zootec.* 2007;36(Suppl 0):185-209.
- Saini P, Saha SK, Roy P *et al.* Evidence of reactive oxygen species (ROS) mediated apoptosis in *Setaria cervi* induced by green silver nanoparticles from *Acacia auriculiformis* at a very low dose. *Exp Parasitol.* 2016;160:39-48.
- Saljoughian N, Zahedifard F, Doroud D *et al.* Cationic solid-lipid nanoparticles are as efficient as electroporation in DNA vaccination against visceral leishmaniasis in mice. *Parasite Immunol.* 2013;35(12):397-408.
- Salomon CJ. First century of Chagas' disease: an overview on novel approaches to nifurtimox and benznidazole delivery systems. *J Pharm Sci.* 2012;101(3):888-894.
- Sánchez G, Cuellar D, Zulantay I *et al.* Cytotoxicity and trypanocidal activity of nifurtimox encapsulated in ethylcyanoacrylate nanoparticles. *Biol Res.* 2002;35(1):39-45.
- Sánchez-Ovejero C, Benito-Lopez F, Díez P *et al.* Sensing parasites: Proteomic and advanced biodetection alternatives. *J Proteomics.* 2016;136:145-56.
- Santos AD. Caracterização e avaliação da citotoxicidade de nanopartículas de ouro cobertas com citrato. 2015. 53 f. [Dissertação de Mestrado em Nanociência e Nanobiotecnologia] – Instituto de Ciências Biológicas, Universidade de Brasília, Distrito Federal, 2015.
- Santos DM, Carneiro MW, de Moura TR *et al.* Towards development of novel immunization strategies against leishmaniasis using PLGA nanoparticles loaded with kinetoplastid

membrane protein-11. *Int J Nanomedicine*. 2012;7:2115-27.

Santos-Magalhães NS; Mosqueira VCF. Nanotechnology applied to the treatment of malaria. *Adv Drug Deliv*. 2010;62(4-5):560-575.

Santos NP, Nascimento SCA, Silva JF *et al*. Usnic acid-loaded nanocapsules: an evaluation of cytotoxicity. *J. Drug Del Sci Tech*. 2005;15:355-361.

Seabra A, Durán N. Nitric oxide-releasing vehicles for biomedical applications. *J Mater Chem*. 2010;20:1624-1637.

Schaffazick SR, Guterres SS. Caracterização e estabilidade físico-química de sistemas poliméricos nanoparticulados para administração de fármacos. *Quim Nova* 2003; 26(5):726-737.

Shahbazi M, Zahedifard F, Saljoughian N *et al*. Immunological comparison of DNA vaccination using two delivery systems against canine leishmaniasis. *Vet Parasitology* 2015;212(3-4):130-139.

Singh KK, Vingkar SK. Formulation, antimalarial activity and biodistribution of oral lipid nanoemulsion of primaquine. *Int J Pharm*. 2008;347(1-2):136-43.

Singh SK, Goswami K, Sharma RD, Reddy MV, Dash D. Novel microfilaricidal activity of nanosilver. *Int J Nanomedicine*. 2012;7:1023-30.

Siqueira-Batista R, Maria da Silva, Medeiros-Souza RR *et al*. Nanociência e nanotecnologia como temáticas para discussão de ciência, tecnologia, sociedade e ambiente. *Ciência e Educação (Unesp. Impreso)*. 2010;16(2): 479-490.

Soni N, Prakash S. Silver nanoparticles: a possibility for malarial and filarial vector control technology. *Parasitol Res*. 2014;113(11):4015-22.

Souza ACM, Mosqueira VCF, Silveira APA *et al*. Reduced cardiotoxicity and increased oral efficacy of artemether polymeric nanocapsules in *Plasmodium berghei*-infected mice. *Parasitology*. 2018;145(8):1075-1083.

Spósito PÁ, Mazzeti AL, de Oliveira Faria C *et al*. Ravuconazol self-emulsifying delivery system: *in vitro* activity against *Trypanosoma cruzi* amastigotes and *in vivo* toxicity. *Int J Nanomedicine*. 2017a ;12:3785-3799.

Spósito PÁ. Desenvolvimento e caracterização de sistemas autoemulsionáveis (SEDDS) contendo ravuconazol para o tratamento da doença de Chagas experimental. [Tese de Doutorado em Ciências Farmacêuticas]. Universidade Federal de Ouro Preto, UFOP, Brasil, 2017b.

Sweeney AE. Nanomedicine concepts in the general medical curriculum: initiating a discussion. *Int J Nanomedicine*. 2015;10:7319-7331.

Uboldi C, Bonacchi, D, Lorenzi G *et al*. Gold nanoparticles induce cytotoxicity in the alveolar type-II cell line A549 and NCIH441. *Part. Fibre Toxicol*. 2009; 6 (18): 1-12.

Urbán P, Fernández-Busquets X. Nanomedicine against malaria. *Curr Med Chem*. 2014a; 21(5):605-29.

Urbán P, Valle-Delgado JJ, Mauro N *et al*. Use of poly (amidoamine) drug conjugates for the delivery of antimalarials to *Plasmodium*. *J Control Release*. 2014b; 177:84-95.

Urbán P, Estelrich J, Cortes A, Fernandez-Busquets X. A nanovector with complete discrimination for targeted delivery to *Plasmodium falciparum*-infected versus non-infected red blood cells in vitro. *J Control Release*. 2011; 151:202-11.

Urbán P, Ranucci E, Fernández-Busquets X. Polyamidoamine nanoparticles as nanocarriers for the drug delivery to malaria parasite stages in the mosquito vector. *Nanomedicine (Lond)*. 2015;10(22):3401-14.

Urbina JA. Specific chemotherapy of Chagas disease: relevance, current limitations and new approaches. *Acta Trop*. 2010;115(1-2):55-68.

Urbina JA, Docampo R. Specific chemotherapy of Chagas disease: controversies and advances. *Trends Parasitol*. 2003;19(11):495-501.

Veerakumar K, Govindarajan M, Hoti SL. Evaluation of plant-mediated synthesized silver nanoparticles against vector mosquitoes. *Parasitol Res*. 2014;113(12):4567-77.

Vetten MA, Tlotleng N, Rascher DT *et al*. Label-free in vitro toxicity and uptake assessment of citrate stabilized gold nanoparticles in three cell lines. Part. *Fibre Toxicol*. 2013; 10: 50-65.

Wang J, Xu Y, Yang Z, Huang R, Chen J, Wang R, Lin Y. Toxicity of carbon nanotubes. *Curr Drug Metab*. 2013;14(8):891-9.

Want MY, Islamuddin M, Chouhan G *et al*. A new approach for the delivery of artemisinin: formulation, characterization, and ex-vivo antileishmanial studies. *J Colloid Interface Sci*. 2014; 432: 258-269.

Want MY, Yadav P, Afrin F. Nanomedicines for Therapy of Visceral Leishmaniasis. *J Nanosci Nanotechnol*. 2016;16(3):2143-51.

Wen H, New RR, Muhmut M *et al*. Pharmacology and efficacy of liposome-entrapped albendazol in experimental secondary alveolar echinococcosis and effect of coadministration with cimetidine. *Parasitology*. 1996;113:111-21.

Xu S, Miao H, Yang Y *et al*. Fabrication and characterization of a *Toxoplasma gondii* DNA sensing system. *Adv Mater Res*. 2011;152-153:1543-1546. Xu S, Zhang C, He L *et al*. DNA detection of *Toxoplasma gondii* with a magnetic molecular beacon probe via CdTe@Ni quantum dots as energy donor. *J Nanomater*. 2013;62:1-6.

Yang H, Guo Q, He R *et al*. A quick and parallel analytical method based on quantum dots labeling for ToRCH-related antibodies. *Nanoscale Res Lett*. 2009;4(12):1469-1474.

