

A young woman with dark hair, wearing a white lab coat with blue trim, is looking through a black and white compound microscope. She is smiling slightly. The background is a warm orange color with a faint network of orange lines and dots. The text is in white on the right side.

Atividades de Pesquisa em Biotecnologia e Nanociências

Benedito Rodrigues da Silva Neto
(Organizador)

Benedito Rodrigues da Silva Neto
(Organizador)

Atividades de Pesquisa em Biotecnologia e Nanociências

Atena Editora
2019

2019 by Atena Editora
Copyright © Atena Editora
Copyright do Texto © 2019 Os Autores
Copyright da Edição © 2019 Atena Editora
Editora Executiva: Prof^a Dr^a Antonella Carvalho de Oliveira
Diagramação: Natália Sandrini
Edição de Arte: Lorena Prestes
Revisão: Os Autores

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores. Permitido o download da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

Conselho Editorial

Ciências Humanas e Sociais Aplicadas

Prof. Dr. Álvaro Augusto de Borba Barreto – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Antonio Carlos Frasson – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof. Dr. Antonio Isidro-Filho – Universidade de Brasília
Prof. Dr. Constantino Ribeiro de Oliveira Junior – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof^a Dr^a Cristina Gaio – Universidade de Lisboa
Prof. Dr. Deyvison de Lima Oliveira – Universidade Federal de Rondônia
Prof. Dr. Gilmei Fleck – Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Prof^a Dr^a Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionele delle Figlie de Maria Ausiliatrice
Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense
Prof^a Dr^a Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins
Prof^a Dr^a Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Prof^a Dr^a Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Prof^a Dr^a Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – Universidade Federal do Tocantins

Ciências Agrárias e Multidisciplinar

Prof. Dr. Alan Mario Zuffo – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Alexandre Igor Azevedo Pereira – Instituto Federal Goiano
Prof^a Dr^a Daiane Garabeli Trojan – Universidade Norte do Paraná
Prof. Dr. Darllan Collins da Cunha e Silva – Universidade Estadual Paulista
Prof. Dr. Fábio Steiner – Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul
Prof^a Dr^a Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Prof. Dr. Jorge González Aguilera – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará
Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas

Ciências Biológicas e da Saúde

Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás
Prof.^a Dr.^a Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará

Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Profª Drª Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão
Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande

Ciências Exatas e da Terra e Engenharias

Prof. Dr. Adélio Alcino Sampaio Castro Machado – Universidade do Porto
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof. Dr. Fabrício Menezes Ramos – Instituto Federal do Pará
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista

Conselho Técnico Científico

Prof. Msc. Abrãao Carvalho Nogueira – Universidade Federal do Espírito Santo
Prof. Dr. Adaylson Wagner Sousa de Vasconcelos – Ordem dos Advogados do Brasil/Seccional Paraíba
Prof. Msc. André Flávio Gonçalves Silva – Universidade Federal do Maranhão
Prof.ª Drª Andreza Lopes – Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento Acadêmico
Prof. Msc. Carlos Antônio dos Santos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Msc. Daniel da Silva Miranda – Universidade Federal do Pará
Prof. Msc. Eliel Constantino da Silva – Universidade Estadual Paulista
Prof.ª Msc. Jaqueline Oliveira Rezende – Universidade Federal de Uberlândia
Prof. Msc. Leonardo Tullio – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Prof.ª Msc. Renata Luciane Polsaque Young Blood – UniSecal
Prof. Dr. Welleson Feitosa Gazel – Universidade Paulista

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) (eDOC BRASIL, Belo Horizonte/MG)	
A872	Atividades de pesquisa em biotecnologia e nanociências [recurso eletrônico] / Organizador Benedito Rodrigues da Silva Neto. – Ponta Grossa (PR): Atena Editora, 2019. Formato: PDF Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader Modo de acesso: World Wide Web Inclui bibliografia ISBN 978-85-7247-435-1 DOI 10.22533/at.ed.351192506 1. Biotecnologia. 2. Nanotecnologia. I. Silva Neto, Benedito Rodrigues da. CDD 553.7
Elaborado por Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422	

Atena Editora
Ponta Grossa – Paraná - Brasil
www.atenaeditora.com.br
contato@atenaeditora.com.br

APRESENTAÇÃO

Quando utilizamos o termo Biotecnologia estamos mencionando um conceito na verdade muito antigo, porém extremamente atual e futurista. A muito tempo a humanidade se utiliza dos processos biotecnológicos para a obtenção de novos produtos, todavia o avanço da tecnologia em todos os seus aspectos tem oferecido estratégias e ferramentas altamente eficientes para maximizar a obtenção desses produtos essenciais para a subsistência do homem.

A revolução tecnológica contribuiu grandemente com a evolução no campo da pesquisa básica e aplicada e as descobertas propiciadas por tecnologias mais apuradas possibilitaram um entendimento mais profundo dos mecanismos moleculares gerando cada vez mais novas perspectivas.

Tudo isso culminou em investimentos públicos e privados, favorecendo o desenvolvimento principalmente de regiões onde a tecnologia é priorizada. Todavia outras regiões também tem crescido e avançado à medida que investem esforços em patentes, aplicações comerciais e prestação de serviços especializados. Assim, destacamos a importância desta literatura aqui publicada, haja vista a diversidade de capítulos que abordam temas e conceitos atuais das nanociências aplicadas.

São diversas as possibilidades de aplicações biotecnológicas em diversos campos, neste livro tentaremos otimizar os conceitos biotecnológicos e das nanociências abordando potencialidades de aplicação da biotecnologia no campo da saúde, nutrição, farmacologia, toxicologia e biologia molecular que têm atraído o interesse de pesquisadores, da indústria, investidores privados e empreendedores e muitos outros visionários.

Nosso profundo desejo é que esta obra seja o “ponta-pé” inicial para que outros livros nessa mesma perspectiva possam ser elaborados pela comunidade científica do nosso país. Parabenizamos cada autor pela teoria bem fundamentada aliada à resultados promissores, e principalmente à Atena Editora por permitir que o conhecimento seja difundido e disponibilizado para que acadêmicos e docentes tenham em mãos material fundamentado nessa área tão promissora.

Benedito Rodrigues da Silva Neto

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1	1
AVALIAÇÃO SENSORIAL E MICROBIOLÓGICA NA PRODUÇÃO DE GELEIA TIPO EXTRA DE MANGA COM CRAVO-DA-ÍNDIA	
Raul Felipe de Queiroz Freitas	
Dauany de Sousa Oliveira	
João Paulo do Rêgo Bezerra Travassos	
Pedro Victor Crescêncio de Freitas	
Sinthya Kelly Queiroz Moraes	
Jonnathan Silva Nunes	
Maria Eduarda Dantas Cândido	
Maria Mikalele da Silva Fernandes	
Alfredina dos Santos Araújo	
Maíra Felinto Lopes	
DOI 10.22533/at.ed.3511925061	
CAPÍTULO 2	11
AVALIAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA E MICROBIOLÓGICA DE SORVETE DE MANGA A BASE DE KEFIR ELABORADO COM DIFERENTES TIPOS DE EDULCORANTES	
João Paulo do Rego Bezerra Travassos	
Wisla Kívia de Araújo Soares	
Larissa da Silva Santos Pinheiro	
Alfredina dos Santos Araújo	
Katiane Araújo do Bomfim	
Pedro Victor Crescêncio de Freitas	
Dauany de Sousa Oliveira	
Francisco Bruno Ferreira de Freitas	
Gloria Louine Vital da Costa	
Gleyson Batista de Oliveira	
Ranyelly Wellen Florentino de Oliveira	
Ayla Dayane Ferreira de Sá	
DOI 10.22533/at.ed.3511925062	
CAPÍTULO 3	20
COMO AS TÉCNICAS DE BIOLOGIA MOLECULAR AVANÇAM A PESQUISA SOBRE REGENERAÇÃO EM PLANÁRIAS?	
Reginaldo Ramos de Lima	
Benedito R. Da Silva Neto	
DOI 10.22533/at.ed.3511925063	
CAPÍTULO 4	26
ELABORAÇÃO E AVALIAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA DA FARINHA DE CASCAS DO LIMÃO TAHITI	
Katia Davi Brito	
Emmanuel da Paixão Neto	
Antonio Jackson Ribeiro Barroso	
Flavia Cristina dos Santos Lima	
Henrique Bruno Lima de Oliveira	
DOI 10.22533/at.ed.3511925064	

CAPÍTULO 5	33
ELABORAÇÃO E AVALIAÇÃO SENSORIAL DE BARRA DE CEREAL ADICIONADA COM SEMENTE DE MORINGA (<i>Moringa oleífera Lam.</i>)	
Thamires Queiroga dos Santos	
Ana Paula Costa Câmara	
Maíra Felinto Lopes	
Hozana Maria de Figueiredo Silva	
Robson Rogério Pessoa Coelho	
Fabrício Alves de Moraes	
DOI 10.22533/at.ed.3511925065	
CAPÍTULO 6	40
ESTUDO COMPARATIVO DOS EFEITOS DO USO DE DIFERENTES ADOÇANTES SOBRE AS CARACTERÍSTICAS REOLÓGICAS DE BOLOS TIPO ESPONJA	
Alba Valéria de Oliveira Barbosa	
DOI 10.22533/at.ed.3511925066	
CAPÍTULO 7	49
FARMACOGENÉTICA E CÂNCER DE MAMA: PESQUISA INTEGRATIVA	
Marília Silva Marques	
Benedito R. Da Silva Neto	
DOI 10.22533/at.ed.3511925067	
CAPÍTULO 8	63
INFLUÊNCIA DE REGULADORES DE CRESCIMENTO NA DIFERENCIAÇÃO CELULAR <i>IN VITRO</i> DE EXPLANTES FOLIARES DE PEQUIZEIRO (<i>Caryocar brasiliense</i>)	
Bruno Henrique Gomes	
Ana Paula Caetano Procópio	
Mariane Rabelo Coelho Fernandes	
Maristela Mota Moraes	
Carolina de Souza Misawa	
Paula Guimarães Rabelo	
Mariana Gonçalves Mendes	
Ana Paula Oliveira Nogueira	
DOI 10.22533/at.ed.3511925068	
CAPÍTULO 9	73
INFLUÊNCIA DA SONICAÇÃO NO TAMANHO DE GOTÍCULA DE NANOEMULSÕES CONTENDO EXTRATO DE <i>Physalis Peruviana</i>	
Suelen Santos da Silva	
Maiara Taís Bazana	
Cristiane de Bona da Silva	
César Augusto Bizzi	
Cristiano Ragagnin de Menezes	
Cristiane Franco Codevilla	
DOI 10.22533/at.ed.3511925069	