Zahir AA, Chauhan IS, Bagavan A *et al*. Green synthesis of silver and titanium dioxide

nanoparticles using *Euphorbia prostrata* extract shows shift from apoptosis to G0/G1 arrest followed by necrotic cell death in *Leishmania donovani*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(8):4782-99.

Zhang Y, Petibone D, Xu Y *et al.* Toxicity and efficacy of carbon nanotubes and graphene: the utility of carbon-based nanoparticles in nanomedicine. *Drug Metab Rev.* 2014;46(2):232-46.

## CONCLUSÕES

Considerando os dados obtidos nas pesquisas delineadas nesta dissertação, conjectura-se a N&N possuem potencial para revolucionar a área da saúde. No campo como das parasitoses, a promessa é de maior eficiência no tratamento e prevenção, com redução do número de internações, com conseqüente redução dos custos. Serão necessários estudos que investiguem e comprovem este feito, para que os dados obtidos possam ser utilizados para fomentar parcerias e apoios governamentais, direcionando investimentos para estas doenças, comumente, negligenciadas.

A influência da nanotecnologia nas práticas médicas tem possibilitado o avanço no diagnóstico e tratamento de inúmeras doenças, porém, a literatura sobre o ensino e a transmissão desse conhecimento e seus desafios metodológicos na formação médica, ainda é escassa.

No cenário brasileiro, a inserção da N&N no currículo médico ainda é incipiente, sendo incluída na minoria das instituições de ensino de graduação em medicina, com predominância na iniciativa privada. Não há uma padronização curricular da forma desta abordagem. A educação médica brasileira está menos atenta ao desenvolvimento desse campo, com poucas discussões e propostas de readaptações curriculares.

A inclusão da N&N dentro das disciplinas básicas do currículo médico, associada a palestras e cursos optativos, parece ser a melhor alternativa para abordagem desta temática, evitando o aumento da carga horária já extensa da graduação em medicina. Ademais, as experiências metodológicas de ensino já utilizadas em outras áreas, como nos cursos de química e física, podem ser agregados e transmitidos pelos departamentos de origem, favorecendo a compreensão, e principalmente o intercâmbio e multidisciplinaridade necessários para o domínio dessa área.

Entende-se que, apesar do estado atual da N&N ainda ser mais de uma promessa do que uma realidade – considerando que poucas pesquisas encontram-se na fase clínica - é inquestionável que a prática médica estará cada vez mais associada aos nanoprodutos. Com efeito, a formação dos futuros médicos deve contemplar a N&N, antecipando e preparando-os técnica e eticamente, para as mudanças futuras das práticas médicas.

Esforços devem ser dirigidos para estimular pesquisas como esta, com a divulgação e compartilhamento dos resultados, possibilitando que os desafios da transmissão e da inserção curricular da N&N possam ser identificados e superados.

“Há muito mais *espaço lá embaixo*” do que a formação médica imagina.

## APÊNDICE A – Artigo de Revisão na Língua Inglesa

### **The Physician Training and the Challenges of Nanotechnology Teaching**

Júnea Fontes, Emília P. Silva, MD, PhD, Rodrigo Siqueira-Batista, MD, PhD

J. Fontes. is professor School of Physiotherapy, Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga, Ponte Nova, Minas Gerais, Brazil, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6772-1369>

E. Silva. is professor School of Physiotherapy, Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga, Ponte Nova, Minas Gerais, Brazil, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8130-5196>

R. Siqueira-Batista is Professor School of Medicine, Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga (FADIP), Ponte Nova, Minas Gerais, Brazil and associate Professor Department of Medicine and Nursing, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, Minas Gerais, Brazil, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3661-1570>

The correspondence should be addressed to Júnea Fontes. Rua Silvio Starling Brandão 39 Bairro Ramos. Viçosa Minas Gerais – Brazil. CEP 36570-264, telephone: +55 31 9543-1105. e-mail: [juneafontes@gmail.com](mailto:juneafontes@gmail.com)

**Abstract**

**Introduction:** The use of nanotechnology has increased significantly in several areas of science, with emphasis in the area of health. Its domain encounters obstacles related to methodological challenges for its knowledge transmission in the training of future medical professionals, who will deal with this technology.

**Purpose:** Analyzing the state of art in Brazilian and international publications focused on nanotechnology and medical education.

**Methods:** Systematic review by PRISMA method in PubMed and SciELO databases in the period from December 20, 2009 to December 20, 2018. The descriptors used were: medical education, nanotechnology, nanomedicine, medicine.

**Results:** Among the 25 articles identified, 11 presented proposals for curriculum reform or nanotechnology curricular inclusion experiences. Only three articles presented proposals specifically involving medicine, one of these proposals for the graduate level and two of them for undergraduate level. One of these proposals suggests the format of approach through specific discipline or modules / course, while others proposes the insertion of five concepts related to nanotechnology within the disciplines of the existing general medical curriculum.

**Conclusion:** This review highlighted the scarcity of literature on the subject, and the need for efforts to be directed towards new studies in order to allow better challenges delimitation of medical teaching of nanotechnology, and for proposals and experiences to be documented and shared.

**Keywords:** Curricular unit; Medicine; Medical education; Nanomedicine; Nanotechnology

Nano - nanotechnology and nanoscience - have been considered one of the most promising research fields recently. The prefix "nano" originates from the ancient Greek and means

"dwarf"<sup>1</sup>, and the nano scale refers to the scale of atoms and molecules, in the order of the billionth part of the meter -  $1\text{ nm} = 0,000000001\text{ m}$ ,  $(10^{-9}\text{ m})^{2-5}$ . Glimpsed almost 60 years ago by the brilliant scientist Feynman, in the famous lecture "There's plenty of space down there", at the California Institute of Technology on December 29, 1959<sup>2,6</sup>, the term "nanotechnology" was first used by Professor Norio Taniguchi of Tokyo Science University in 1974 for the definition of technology using a 1 nanometer scale for building materials<sup>7</sup>. "Nanoscience" refers to the study<sup>2</sup> and nanotechnology presents varied and convergent concepts and definitions. According to the The Royal Society/ The Royal Academy of Engineering<sup>8</sup>,

"Nanotechnology is a generic name that represents all the technologies that involve the design, characterization, production and application of structures, instruments and systems by controlling their shapes and sizes at nano scale ".<sup>8,23</sup>

It is an area of knowledge with remarkable evolution in the last 25 years. It is widely used in the materials manufacture and applicability in microelectronics, as well as employment in other contexts, allowing innovative results in several fields of knowledge.<sup>4,9-11</sup> Gradually it converged with modern biology and medicine creating a new domain defined as nanobiotechnology. The growing interest in medical applications has shaped what is called nanomedicine.<sup>4,12</sup>

Nanomedicine is a branch of nanotechnology knowledge applied to medicine, including the research of diagnostic techniques, equipment, drugs and other therapeutic modalities. It is based on the theory that when manipulated at the nanometer level, the material is typically comparable in scale to biological structures.<sup>13-15</sup> Not only the biological system molecule interact at the cellular level, but also nanomaterials can be designed to modulate or alter cellular biological processes.<sup>4,16</sup>

Ambitious goals drawn by the specialists can be divided into three areas: (i) *regeneration medicine*: association between nanotechnology and tissue engineering aiming to promote the regeneration and integrity of body tissues,<sup>7</sup> and personalized medicine, with the development of processes of successful stem cells insertion in the human body - using genomic and

proteomic tools - for the individualized treatment of diseases, based on the unique characteristics of each person, such as the enzymes expression; (ii) *diagnostic medicine*: use of techniques based on magnetism or through the construction of electronic devices – such as biosensors and genosensors for various diseases diagnosis - the theranosis, which aims to detect and treat the disease at the time of its discovery using the same imaging device to release the active principle,<sup>17,18</sup> and (iii) *nanomaterials* used for therapy that seeks to develop nano systems for drugs delivery and distribution in the human body. It should be highlighted that many experts outline a scenario in which - in the near future - the greatest contributions to the health field will occur in this area, with salutary and far-reaching implications such as the development of diagnostic methods, as well as new and effective treatments generating better care for people.<sup>5, 19-23</sup>