CAPÍTULO 10	83
PRODUÇÃO DA ALGA <i>Scenedesmus subspicatus</i> UTILIZANDO EFLUENTE BRUTO DE ABATEDOURO DE AVES COMO MEIO ALTERNATIVO DE CULTIVO	
Elizabeth Venialgo Hotz da Silva	
Luis Fernando Souza Gomes	
Raquel Stroher	
Francieli Fernandes de Assis	
DOI 10.22533/at.ed.35119250610	
CAPÍTULO 11	86
NANOTUBOS DE CARBONO – UMA REVISÃO SOBRE PROPRIEDADES, APLICAÇÕES E ASPECTOS TOXICOLÓGICOS	
Carolina Alvarenga Turini	
Paula Cristina Batista de Faria	
DOI 10.22533/at.ed.35119250611	
CAPÍTULO 12	99
MEMBRANA DE ULTRAFILTRAÇÃO MODIFICADA COM DIÓXIDO DE TITÂNIO PARA REMOÇÃO DE NITRATO PRESENTE EM SOLUÇÃO AQUOSA	
Eduarda Freitas Diogo Januário	
Taynara Basso Vidovix	
Natália de Camargo Lima Beluci	
Nicole Novelli do Nascimento	
Angélica Marquetotti Salcedo Vieira	
Rosângela Bergamasco	
DOI 10.22533/at.ed.35119250612	
SOBRE O ORGANIZADOR	115

NANOTUBOS DE CARBONO – UMA REVISÃO SOBRE PROPRIEDADES, APLICAÇÕES E ASPECTOS TOXICOLÓGICOS

Carolina Alvarenga Turini

Instituto de Ciências Biomédicas (ICBIM),
Universidade Federal de Uberlândia Uberlândia -
MG

Paula Cristina Batista de Faria

Instituto de Biotecnologia (IBTEC), Universidade
Federal de Uberlândia Uberlândia - MG

RESUMO: O interesse em nanomateriais especializados e sistemas de nanopartículas funcionalizadas é crescente. Concretizar, porém, todo o potencial da nanotecnologia não é uma tarefa fácil. Os nanotubos de carbono são similares, em tamanho, a muitas espécies biológicas. Estas espécies compreendem uma variedade de estruturas básicas como polímeros, açúcares, lipídios e proteínas. Além disso, propriedades como uma grande área interfacial com membranas celulares, capacidade única para funcionalização múltipla, bem como possibilidade de transporte em fluidos biológicos fazem dos nanotubos de carbono importantes ferramentas para aplicações médicas e farmacêuticas, incluindo biossensores e veículos de entrega de drogas. Contudo, existem questões relevantes acerca da segurança da utilização desses nanomateriais em meios biológicos que não estão completamente esclarecidas, e que, portanto, merecem especial atenção. Sendo

assim, o objetivo desta revisão é apresentar algumas propriedades e potenciais aplicações biotecnológicas dessas nanopartículas, bem como descrever aspectos importantes envolvendo sua toxicidade.

PALAVRAS-CHAVE: Nanobiotecnologia, Nanotubos de carbono, Biodistribuição, Toxicidade

ABSTRACT: The interest in specialized nanomaterials and functionalized nanoparticle systems is increasing. However, materializing the full potential of nanotechnology is not an easy task. Carbon nanotubes are similar in size to many biological species. These species comprehend a variety of basic structures such as polymers, sugars, lipids and proteins. In addition, properties such as a large interfacial area with cell membranes, unique ability for multiple functionalization as well as the possibility of transport in biological fluids make carbon nanotubes important tools for medical and pharmaceutical applications, including biosensors and drug delivery vehicles. However, there are relevant questions about the safety of the use of these nanomaterials in biological media that are not fully understood and therefore deserve special attention. Thus, the objective of this review is to present some properties and potential biotechnological applications of these nanoparticles, as well as describe important

aspects involving their toxicity.

KEYWORDS: Nanobiotechnology, Carbon nanotubes, Biodistribution, Toxicity

1 | INTRODUÇÃO

A tecnologia de manipulação a nível molecular, embora seja uma área de muita importância atualmente e já esteja inserida no nosso cotidiano, é uma ciência extremamente recente. A nanotecnologia pode ser definida como a habilidade de manipulação de átomos e moléculas em escala nanométrica, entre 0,1 e 100nm, para criar estruturas diferentes com uma nova organização molecular (MOGHIMI et al., 2005). Nesse nível, as estruturas formadas exibem propriedades e fenômenos físicos, químicos e biológicos únicos e diferentes do material original, devido à sua escala nanométrica, como maior resistência, maior grau de pureza, e até novas propriedades catalíticas e magnéticas (RAWAT et al., 2016). Dessa forma, as nanopartículas que possuem ao menos uma de suas dimensões menores que 100nm, tornam-se interessantes para fins comerciais e também para o campo de aplicações biomédicas. Elas oferecem novas possibilidades de interação com complexos biológicos funcionais, uma vez que operam em mesma escala que biomoléculas. Atualmente, as nanopartículas foram adaptadas para o emprego no desenvolvimento de drogas, sendo utilizadas como carreadores de diferentes agentes terapêuticos, incluindo pequenas moléculas, peptídeos, proteínas e ácidos nucleicos (PIEROTTI et al., 2008).

Existem vários tipos de nanopartículas como os dendrímeros, nanopartículas de ouro, *quantum dots*, fulerenos e lipossomos. Dentre os nanomateriais mais utilizados atualmente encontram-se os nanotubos de carbono ou *carbon nanotubes* (CNTs) (SMART et al., 2006).

Considerando as amplas aplicações e propriedades dos CNTs como um nanomaterial de considerável relevância, o objetivo principal desta revisão é descrever as principais propriedades dessas nanopartículas constituídas exclusivamente de átomos de carbono, bem como suas potenciais aplicações, levando em consideração a importância de uma avaliação sistemática e rigorosa de seus efeitos tóxicos em sistemas biológicos.

2 | NANOTUBOS DE CARBONO

Os nanotubos de carbono representam a terceira forma alotrópica do carbono, juntamente com o grafite e o diamante (LACERDA et al., 2006). São estruturas formadas por átomos de carbono em arranjos hexagonais. Diversos arranjos, combinados, constituem uma folha de grafeno que, quando enrolada, forma um cilindro e dá origem ao nanotubo. Dessa forma, CNTs nada mais são que estruturas cilíndricas nanométricas constituídas exclusivamente de átomos de carbono ligados entre si (AILLON et al., 2009).

Existem dois tipos de CNTs, classificados de acordo com o número de camadas de grafeno em sua composição. Os nanotubos de carbono de parede simples ou *single-walled carbon nanotubes* (SWCNTs) são formados a partir de uma folha única de grafeno, com diâmetro variável entre 0.4 e 3.0nm. Já os nanotubos de carbono de paredes múltiplas ou *multi-walled carbon nanotubes* (MWCNTs) são formados a partir de duas ou mais folhas de grafeno, enroladas de forma concêntrica. Possuem diâmetro variável entre 1.4 e 100nm (AILLON et al., 2009; VIDU et al., 2014).

Ambos os tipos de CNTs podem ser produzidos através dos métodos de descarga por arco, ablação a laser e deposição química de vapor ou *chemical vapor deposition* (CVD). O último é o mais utilizado atualmente na produção de nanotubos, e possibilita a síntese em larga escala com o menor custo de produção. O processo de CVD consiste na decomposição de um vapor ou gás precursor, geralmente um hidrocarboneto. Os átomos de carbono provenientes do precursor entram em contato com um catalisador metálico, que pode ser gerado *in situ* durante o processo ou ser colocado sobre um substrato. Os átomos são então excitados e passam a nuclear e crescer, formando os nanotubos (EATEMADI et al., 2014). Esse tipo de método apresenta alta pureza e maior controle sobre o alinhamento e ângulo dos átomos de carbono da estrutura construída. No entanto, a capacidade de reprodução do produto formado ainda é baixa, devido à dificuldade de controlar todos os parâmetros desse processo (KUNZMANN et al., 2011).

Desde sua descoberta em 1991 (IJIMA, 1991), os nanotubos de carbono têm atraído atenção em vários campos, que abrangem desde a área de diagnósticos por imagem e biossensores a sistemas de entrega de drogas e veículos vacinais (DENG et al., 2007).

2.1 Propriedades e Aplicações dos Nanotubos de Carbono

Os CNTs possuem como característica uma alta força tensora, são ultraleves, têm estabilidade térmica e química excelentes, e ainda propriedades eletrônicas condutoras e semicondutoras dependendo da geometria de seus arranjos hexagonais (SMART et al., 2006).

Além disso, tanto SWCNTs quanto MWCNTs possuem uma razão comprimento/diâmetro relativamente grande, e uma área de superfície muito ampla, o que torna os nanotubos aptos à alta sensibilidade molecular para detecção ou reconhecimento. Conseqüentemente, uma grande fração da superfície dessas estruturas pode ser modificada com uma variedade de grupamentos funcionais, alterando o comportamento tanto *in vitro* quanto *in vivo* dos CNTs (FIRME, BANDARU, 2010).

Os nanotubos de carbono puros são inerentemente hidrofóbicos, portanto o principal obstáculo na utilização em química biológica e medicinal é sua carência de solubilidade em muitos solventes compatíveis com fluidos biológicos (aquosos) (JIA et al., 2005). A funcionalização de nanotubos tem sido utilizada para administrar o

problema da insolubilidade em meio aquoso e, em muitos casos, foi permitido a ligação de peptídeos biologicamente ativados e drogas medicinais ao longo de suas paredes. Por outro lado, a hidrofobicidade dos nanotubos pode fazer com que moléculas interajam mais fortemente com os CNTs do que com as moléculas solventes, como no caso da água. Estas propriedades suscitam o interesse de usar os nanotubos como veículos para entrega de fármacos, fazendo com que diversos estudos sejam conduzidos no sentido da utilização dessas nanopartículas associados a moléculas para fins diagnósticos ou terapêuticos (SMART et al., 2006).

Em recente trabalho publicado pelo nosso grupo de colaboradores, sintetizamos, funcionalizamos e caracterizamos nanotubos de carbono de paredes múltiplas que foram altamente eficazes como veículos vacinais em modelos animais. O complexo vacinal desenvolvido caracterizou-se pela entrega eficiente do antígeno proteico, no caso um antígeno tumoral, por meio dos nanotubos de carbono. Tal fato demonstra a versatilidade do sistema proposto, que de maneira relativamente simples e barata, permite o acoplamento simultâneo de dois ou mais tipos de biomoléculas à superfície desta nanopartícula, sendo até mesmo de naturezas distintas como, por exemplo, uma proteína e um fragmento de DNA (FARIA et al., 2014).