A study developed by the Brazilian Agency for Industrial Development<sup>24</sup> showed that in Brazil, the applicability of nanotechnology to health is behind only the electronic materials and communication sector. The country has invested in the great potential of nanoscience and nanotechnology (N & N) and, as a result, has supported national initiatives to promote this area, which may be translated into improvements in the life quality of the Brazilian population.<sup>24</sup> Despite the current advances in diagnosis and treatment through nanomaterials much research has yet to be improved. The complexity and potential of nanotechnology - particularly in terms of nanomedicine - raises technological and ethical-political issues, which generate the need for debates involving (i) access to information, (ii) the risks / benefits of manipulations at the nanoscale and (iii) the transmission and teaching of this knowledge.<sup>16, 17</sup> In fact, the training of general doctors and specialists - who deal with nano products (developed and developing) - gains important relevance.<sup>3,7,20,21,25</sup> In this context, several authors agree on the importance and necessity of medical curricula modifications, so that the knowledge of such a promising scientific area is incorporated into the training of health professionals.<sup>4,20,26,27</sup> It should be

highlighted that curricular must be revised by noticing not only what is being taught, but also how it is being taught.<sup>28,29</sup> Students should be prepared to the constantly change in their professional practice in order to deal with the legal and ethical issues arising from these new technologies.<sup>28</sup> The issues cited above demonstrate the increasing need to implement a discipline or formal training in nanomedicine. Thus, discussions, proposals and curricular adaptations to the incorporation of this new knowledge into medical training become urgent.<sup>4,20,27,30</sup> Given the mentioned debates needs, the present study aimed to analyze, through a systematic review on the state of the art of Brazilian and international publications directed to nanotechnology and to the medicine teaching, specifically (i) "Nanoscience, nanotechnology and nanomedicine: issues for education" and (ii) "nanoscience, nanotechnology and nanomedicine: proposals and challenges of medical education".

## **Methods**

The present systematic review was performed following the PRISMA method (Main Items for Reporting Systematic Reviews and Meta-analyzes). The method addresses a checklist composed by 27 items and a four-step flowchart developed through the review of QUORUM method guidelines (quality of meta-analysis reports).<sup>31</sup> The search strategy was defined with reference to the U. S. National Library of Medicine (PubMed) and the Scientific Eletronic Library Online (SciELO) bases in the period from December 20, 2009 to December 20, 2018. Combinations of the following descriptors, available from DeCS - [<http://decs.bvs.br/>] were used: (i) medical education, (ii) nanotechnology, (iii) nanomedicine, (iv) medicine. The inclusion criteria considered articles published until 2018, in English, Portuguese and Spanish languages. Original studies, case reports, bibliographical reviews and theoretical reflections, available in the whole, were included. All of them contained information on discussions or proposals of nanotechnology teaching in undergraduate and postgraduate medical schools, propositions of nanotechnology teaching in undergraduate and in the interdisciplinary context.

Articles that were not published within the time limit of this research, those that did not address the theme or that were published in other languages were excluded. The search and selection of studies were performed by two reviewers. Fig. 1 describes the studies selection steps and the number of articles included in each of them.

Fig. 1. Study selection flowchart.

### **Results and Discussion**

In the systematic review, 25 articles were found. From the independent analysis of the researchers, there was consensus regarding the articles selected. After the selection, the articles were read, and the results were divided into two categories: (i) "nanoscience, nanotechnology and nanomedicine: issues for education" and (ii) "nanoscience, nanotechnology and nanomedicine: education proposals and challenges in the medical field."

#### **Nanoscience, nanotechnology and nanomedicine: issues for education**

Education is intended for providing elements of understanding, which empower people in order to enable them to produce knowledge and construct meanings. The learning must be continuous, both in the formation and in the professional life.<sup>32</sup> Since 2009, the influential publications *Tomorrow's Doctors: Outcomes and Standards in Undergraduate Medical Education* and *Scientific Foundations for Future Physicians* have already warned the need for medical education reform, from the structure, the content and objectives, due to the continuous evolution and increasingly rapid knowledge in the medical field. In a general way, the importance and necessity of including basic sciences (physics, chemistry and biology) in the curriculum was emphasized, providing the scientific knowledge base for the understanding and development of new technologies in medical practice, without specifying nanotechnology or nanoscience.<sup>28,33</sup>

The World Federation for Medical Education,<sup>34</sup> highlights that:

[...] the necessity for radical changes and innovations in the structure and process of medical education at all levels. Such reconstruction is essential to:

- prepare doctors for the needs and expectations of society;
- cope with the explosion in medical scientific knowledge and technology;
- inculcate ability for life-long learning;[...]<sup>34:8</sup>

Indeed, courses of medicine that are intended to remain in a vanguard position must face and address these challenges related to training in nanoscience and nanotechnology (N&N).<sup>28,33</sup>

Some authors point out the importance and necessity of the medical curricula modifications and adaptations so that the knowledge of this such promising scientific area is incorporated into the medical training.<sup>4,20,23,26,27</sup>

Thus, Friedman<sup>35</sup> identified gaps in the knowledge related to the basic concepts and design and interaction of nanomaterials with biological systems about nanomedicine, in the medical residency program in dermatology. This area has several nanoproducts available in the market, demonstrating the risk of technological development dissociated from teaching and training of the prescribing professional class. Discussions, proposals and educational programs in N & N, specific to the medical area and at the undergraduate level, are still incipient. However, in general, the need for interdisciplinarity and integration among engineering, biology, physics and pharmacy is emphasized.<sup>20,27,30,36,35</sup>

From 2002 in the United States, through the National Science Foundation, programs of nanoscience activities were initiated at different levels of education. Major US universities have begun implementing multidisciplinary programs in nanosciences, involving physical sciences, health and life sciences (including medicine) and engineering, at undergraduate and postgraduate level.<sup>20, 27, 30</sup>

Since 2004, nanotechnology has been defined as a priority in the European Union, but it is still recent and poorly documented in university curricula. <sup>20, 22</sup> Neves<sup>36</sup> analyzed the inclusion of this topic in the master's programs in pharmaceutical sciences in Portugal, and noted that although the institutions have included N & N in their curricula, it was done superficially,

heterogeneously and without approach standardization. In Brazil, the development and research in nanomedicine began in 2001 through public policies to strengthen N & N Policies, broadly and without specific policy to the area of human health. Most of the projects and patents are focused on applications in the area of dermatology and dentistry.<sup>37</sup> Since 2005, Brazil participates in the Argentine-Brazilian Center for Nanoscience and Nanotechnology (CABNN) – which promotes meetings, workshops and courses for intellectual and technological exchange between the two countries – however, the supply of courses in the country is still scarce.<sup>22</sup> It is emphasized that Coordination of Improvement of Higher Level Personnel (Capes)<sup>38</sup> – an institution linked to the Ministry of Education - recommends in the III National Postgraduate Plan (2005-2010) greater encouragement for researchers training in the area of N & N at the graduate level.<sup>37</sup> Recently, increasing attention to the introduction of nanoscience / nanotechnology / nanomedicine (N3) has been noted. However, it is becoming increasingly important the insertion of this theme in higher education courses in the area of health or life sciences.<sup>30</sup>

Many countries have been struggling to attract the interest of clinical physicians for the knowledge, research and use of nanotechnology-generated products. The intention is not only to enable the access and application of this technology in the diagnosis and treatment of various diseases,<sup>20</sup> but also approach researchers and clinicians, or even draw them into the research area.