É sabido que os nanotubos, quando utilizados como carreadores vacinais, são capazes de proteger as moléculas a eles acopladas contra a degradação enzimática (WU et al., 2008) e, além disso, de atuar como um tipo de “depósito intracelular” (VILLA et al., 2011) permitindo assim, com que a resposta imune seja ainda mais duradoura. Associado também ao fato de que são moléculas biocompatíveis, biodegradáveis e de fácil produção, suas propriedades melhoram a biodisponibilidade de um antígeno *in vivo*, estimulando a resposta imune inata e adaptativa e promovendo a geração de células de memória, que garantem o sucesso de uma vacina (SULCZEWSKI et al., 2018).

Baseados nesses princípios, diversos outros trabalhos testaram os nanotubos de carbono como carreadores em formulações vacinais tanto para cânceres, mais amplamente estudadas, bem como para doenças infecciosas, um campo ainda emergente. Alguns estudos obtiveram sucesso em aumentar a eficácia de imunoterapias prévias, constituídas por células cancerosas inativadas, células dendríticas expostas ao antígeno tumoral, ou por citocinas moduladoras da função imune através de sua associação aos nanotubos de carbono, melhorando a resposta imune antitumoral (VILLA et al., 2011) ou ainda a taxa de cura (MENG et al., 2008, HASSAN et al., 2016). Outro trabalho utilizou ainda uma abordagem diferente, associando CNTs a células tronco embrionárias. O método provou-se eficaz para a ativação da imunidade antitumoral e consequente supressão da proliferação e crescimento tumorais (MOCAN, IANCU, 2011).

Mais recentemente, o planejamento de nanovacinas alternativas para doenças infecciosas também se encontra em evidência. Por exemplo, avanços foram feitos quanto a formulações de nanovacinas contra o vírus da dengue. Estudos mostraram

que a associação de antígenos do envelope viral a CNTs aumenta a capacidade antigênica da vacina, a resposta promovida por células imunológicas específicas e a resposta neutralizadora através de anticorpos (VERSIANI et al., 2017). Similarmente, a conjugação de CNTs a um peptídeo imunogênico isolado de um dos protozoários causadores da malária, *Plasmodium vivax*, controlou e atrasou a parasitemia em animais desafiados, mostrando capacidade protetora contra a infecção (YANDAR et al., 2008).

No âmbito agropecuário, os benefícios da nanotecnologia também estimularam a avaliação de formulações vacinais para a febre aftosa e a anaplasnose, doenças que afetam bastante o mercado bovino e causam grandes perdas econômicas. Com relação à primeira, estudos realizaram com sucesso a ligação covalente entre CNTs e epítomos antigênicos do vírus da febre aftosa, e o produto foi capaz de estimular forte resposta monoclonal, sem causar reatividade cruzada aos nanotubos (PANTAROTTO et al., 2003a; PANTAROTTO et al., 2003b). Quanto à anaplasnose, causada pela bactéria *Anaplasma marginale*, importantes avanços foram feitos na busca por uma vacina eficaz para a doença. Um estudo associando um fragmento recombinante de uma proteína de superfície da bactéria a MWCNTs demonstrou que a imunização induziu forte resposta imune celular e humoral em camundongos (SILVESTRE et al., 2014). Em prosseguimento, a mesma formulação foi testada em bezerros, e o resultado de estimulação da resposta imune obtido foi o mesmo, sem haver alterações no perfil bioquímico dos animais, indicando que não houve toxicidade causada pelo nanotubo (SILVESTRE et al., 2018).

Outras aplicações biomédicas para os nanotubos de carbono vêm sendo bastante exploradas atualmente. No campo de engenharia de tecidos, por exemplo, quando usados como arcabouços para o crescimento de células e tecidos, os nanotubos de carbono mostram grande efeito regenerativo. Estudos conduzidos em tecidos ósseos, cartilagosos, neurais, dérmicos e cardíacos com esse material oferecem grandes possibilidades de terapias para o reparo de tecidos danificados, principalmente aqueles que requerem estímulo elétrico, como axônios e nervos, podendo promover efeitos na transmissão nervosa de sinal (AHN et al., 2015; ZDROJEWICZ et al., 2015; SIMON et al., 2019). Os nanotubos também foram utilizados para o desenvolvimento de novos biossensores, mais rápidos e sensíveis, facilitando a detecção e triagem de diversas doenças, como diabetes, infecções bacterianas (SIMON et al., 2019) e até para detecção de anticorpos contra a dengue na saliva (WASIK et al., 2018). O campo de imagenologia também foi beneficiado pela versatilidade dos nanotubos de carbono. Estudos mostram a eficácia da obtenção de imagem através da fotoluminescência, que utiliza da capacidade de fluorescência de nanotubos de carbono de paredes simples quando expostos a certas ondas de comprimento, nas quais os tecidos e a água são quase transparentes. Sendo assim é possível fazer imagens de grandes profundidades e até mesmo acompanhar a biodistribuição de SWCNTs quando injetados em tecidos ou veias de animais experimentais (WELSHER et al., 2009; WELSHER et al., 2011;

2.2 Biodistribuição de Nanotubos de Carbono

A biodistribuição de nanopartículas é bastante diversificada, e depende principalmente do tipo, diâmetro e comprimento de cada nanomaterial. Tais fatores definem ainda a velocidade desse processo.

Os mecanismos de internalização de nanomateriais são diversos. Especificamente para CNTs, pesquisas mostraram que a maioria dos nanotubos são capazes de atravessar a membrana de uma grande variedade de tipos celulares, independentemente de sua funcionalização. Devido à seu formato cilíndrico e sua grande proporção de área de superfície, os nanotubos funcionam como ‘nanoagulhas’, penetrando a membrana celular com facilidade, através de um mecanismo não-dependente de energia (KOSTARELOS et al., 2007; KUNZMANN et al., 2011).