The real needs of medical practice - and therefore, what should be investigated - are best identified by those who deal day-to-day with the reality of diseases.<sup>39</sup>

**Nanoscience, nanotechnology and nanomedicine (N3): proposals and challenges of education in medical field**

The literature review has shown that the pedagogical approach of N3 themes in medical education is still incipient. In fact, from the 25 studies found in the systematic review, 11 presented proposals for curriculum reform or curricular inclusion experiences in these subjects. Only three presented proposals involving medicine specifically (Chart 1) - none of them are Brazilian - one at the postgraduate level<sup>20</sup> and two at the undergraduate level,<sup>4, 26</sup> which may be highlighted by allowing a better discussion of the approach strategies. Sweeney,<sup>4</sup> suggests the incorporation of five important concepts of nanomedicine (i) size and scale, (ii) design and interaction of nanomaterials with biological systems, (iii) drug delivery mechanism, (iv) nanodiagnosis and (v) bioethical and political issues; its approach within the disciplines of the existing general medical curriculum (cell biology, biochemistry, pharmacology, physiology, immunology, microbiology and pathology), justifying that the creation of another set of distinct and separate content from those already existing would further "swell" the already widespread and criticized medical curriculum.<sup>4</sup> In addition, it is worth mentioning the concern with the ethical approach involving the risks of nanotechnology application, defended by authors as essential.<sup>19</sup>

Despite apparently resolving the issue of maintaining the curricular timetable, this proposal has not been tested neither evaluated. It can be inferred that a major obstacle to its implementation will be the training of teachers or the availability of nanotechnology experts to conduct the relevant discussions.

Moore<sup>26</sup> proposes teaching in the form of modules / courses other than those already existing in the undergraduate, and discusses that the items to be addressed are (a) the terminology and fundamental principles of the physical and chemical behavior of materials at the nanoscale and (b) the applications of nanotechnology in the different medical specialties.

From the analysis of data, we observe that the proposals, besides being scarce, were in areas theoretically more involved with technology such as physics, chemistry and biotechnology. The

lack of a validated methodology or applicable and reproducible models is a difficult factor for nanotechnology education in medicine courses. Another barrier identified by Faria et al.<sup>40</sup> is the lack of standardization of the characterizations carried out in the researches - hindering their reproducibility, comparisons and meta-analyzes - generating as consequence a scientific material of lower methodological value, decreasing the available literature for the teaching and learning process.

#### Chart 1 - Nanotechnology approach in medical education (undergraduate / postgraduate)

Following the specific discipline model or modules / course proposed by Moore,<sup>26</sup> and by including non-specific models for medicine and undergraduate – considering the multidisciplinary nature of the area - nine experiences were found in the literature (Chart 2), which included: (1) five undergraduate proposals in physics or chemistry, four of these were Brazilian;<sup>41-43</sup> (2) a proposition in biology<sup>44</sup> in the United States; and (3) four proposals in postgraduate courses, one in chemistry and biotechnology in Brazil,<sup>21</sup> one in medicine, biology and biosciences in Portugal<sup>20</sup> and two of them involving areas linked to engineering, biology, pharmacy and physics in Mexico and the United States.<sup>30</sup>

Some of these courses,<sup>20,21,27,43,45</sup> were implemented in undergraduate or graduate, obtaining positive and even expressive results. It is highlighted the experience of Ven, Shann e Sridhar,<sup>27</sup> of a two-year program in nanotechnology at the doctoral level – integrating two or more areas of engineering, biology, pharmacy and physics - using varied methodological strategies, interdisciplinary views, and relying on some clinical doctors as mentors. Some findings, such as the astounding 89 percent of graduated doctors who continued their careers in health care, as well as the entrance into the research area by some clinical doctors who acted as advisors,

demonstrate how information and stimulation are fundamental for the growth and development of a sector.<sup>27</sup>

Among the above proposals,<sup>20,21,27,43,45</sup> the only one that directly involved medicine was proposed by Carvalho, Freitas e Santos.<sup>20</sup> The authors presented a course model for N & N teaching at the doctoral level through the use of atomic force microscopy (AFM) comprising a technique widely used in nanotechnology. The course consisted of two distinct practical classes using AFM to visualize human blood cell images and a specific example for the interaction between a plasma protein (fibrinogen) and its specific receptor on platelets (glycoprotein- $\alpha$ I**IIb** $\beta$ 3). The strategy has been successful since its implementation in 2008, receiving from then on, the average score of 4.7 out of 5 in the overall assessment of the students.

We believe that these results can be expected if N3 is approached in medical graduation, arousing interest and encouraging future physicians to invest in research in this area and / or apply this technology in their clinical practice, with expertise and responsibility.

We can infer that the great frontiers for the insertion of nanotechnology in the curricula can be linked (i) to the challenge of training teachers capable of addressing content in this subject, mainly due to its multidisciplinary character, (ii) concepts, requiring the development of methodologies to demonstrate in practice what is taught in theory,<sup>21,22,33</sup> (iii) the necessary change in teaching / assessment methods, and (iv) the overload of information and workload that new content can bring to the curriculum, which is already extensive.<sup>4</sup>

### **Final Consideration**

The data obtained in this review allow us to conjecture that nanotechnology will reach a prominent place in the future of medicine - it can substantially modify how different diseases are diagnosed and treated - configuring an increasingly relevant issue in health education.

Undoubtedly, the process of adapting teaching to continuous advances in nanotechnology knowledge is a challenging action for the medical education community.

We understand that there will be no way to dissociate medical practice from the applicability of nanoproducts, increasing the urgency to include nano concepts in curricula of medical courses, thus enabling future professionals to be prepared to face the technical and ethical challenges that this technology will impose over the years.

We believe that the proposals of practical classes of the courses of chemistry and physics, found in this review - involving simple characterizations of nanoparticles and use of electron microscopy - can be given by the departments of origin for the medical course. In addition to fostering understanding and understanding of N & N, they would stimulate the multidisciplinary and exchange that is so necessary to master this area.

The gaps highlighted in this review, which involve small documentation on the inclusion of N & N and what has been addressed in the curricular curriculum of undergraduate and postgraduate medical courses, will require research efforts with qualitative and quantitative data, enabling the dimensioning of this problem and the elaboration of strategies for the implantation of nanotechnology in medical education.

## References

1. Cunha, A. G. Dicionário etimológico da língua portuguesa. 2010. Rio de Janeiro: Lexikon.
2. Blanco Bea D, Tejeda AP, Pardo AA, Cuador JC. Nanomedicina: aspectos generales de un futuro promisorio. Rev haban Cienc méd. 2011; 10.

3. Siqueira-Batista R, Maria-Da-Silva L, Souza RRM, et al. Nanociência e nanotecnologia como temáticas para discussão de ciência, tecnologia, sociedade e ambiente. *Ciênc. educ.* (Bauru), 2010; 16: 479-490.
4. Sweeney AE. Nanomedicine concepts in the general medical curriculum: initiating a discussion. *Int. j. nanomed.* 2015; 10: 7319-31.
5. Vidal Correa, LE. Análisis comparativo de la regulación en Nanotecnología en Estados Unidos y la Unión Europea. *Boletín mexicano de derecho comparado* 2016; 49: 277-301.
6. Feynman RP. *Há mais espaços lá embaixo: Um convite para penetrar em um novo campo da física.* Com Ciência 2002.
7. Hermes EGC, Bastos PRHO. Nanotecnologia: progresso científico, material, global e ético. *Pers. bioet.* 2014; 18: 107-118.
8. The Royal Society, The Royal Academy of Engineeringii. Nanoscience and nanotechnologies: opportunities and uncertainties Nanoscience and nanotechnology.2004. [https://royalsociety.org/media/Royal\\_Society\\_Content/policy/publications/2004/9693.pdf](https://royalsociety.org/media/Royal_Society_Content/policy/publications/2004/9693.pdf). Accessed 10 de agosto 2017.
9. Ahn J, Sei YJ, Jeon NL, Kim Y. (2017) Tumor Microenvironment on a Chip: The Progress and Future Perspective. *Bioengineering.* 4: 64.