Outros mecanismos podem ocorrer para a internalização dessas nanopartículas, dependendo do tamanho do nanotubo e do tipo celular. Estudos mostram que CNTs de tamanhos bem pequenos interagem com receptores presentes na membrana plasmática de macrófagos, e são captados eficientemente por essas células através da fagocitose (HIRANO et al., 2008). Pesquisas adicionais mostram que certos tipos de CNTs podem também sofrer endocitose, geralmente mediada por clatrina, em um processo dependente de energia (KAM et al., 2006; KUNZMANN et al., 2011).

Com relação à distribuição sistêmica, diversos estudos *in vivo* demonstraram que o caminho dos CNTs depende da via de administração. Existem três vias de exposição natural a essas nanopartículas, que acontecem no ambiente externo: através da pele, trato intestinal e vias aéreas. Quando em contato com a pele, apenas os nanotubos de menor diâmetro conseguiriam ultrapassar a barreira epitelial e chegar à circulação. Sendo assim, essa via de exposição só seria preocupante em casos de cortes ou ferimentos na pele. O trato intestinal possui uma constituição bem diferente da pele, facilitando a absorção das nanopartículas. No entanto, essa absorção depende do tamanho da partícula e de sua carga elétrica. Partículas positivamente carregadas ficam presas no muco negativamente carregado, enquanto as negativas sofrem difusão para a circulação (LANONE, BOCZKOWSKI, 2006).

A via respiratória é a mais estudada uma vez que, atualmente, é a principal via de exposição do público geral através da poluição do ar e de trabalhadores envolvidos no processo de manufatura e manejo dessas partículas (SMART et al., 2006). Após a entrada pelas vias respiratórias, os CNTs podem ficar presos no muco respiratório e posteriormente serem evacuados em direção à boca, ou ainda, se atingirem regiões mais profundas do aparelho respiratório, como os pulmões e alvéolos, os nanotubos são captados pelos macrófagos alveolares e degradados (LANONE, BOCZKOWSKI, 2006).

Uma vez na circulação sanguínea, seja através das vias de exposição naturais ou através de injeções intravenosas, subcutâneas ou intraperitoneais, CNTs tendem à

acumulação principalmente no fígado, baço e pulmões (AILLON et al., 2009).

2.3 Toxicidade dos nanotubos de carbono

A rápida expansão do uso dos CNTs trouxe consigo uma crescente preocupação com os possíveis efeitos desses nanomateriais nos sistemas biológicos. Pouco se sabe sobre a toxicidade dos CNTs após a introdução na circulação sanguínea, o que é vital para suas aplicações biomédicas. Vários estudos mostraram que há um alto grau de complexidade no entendimento do metabolismo e formas de interação celular de nanopartículas em sistemas *in vivo*, devido à singularidade de sua biodistribuição, *clearance* e resposta imune (HUANG et al., 2010; RAWAT et al., 2016).

O estudo da toxicidade de nanopartículas é bastante complexo, devido à singularidade de cada nanopartícula fabricada e das propriedades diferenciadas que todas elas possuem. Sendo assim, a maioria dos resultados obtidos a partir de avaliações de toxicidade, tanto *in vitro* quanto *in vivo* são bastante discrepantes (JI et al., 2009). Devido a essas peculiaridades, alguns ensaios toxicológicos tradicionais e bem estabelecidos *in vitro* tornam-se obsoletos, como o próprio MTT (brometo de 3-(4,5-dimetil-2-tiazolil)-2,5-difenil-2H-tetrazólio), que já apresentou resultados falso-negativos para a citotoxicidade de CNTs (WÖRLE-KNIRSCH et al., 2006).

Para a avaliação da toxicidade de uma nanopartícula é indispensável conhecer suas formas de absorção, distribuição, metabolismo e excreção. Dessa forma, um estudo toxicológico deve focar nos principais órgãos responsáveis por essas funções no organismo, pois além de processarem os nanomateriais são os mais expostos aos mesmos por possuírem maior fluxo sanguíneo. São eles: pulmões, fígado, rins e baço (AILLON et al., 2009).

Existem seis fatores principais que determinam o potencial de uma nanopartícula de causar danos, sendo que eles interagem e influenciam uns aos outros (LANONE, BOCZKOWSKI, 2006). São eles:

1. Composição química,
2. Tamanho da partícula,
3. Área de superfície e sua reatividade,
4. Funcionalização da superfície,
5. Capacidade de aglomeração/ agregação,
6. Formato da partícula e/ ou potencial de atração eletrostática.

A composição química dos CNTs representa um papel muito importante para a determinação do tamanho da partícula, e pode incluir metais de transição e revestimentos. Tais arranjos podem deixar o nanotubo propenso a reagir com mais facilidade e liberar maior quantidade de radicais livres. Ela também influencia bastante no tamanho da nanopartícula. Por sua vez, esse fator pode ser determinante para a modulação da biodisponibilidade a nível celular e sistêmico, afetando a deposição das

nanopartículas nos mesmos (SMART et al., 2006).

Com relação à área de superfície temos que, para CNTs, há uma razão área/massa muito aumentada, fornecendo uma enorme área de contato com as membranas biológicas e aumentando a capacidade de absorção e transporte dessas substâncias (SMART et al., 2006).

A funcionalização da superfície é um fator decisivo para a determinação da solubilidade do nanotubo, definindo o grau de hidrofobicidade da partícula e a capacidade de solubilização em meios biológicos (TANG et al., 2012). Nanotubos de carbono do tipo 'pristine' possuem como característica a não-funcionalização de sua estrutura. Estudos observaram que esse tipo de nanotubo é inerentemente hidrofóbico e altamente citotóxico, levando à uma preferência pela funcionalização na comunidade científica (YANG et al., 2008).

O tipo de funcionalização de um CNT afeta diretamente a capacidade de agregação da nanopartícula, de acordo com sua interação com o meio. Em geral, nanotubos de carbono possuem uma tendência à agregação em diversos tipos de meio, o que direciona os CNTs à acumulação tecidual (LANONE, BOCZKOWSKI, 2006).

A tendência à aglomeração pode variar também com o formato da nanopartícula. Os nanomateriais podem assumir diversas formas, como esferas, fibras, tubos, anéis, e formas planas. Apesar de possuírem forma bem definida, os nanotubos podem apresentar defeitos estruturais que alteram seu formato e tamanho usuais e mudam seu comportamento, causando toxicidade. Além disso, há outros defeitos como o formato da extremidade do CNT, resíduos da catálise do nanotubo que podem levar à formação de radicais livres e o defeito de Stone-Wales que consiste no pareamento de arranjos hexagonais e pentagonais dos átomos de carbono, podendo potencializar possíveis efeitos tóxicos (FIRME, BANDARU, 2010).

Fatores adicionais para a determinação da toxicidade incluem a taxa de degradabilidade, que é dependente do tipo de funcionalização do nanotubo, e a concentração de partículas inseridas no organismo ou célula. O efeito toxicológico de CNTs apresenta comportamento dose-dependente, devido à alteração do padrão de absorção celular e acumulação do nanotubo. Quando o nanotubo apresenta menor padrão de degradação tecidual, pode dificultar seu *clearance*, levando à um maior depósito celular do nanomaterial (LANONE, BOCZKOWSKI, 2006). Estudos mostraram ainda que o padrão de biodistribuição, e conseqüentemente de toxicidade, se altera de acordo com a via de administração do nanotubo *in vivo* (AILLON et al., 2009).

2.3.1 Mecanismos da toxicidade de nanotubos de carbono

A etiologia dos efeitos tóxicos de nanotubos de carbono no organismo ainda não foi totalmente elucidada. Acredita-se que, uma vez internalizados, os CNTs exerçam a citotoxicidade através de três mecanismos principais: o nuclear, o citoplasmático e o

mitocondrial (FIRME, BANDARU, 2010).

Após entrada na célula, independentemente da via, CNTs podem atravessar a membrana nuclear e causar citotoxicidade por meio de danos no DNA, como por exemplo provocar o aprisionamento da célula em certas fases do ciclo celular, afetar sua proliferação e causar efeitos mutagênicos. Essas nanopartículas podem ainda permanecer no citoplasma e atuarem como RNA de interferência. Sendo assim, podem levar ao silenciamento gênico, regulando a expressão de genes decodificadores de proteínas e alterando o metabolismo celular. Tal alteração também pode levar à geração de sinais apoptóticos e à perda de viabilidade celular (FIRME, BANDARU, 2010; KUNZMANN et al., 2011).

O estresse oxidativo é tido como o principal mecanismo molecular de citotoxicidade mediada por CNTs e ocorre quando o equilíbrio entre a geração de compostos oxidantes e a atuação dos sistemas de defesa antioxidantes sofre perturbações. Essa perturbação pode ocorrer quando, por exemplo, a formação de radicais livres excede as defesas antioxidantes disponíveis na célula ou organismo. Como resultado, temos um aumento nas concentrações de lipídios, proteínas e ácidos nucleicos oxidados, e muitas dessas moléculas tornam-se inativas e incapazes de exercer suas funções básicas (BARBOSA et al., 2010).

Estudos prévios comprovaram que os nanomateriais possuem uma capacidade intrínseca de gerar espécies reativas de oxigênio (ROS), tanto *in vitro* quanto *in vivo*, especialmente na presença de luz UV ou metais de transição. Essa produção pode estar relacionada às propriedades físico-químicas únicas das nanopartículas. Além disso, os CNTs uma vez internalizados, podem se mobilizar nas mitocôndrias. Essas organelas possuem um papel importante não somente no fornecimento de energia à célula, mas também no controle da proliferação e apoptose, por meio de mecanismos dependentes da via redox. Assim, a mobilização de CNTs nas mitocôndrias poderia alterar essa via causando perda de viabilidade celular. Vários resultados mostraram que essa acumulação leva a um aumento na geração de radicais livres e peróxido e à depleção total de reservas antioxidantes e glutatona, uma proteína que atua como um poderoso antioxidante (LANONE, BOCZKOWSKI, 2006; SMART et al., 2006; RAWAT et al., 2016).

Assim como a biodistribuição, a toxicidade de CNTs varia de acordo com a via de administração da nanopartícula. A maior parte dos estudos de toxicidade abordam principalmente a via de exposição pulmonar, já que é a via primária de exposição ocupacional aos nanotubos. Os resultados são bastante discrepantes, no entanto, a grande maioria reporta respostas inflamatórias agudas após sua captação pelos macrófagos, com expressão de citocinas como TNF e IL-1, acompanhadas de granulomas pulmonares ao redor dos aglomerados de nanotubo, fibrose intersticial difusa progressiva e espessamento da parede alveolar. Marcadores de estresse oxidativo como acumulação de peróxido e depleção de glutatona também foram encontrados no tecido pulmonar afetado, sugerindo esse mecanismo como o

responsável pela inflamação e toxicidade pulmonar (LANONE, BOCZKOWSKI, 2006; LIANG et al., 2010).