10. Klein C, Cohen-Elias D, Sarusi G. Controlling graphene work function by doping in a MOCVD reactor. *Heliyon*, 2018; 4: 1-28.
11. Wang S, Li J, Zhou Z, Zhou S, Hu Z.. Micro-/Nano-Scales Direct Cell Behavior on Biomaterial Surfaces. *Molecules*, 2019; 24: 75.
12. Meeto D. Nanotechnology the revolution of the big future with tiny medicine. *Br. j. nurs.* 2009; 18: 1201-1206.
13. Kim BY, Rutka JT, Chan WC. Nanomedicine. *N Engl J Med.* 2010; 363: 2434–2443.
14. Liu Y, Miyoshi H, Nakamura M. Nanomedicine for drug delivery and imaging: a promising avenue for cancer therapy and diagnosis using targeted functional nanoparticles. 2007. *Int J Cancer.* 120: 2527–2537.
15. Murday JS, Siegel RW, Stein J, Wright JF. Translational nanomedicine: status assessment and opportunities. *Nanomedicine.* 2009; 5: 251–273.
16. Bayford R., Rademacher T, Roitt I, Wang SX. Emerging applications of nanotechnology for diagnosis and therapy of disease: a review. *Physiol. Meas* 2017; 38: 183–203.
17. Cancino J, Marangoni VS, Zucolotto V. Nanotecnologia em medicina: aspectos fundamentais e principais preocupações. *Qim. nova.* 2014; 37: 521-526.

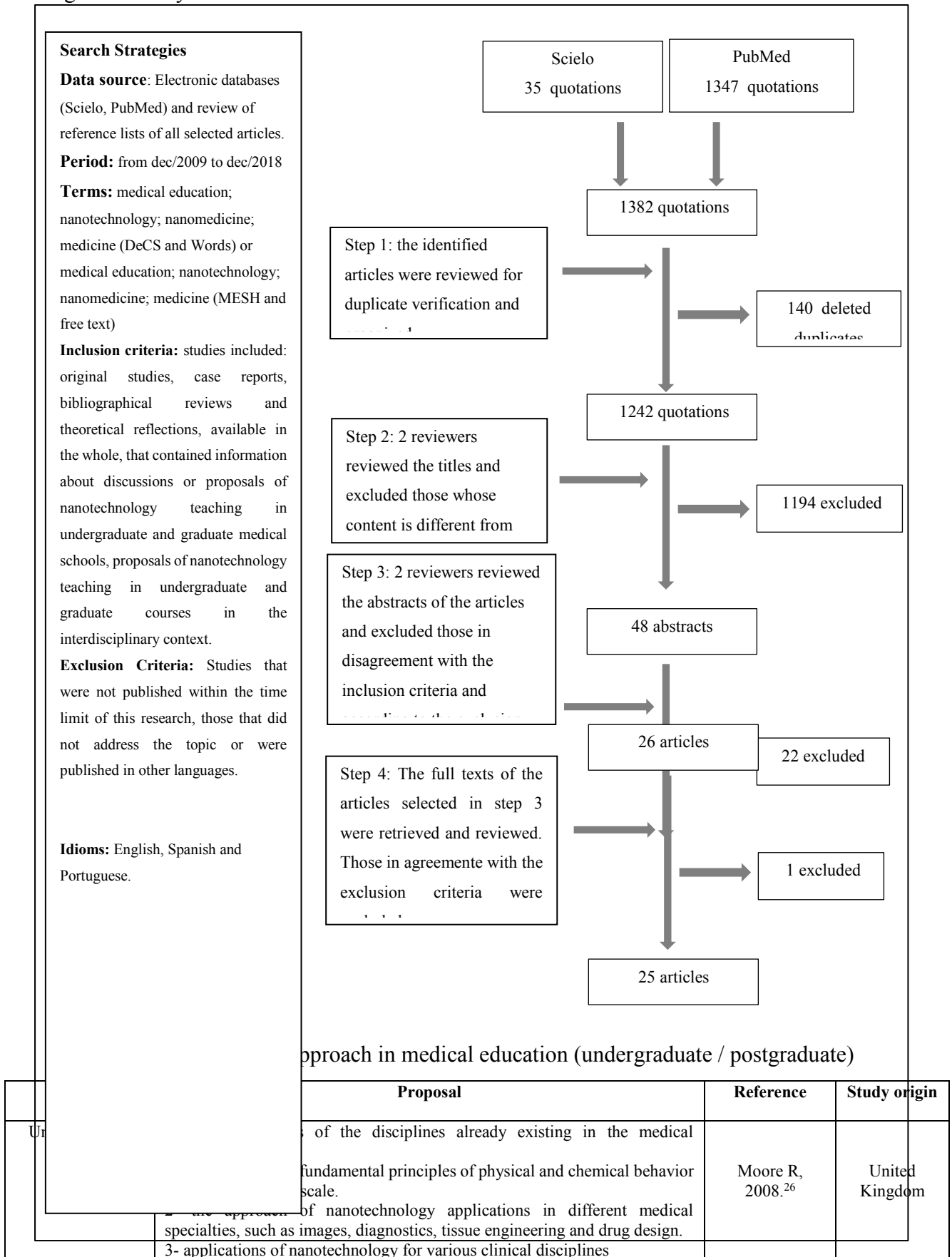
18. Londoño ME. Nanotecnología y nanomedicina: avances y promesas para la salud humana. *Biomédica*, 2015; 35: 451-453, 2015.
19. Anderson M, Giordano J. Aequilibrium Prudents: on the necessity for ethics and policy studies in the scientific and technological education of medical professionals. *BMC med. educ.* 2013; 13: 1-6.
20. Carvalho FA, Freitas T, Santos, NC. 2015. Taking nanomedicine teaching into practice with atomic force microscopy and force spectroscopy. *Adv. physiol. educ.* 39: 360-366.
21. Ferreira CS, Ladeira LO, Leite CF, et al. Uso de nanobastões de ouro para o desenvolvimento de aulas práticas para o desenvolvimento de nanotecnologia. *Qim. nova.* 2017; 40: 594-601.
22. Quintili M. Nanociencia y Nanotecnología...un mundo pequeño. *Centro de Estudios en Diseño y Comunicació.* 2012; 42: 125-155.
23. Siqueira-Batista R, Vitorino RR, Gomes AP, et al. As redes neurais artificiais e o ensino da medicina. *Rev. bras. educ. méd.* 2014; 38: 548-556.
24. Agência Brasileira de Desenvolvimento Industrial. Cartilha sobre Nanotecnologia. 2010. [http://lqes.iqm.unicamp.br/images/publicacoes\\_teses\\_livros\\_resumo\\_cartilha\\_abdi.pdf](http://lqes.iqm.unicamp.br/images/publicacoes_teses_livros_resumo_cartilha_abdi.pdf). Accessed 17 January 2018.

25. Pozas MÁ. Interdisciplina, aprendizaje y producción de conocimiento en el laboratorio: el caso de la nanotecnología. *Estud. sociol.* 2016; 34: 665-681.
26. Moore R. Nanomedicine: rethinking medical training. *Med. device technol.* 2008; 19:50, 52-3.
27. Ven, AL, Shann MH, Sridhar S. Essential components of a successful doctoral program in nanomedicine. *Int. j. nanomed.* 2015; 10: 23-30.
28. Ford P, Seymour L, Beeley J A, Curro F, DePaola D, Ferguson D. Adapting to changes in molecular biosciences and Technologies. *Eur. j. dent. educ.* 12 (1 suppl): 40-47, 2008.
29. Slavkin HC. The Human Genome, Implications for Oral Health and Diseases, and Dental Education. *J. dent. educ.* 2001; 65: 463-479.
30. Vélez JM, Vélez JJ. The eminent need for an academic program in universities to teach nanomedicine. *Int. j. nanomed.* 2011; 6:1733-1738.
31. Galvão TF, Pansani TSA, Harrad D. Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. *Epidemiol. Serv. Saúde*, 2015; 24: 335-342.
32. Vidal S. Bioética, Educação e Estratégia da Família: entre a *práxis* e *paidéia*. Tese de [doutorado]. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. 2014.

33. Lacopino AM. The Influence of “New Science” on Dental Education: Current concepts, Trends and Models of the future. *J. dent. educ.* 2007; 71: 450-462.
34. World Federation for Medical Education. Basic Medical Education Wfme Global Standards For Quality Improvement. The 2015 Revision. <https://wfme.org/standards/>. Accessed 04 april 2019.
35. Friedman A, Nasir A. Nanotechnology and dermatology education in the United States: data from a pilot survey. *J Drugs Dermatol.* 2011; 10:1037-41.
36. Neves, J. (2018). Nanotechnology Inclusion in Pharmaceutical Sciences Education in Portugal. *Am. j. pharma. educ.* 82:1073-1080.
37. Faria A, Olivera G. As políticas públicas e o desenvolvimento da nanomedicina como uma pesquisa tecnocientífica no Brasil. *RECIIS (Online)*, 2015; 8.
38. Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior. Potencialidades e Debilidades da Pós Graduação. (2004) In: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior. Plano Nacional de PósGraduação (2005–2010). 49–51. <http://www.if.ufrgs.br/public/spin/2005/spin415/pnpg2005-2010.pdf> Accessed em 11 november 2018..
39. Silva Costa H, Sethe S, Pêgo AP, Olsson I. A. Scientists’ perception of ethical issues in nanomedicine: a case study. *Nanomedicine.* 2011; 6: 681–691,

40. Faria M, Björnmalm M, Thurecht K J, et al. Minimum information reporting in bio–nano experimental literature. *Nature Nanotechnology*. 2018; 13: 777-785.
41. Lima MCA, Almeida MJPM. Articulação de textos sobre nanociência e nanotecnologia para a formação inicial de professores de física. *Rev. Bras. Ensino Fís.* 2012; 34: 4401.
42. Quadros CC, Brunelli MF, Faria VW, Scheeren CW. Nanopartículas de au em líquido iônico suportadas em filmes biopoliméricos: uma aula prática para investigação da atividade antimicrobiana. *Qim. nova.* 2016; 39: 1015-1018.
43. Vaz R, Vieira KO, Machado CE, Ferrari JL, Schiavon MA. Preparação de pontos de carbono e sua caracterização óptica: um experimento para introduzir nanociência na graduação. *Qim. nova.* 2015; 38: 1366-1373.
44. Kelley DJ, Davidson RJ, Nelson DL. An Imaging Roadmap for Biology Education: From Nanoparticles to Whole Organisms. *CBE—Life Sciences Education*. 2008; 7: 202–209.
45. Junior MAM, Santos LSS, Gonçalves MC, Nogueira AF. Nogueira Preparação de Nanopartículas de Prata e Ouro: um Método Simples para a Introdução da Nanociência em Laboratório de Ensino. *Qim. nova.*, 2012; 35; 1872-11878

Figure 1. Study Selection Flowchart.



Undergraduate	Key concepts within the disciplines of the existing general medical curriculum, such as cell biology, pharmacology, immunology, microbiology, biochemistry, pathology and physiology. Key Concepts: (1) size and scale, (2) design and interaction of nanomaterials with biological systems, (3) drug delivery mechanism, (4) nanodiagnostics and (5) possible ethical issues.	Sweeney, 2015. <sup>4</sup>	Dominican Republic Portugal
Graduate Doctorate degree	Course with two practical classes of atomic force microscopy and spectroscopy (AFM) for the observation of human blood cell images and interaction between platelet fibrinogen on the nanometer scale.	Carvalho; Freitas; Santos, 2015. <sup>20</sup>	Portugal

*Source: prepared by the authors.*

Chart 2 - Nanotechnology / nanomedicine approach in medicine or other courses  
(undergraduate / graduate / research)

Area/level	Proposal	Reference	Origin of the Study
Medicine, biology and biosciences Doctorate degree	A course consisting of two practical classes of atomic force microscopy and spectroscopy (AFM) for the observation of human blood cell images and the interaction between platelet fibrinogen on the nanometric scale	Carvalho; Freitas; Santos, 2015. <sup>20</sup>	Portugal
Chemistry and biotechnology Graduate	Summer course: practical lesson with golden nanobastones	Ferreira et al., 2017. <sup>21</sup>	Brazil
Chemistry Undergraduate	Practical class of inorganic chemistry: preparation and characterization of silver and gold nanoparticles	Júnior et al., 2012. <sup>48</sup>	Brazil
Biology Undergraduate	Introductory course of three modules: nanoimaging, molecular imaging and medical imaging	Kelley; Davidson; Nelson, 2008. <sup>45</sup>	United States of America
Physics Undergraduate	Insertion of texts that articulate nanotechnology and nanoscience in the curriculum	Lima e Almeida, 2012. <sup>41</sup>	Brazil
Chemistry Undergraduate	Practical class in the disciplines of nanotechnology: Synthesis of silver nanoparticles within liquids supported in biopolymer films for microbacterial activity investigation.	Quadros et al., 2016. <sup>42</sup>	Brazil
Chemistry Undergraduate	Practical class in the disciplines of inorganic chemistry, organic chemistry, analytical chemistry or physicochemistry: Preparation of carbon points and their optical characterization.	Vaz et al., 2016. <sup>43</sup>	Brazil
Pharmacy, genetic engineering, proteomics, molecular and cellular biology Graduate and research	Discipline with topics: 1-Nanomaterials, nanodevices, nanoinstruments and nanostuffs 2- Technologies and applications 3- Techniques (laboratory methods and procedures) 4- Nanobiosensors	Vélez, J.M.; Vélez, J.J., 2011. <sup>30</sup>	Mexico
Engineering, biology, pharmacy and physics Doctorate degree	2 years program 1- curriculum combining experimental research, networking, dissemination and didactic learning. 2- traditional disciplines such as science, technology, engineering and mathematics for supplementary education and training in nanomedicine 3- interdisciplinary perspective with participation of internal and external members of the institution, including clinicians as mentors	Ven; Shann; Sridhar, 2015. <sup>27</sup>	United States of America

Source: prepared by the authors.

## APÊNDICE B - Questionário

<b>NÚMERO DE IDENTIFICAÇÃO DO QUESTIONÁRIO:</b>	
Instituição:	Data:
Região do País:	Tempo no Cargo de coordenador (anos):
Tempo de Existência do Curso:	Número de turmas formadas:
<b>ABORDAGEM DA NANOCIÊNCIA/NANOTECNOLOGIA</b>	
<p>1. A nanotecnologia é abordada no currículo do curso de graduação coordenado pelo Sr(a).?</p> <p><input type="checkbox"/> Sim</p> <p><input type="checkbox"/> Não</p>	
<p>Caso sua resposta na pergunta anterior tenha sido <b>NÃO</b>, dirija-se para a <b>PARTE 2</b> deste questionário para responder as questões de número 7 a 12. Caso sua resposta tenha sido <b>SIM</b> continue a responder as questões de números 2 a 6.</p>	
<b>PARTE 1</b>	
<b>SOBRE A FORMA E ASPECTOS DA ABORDAGEM</b>	
<p>2. De que forma a educação em nanociência e nanotecnologia é ofertada:</p> <p><input type="checkbox"/> Dentro das disciplinas básicas do currículo, como: biologia celular, farmacologia, imunologia, microbiologia, bioquímica, patologia e fisiologia.</p> <p><input type="checkbox"/> Dentro das disciplinas de conhecimento específico do currículo, como: oncologia, dermatologia, radiologia</p> <p><input type="checkbox"/> Através de disciplina própria</p> <p><input type="checkbox"/> Através de disciplina optativa</p> <p><input type="checkbox"/> Através de cursos extracurriculares</p> <p><input type="checkbox"/> Outras (por favor, descreva): _____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>	
<p>3. Quais aspectos relativos à nanociência e à nanotecnologia são abordados? (podem ser marcadas mais de uma alternativa)</p> <p><input type="checkbox"/> Terminologia e princípios fundamentais do comportamento físico e químico dos materiais na nanoescala/ ferramentas analíticas</p> <p><input type="checkbox"/> Design e interação de nanomateriais com sistemas biológicos (medicamentos, matérias-primas e dispositivos)</p> <p><input type="checkbox"/> Mecanismo de entrega de fármacos</p> <p><input type="checkbox"/> Sistemas terapêuticos e de administração de fármacos</p> <p><input type="checkbox"/> Nanodiagnóstico/nanoimagem</p> <p><input type="checkbox"/> Aplicações nas diferentes especialidades médicas</p> <p><input type="checkbox"/> Riscos e segurança dos nanomateriais/toxicologia</p> <p><input type="checkbox"/> Questões éticas</p> <p><input type="checkbox"/> Questões regulatórias</p> <p><input type="checkbox"/> Outras (por favor, descreva): _____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>	

<b>SOBRE A NECESSIDADE/IMPORTÂNCIA E BENEFÍCIOS</b>
<p>4- Há necessidade de uma maior educação em nanociência e nanotecnologia no currículo de graduação?</p> <p><input type="radio"/> concordo fortemente</p> <p><input type="radio"/> concordo</p> <p><input type="radio"/> não tenho certeza</p> <p><input type="radio"/> discordo</p> <p><input type="radio"/> discordo fortemente</p>
<b>PARTE 2</b>
<b>SOBRE A FORMA E ASPECTOS A SEREM ABORDADOS</b>
<p>5. A abordagem da nanociência e da nanotecnologia tem sido discutida na sua instituição?</p> <p><input type="radio"/> Sim</p> <p><input type="radio"/> Não</p>
<p>6. De que forma você acredita que deva ocorrer esta inserção? (podem ser marcadas mais de uma alternativa)</p> <p><input type="radio"/> Não tenho opinião formada sobre este tema</p> <p><input type="radio"/> Dentro das disciplinas básicas do currículo, como: biologia celular, farmacologia, imunologia, microbiologia, bioquímica, patologia e fisiologia</p> <p><input type="radio"/> Dentro das disciplinas de conhecimento específico do currículo, como: oncologia, dermatologia, radiologia</p> <p><input type="radio"/> Através de disciplina própria e obrigatória</p> <p><input type="radio"/> Através de disciplina própria e optativa</p> <p><input type="radio"/> Através de cursos de extensão</p> <p><input type="radio"/> Outras (por favor, descreva):</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>

<b>PARTE 2</b>
<b>SOBRE A FORMA E ASPECTOS A SEREM ABORDADOS</b>
<p>7. Quais aspectos relativos à nanociência e à nanotecnologia deveriam ser abordados?</p> <p><input type="radio"/> Não tenho opinião formada sobre este tema</p> <p><input type="radio"/> Terminologia e princípios fundamentais do comportamento físico e químico dos materiais da nanoescala/ferramentas analíticas</p> <p><input type="radio"/> Design e interação de nanomateriais com sistemas biológicos (medicamentos, matérias primas e dispositivos)</p> <p><input type="radio"/> Mecanismo de entrega de drogas</p> <p><input type="radio"/> Sistemas terapêuticos e de administração de fármacos</p> <p><input type="radio"/> Nanodiagnóstico/nanoimagem</p> <p><input type="radio"/> Aplicação nas diferentes especialidades médicas</p> <p><input type="radio"/> Riscos e segurança dos nanomateriais/toxicologia</p> <p><input type="radio"/> Questões éticas</p> <p><input type="radio"/> Questões regulatórias</p>

Outras (por favor, descreva):

---

---

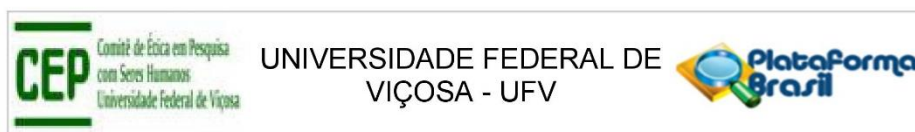
---

**SOBRE A NECESSIDADE/IMPORTÂNCIA E BENEFÍCIOS**

8. Há necessidade de uma educação/abordagem da nanociência e da nanotecnologia dentro do currículo de graduação do curso do qual você é coordenador?

- concordo fortemente
- concordo
- não tenho certeza
- discordo
- discordo fortemente

## ANEXO A - Parecer do CEP



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** NANOCIÊNCIA, NANOTECNOLOGIA E O ENSINO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA NO BRASIL: CENÁRIO ATUAL

**Pesquisador:** Rodrigo Siqueira Batista

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 87761318.6.0000.5153

**Instituição Proponente:** Universidade Federal de Viçosa

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 2.652.464

#### Apresentação do Projeto:

Trata-se de um projeto de Ciências da Saúde em interface com Ciências Sociais, Humanas ou Filosofia aplicadas à Saúde.

#### Objetivo da Pesquisa:

Segundo formulário online: "Objetivo Primário: Investigar o cenário atual do ensino da nanociência e da nanotecnologia nos cursos de graduação em medicina no Brasil.

Objetivo Secundário:

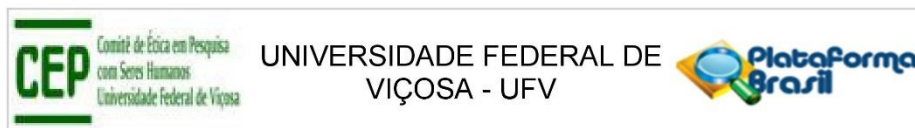
1) Revisar a literatura científica sobre os conceitos, as teorias e os métodos aplicados ao ensino de nanociência e nanotecnologia na área da medicina, no Brasil. 2) Conhecer a percepção dos coordenadores dos cursos de graduação em medicina sobre a abordagem da nanociência e da nanotecnologia na graduação. 3) Descrever os conteúdos de nanociência e de nanotecnologia abordados – e os métodos de ensino-aprendizagem empregados – nos currículos dos cursos de graduação em medicina."

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo formulário online: "Riscos: Existe a possibilidade de algum participante da pesquisa se sentir constrangido com as perguntas do questionário. Caso isso, ocorra o mesmo terá o direito de responder apenas o que desejar, evitando assim qualquer dano psicológico ao participante.

Benefícios: Esta pesquisa contribuirá para evidenciar para os profissionais que atuam neste

**Endereço:** Universidade Federal de Viçosa, Avenida PH Rolfs s/n, Edifício Arthur Bernardes  
**Bairro:** Campus Universitário **CEP:** 36.570-900  
**UF:** MG **Município:** VICOSA  
**Telefone:** (31)3899-2492 **E-mail:** cep@ufv.br



Continuação do Parecer: 2.652.464

cenário, uma visão atual e real da abordagem da nanociência/nanotecnologia na graduação em medicina no Brasil, identificando regiões e cursos em defasagem. Bem como tipos de abordagens que possam ser utilizadas como modelo para adaptações curriculares e opiniões sobre a importância e a necessidade desta abordagem. Além de trazer à tona elementos que sinalizem para os participantes e profissionais atuantes nesta área, uma reflexão acerca de suas práticas no tocante a necessidade e importância da abordagem da nanociência e da nanotecnologia podendo suscitar a busca de possíveis estratégias para adequação das suas práticas e dos currículos dos cursos de medicina."

Os resultados da pesquisa serão utilizados exclusivamente para fins científicos, incluindo a elaboração do artigo científico para conclusão do mestrado profissional e o envio para congressos e revistas científicas da área da saúde. Os resultados serão apresentados a banca avaliadora do mestrado profissional em Ciências da Saúde do Departamento de Enfermagem e Medicina da Universidade Federal de Viçosa.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Para alcançar objetivos participantes deverão responder a questionário online num prazo de um mês após recebimento.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Pesquisador apresentou:

O pesquisador apresentou:

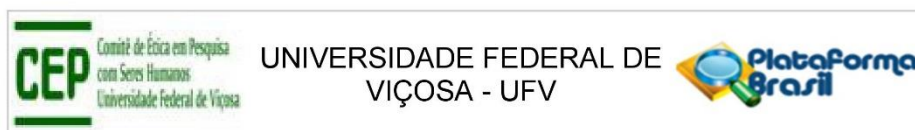
- Folha de rosto
- Formulário online
- Questionário
- Projeto
- TCLE

Considerações sobre os termos: Adequadamente descritos.

**Recomendações:**

Quando da coleta de dados, o TCLE deve ser elaborado em duas vias, rubricado em todas as suas páginas e assinado, ao seu término, pelo convidado a participar da pesquisa ou responsável legal, bem como pelo pesquisador responsável, ou pessoa(s) por ele delegada(s), devendo todas as

**Endereço:** Universidade Federal de Viçosa, Avenida PH Rolfs s/n, Edifício Arthur Bernardes  
**Bairro:** Campus Universitário **CEP:** 36.570-900  
**UF:** MG **Município:** VICOSA  
**Telefone:** (31)3899-2492 **E-mail:** cep@ufv.br



Continuação do Parecer: 2.652.464

assinaturas constar na mesma folha.

Não é necessário apresentar os TCLEs assinados ao CEP/UFV. Uma via deve ser mantida em arquivo pelo pesquisador e a outra é do participante da pesquisa.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Projeto aprovado.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Ao término da pesquisa é necessário apresentar, via notificação, o Relatório Final (modelo disponível no site [www.cep.ufv.br](http://www.cep.ufv.br)). Após ser emitido o Parecer Consubstanciado de aprovação do Relatório Final, deve ser encaminhado, via notificação, o Comunicado de Término dos Estudos para encerramento de todo o protocolo na Plataforma Brasil.

Projeto aprovado autorizando o início da coleta de dados com os seres humanos a partir da data de emissão deste parecer.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1114598.pdf	17/04/2018 09:21:17		Aceito
Outros	QUESTIONARIO.pdf	17/04/2018 09:20:33	Júnea Pinto Fontes	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	17/04/2018 09:18:48	Júnea Pinto Fontes	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	17/04/2018 09:18:38	Júnea Pinto Fontes	Aceito
Folha de Rosto	FolhadeRosto.pdf	17/04/2018 09:18:06	Júnea Pinto Fontes	Aceito

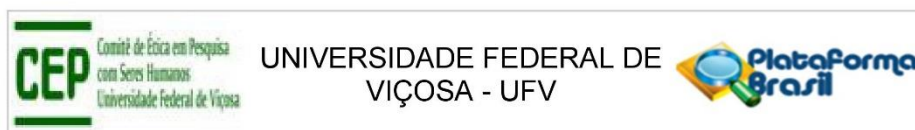
**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Endereço:** Universidade Federal de Viçosa, Avenida PH Rolfs s/n, Edifício Arthur Bernardes  
**Bairro:** Campus Universitário **CEP:** 36.570-900  
**UF:** MG **Município:** VICOSA  
**Telefone:** (31)3899-2492 **E-mail:** [cep@ufv.br](mailto:cep@ufv.br)



Continuação do Parecer: 2.652.464

VICOSA, 14 de Maio de 2018

---

**Assinado por:**  
**HELEN HERMANA MIRANDA HERMSDORFF**  
(Coordenador)

**Endereço:** Universidade Federal de Viçosa, Avenida PH Rolfs s/n, Edifício Arthur Bernardes  
**Bairro:** Campus Universitário **CEP:** 36.570-900  
**UF:** MG **Município:** VICOSA  
**Telefone:** (31)3899-2492 **E-mail:** cep@ufv.br

## ANEXO B - Comprovante de aceite do capítulo



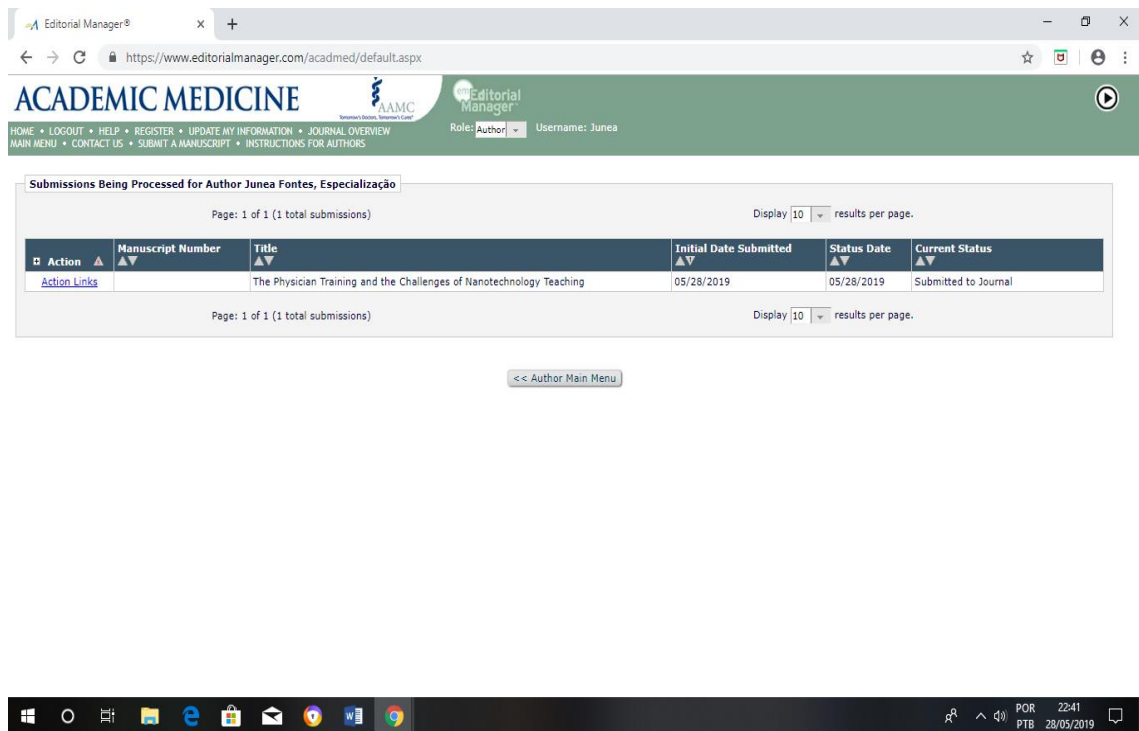
### DECLARAÇÃO

A **EDITORA GUANABARA KOOGAN LTDA**, integrante do GEN | Grupo Editorial Nacional, declara para os devidos fins que **Júnea Pinto Fontes** participa como autora do capítulo intitulado ***Nanotecnologia e a abordagem das doenças parasitárias*** que compõem a obra **TRATADO DE PARASITOLOGIA**, organizada por Rodrigo Siqueira-Batista, Andréia Patrícia Gomes, Luiz Alberto Santana e Sávio Silva Santos, e que está sendo produzida pela editora.

São Paulo, 16 de abril de 2019.

  
Juliana Afonso – Editora

## ANEXO C - Comprovante de submissão do artigo de revisão



Editorial Manager®

https://www.editorialmanager.com/acadmed/default.aspx

**ACADEMIC MEDICINE** AAMC  
Women's Choice, Research Leader

Editorial Manager

HOME • LOGOUT • HELP • REGISTER • UPDATE MY INFORMATION • JOURNAL OVERVIEW  
MAIN MENU • CONTACT US • SUBMIT A MANUSCRIPT • INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

Role: Author Username: Junea

**Submissions Being Processed for Author Junea Fontes, Especialização**

Page: 1 of 1 (1 total submissions) Display 10 results per page.

Action	Manuscript Number	Title	Initial Date Submitted	Status Date	Current Status
<a href="#">Action Links</a>		The Physician Training and the Challenges of Nanotechnology Teaching	05/28/2019	05/28/2019	Submitted to Journal

Page: 1 of 1 (1 total submissions) Display 10 results per page.

<< Author Main Menu

Windows taskbar: 22:41, 28/05/2019