Quanto à via de exposição cutânea, alguns estudos demonstraram que, eventualmente, pode ocorrer a absorção de CNTs através da barreira cutânea levando ou não a efeitos nocivos. As manifestações de toxicidade cutânea incluem hiperplasia dérmica causada por citotoxicidade de queratinócitos, alopecia localizada e espessamento da pele (LIANG et al., 2010; RAWAT et al., 2016).

Os efeitos tóxicos causados através de administração de nanotubos via intraperitoneal, intravenosa e subcutânea são os mais preocupantes para suas possíveis aplicações biomédicas. Ainda há muitos resultados conflitantes nessa área, embora a maioria das pesquisas mostrem alta biocompatibilidade após injeções por essas vias. Geralmente, ocorre o acúmulo dos CNTs no fígado, pulmões, baço e rins poucas horas após a injeção. O tempo de degradação e *clearance* dos nanotubos injetados do organismo diferem bastante de acordo com o tipo de nanotubo. Grande parte é facilmente excretada via renal em um curto período de tempo. Em alguns casos, geralmente com nanotubos do tipo 'pristine', há a acumulação persistente nos órgãos supracitados, o que levanta uma certa preocupação com seus efeitos tóxicos a longo prazo (DENG et al., 2007; YANG et al., 2008; YANG et al., 2012; RAWAT et al., 2016).

É importante ressaltar a magnitude da interferência da funcionalização e caracterização do nanotubo injetado para os ensaios toxicológicos. Problemas de acumulação e *clearance* renal lento de nanopartículas são facilmente resolvidos com funcionalizações que diminuam a taxa de agregação de CNTs. Da mesma forma, CNTs com um tamanho muito grande podem resultar em fagocitose ineficiente e em consequente ruptura de membranas macrofágicas. A presença de impurezas ou inclusive a purificação excessiva de um nanotubo pode levar à maior formação de ROS (AILLON et al., 2009).

3 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em se tratando de suas vastas aplicações biomédicas, a existência de tantos resultados discrepantes, obtidos através de estudos com metodologias tão divergentes quanto à síntese, funcionalização e via de administração dos nanotubos de carbono, torna indispensável a realização de ensaios toxicológicos sistemáticos tanto em modelos *in vitro* quanto *in vivo*. Contudo, a utilização dessas nanopartículas quando adequadamente sintetizadas, purificadas e funcionalizadas, tem se revelado compensadora considerando-se sua importante capacidade carreadora de drogas e antígenos.

REFERÊNCIAS

- AHN, H. S.; HWANG, J. Y.; KIM, M. S.; LEE, J. Y.; KIM, J. W.; KIM, H. S.; SHIN, U. S.; KNOWLES, J. C.; KIM, H. W.; HYUN, J. K. **Carbon-nanotube-interfaced glass fiber scaffold for regeneration of transected sciatic nerve**. *Acta Biomater.*, 13: 324 – 334, 2015.
- AILLON, K. L.; XIE, Y.; EL-GENDY, N.; BERKLAND, C. J.; FORREST, M. L. **Effects of nanomaterial physicochemical properties on in vivo toxicity**. *Adv Drug Deliv Rev*, 61(6): 457 - 466, 2009.
- BARBOSA, K. B. F.; COSTA, N. M. B.; ALFENAS, R. C. G.; DE PAULA, S. O.; MINIM, V. P. R.; BRESSAN, J. **Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios**. *Rev. Nutr.*, 23(4): 629 - 643, 2010.
- DENG, X., G.; JIA, WANG, H.; SUN, H.; WANG, X.; YANG, S.; WANG, T.; LIU, Y. **Translocation and fate of multi-walled carbon nanotubes in vivo**. *Carbon*, 45(7): 1419 -1424, 2007.
- EATEMADI, A.; DARAEE, H.; KARIMKHANLOO, H.; KOUHI, M.; ZARGHAMI, N.; AKBARZADEH, A.; ABASI, M.; HANIFEHPOUR, Y.; JOO, S. W. **Carbon nanotubes: properties, synthesis, purification, and medical applications**. *Nanosc Res Let*, 9: 393, 2014.
- FARIA, P. C. B.; SANTOS, L. I.; COELHO, J. P.; RIBEIRO, J. B.; PIMENTA, M. A.; LADEIRA, L. O.; GOMES, D. A.; FURTADO, C. A.; GAZZINELLI, R. T. **Oxidized Multiwalled Carbon Nanotubes as Antigen Delivery System to Promote Superior CD8+ T Cell Response and Protection against Cancer**. *NANOLetters*, Belo Horizonte, v. 14, n. 9, p. 5458-5470, 2014.
- FIRME, C. P.; BANDARU, P. R. **Toxicity issues in the application of carbon nanotubes to biological systems**. *Nanomedicine*, 6(2): 245-256, 2010.
- HASSAN, H. A.; SMYTH, L.; WANG, J. T.; COSTA, P. M.; RATNASOTHY, K.; DIEBOLD, S. S.; LOMBARDI, G.; AL-JAMAL, K. T. **Dual stimulation of antigen presenting cells using carbon nanotube-based vaccine delivery system for cancer immunotherapy**. *Biomaterials*, 104:310-22, 2016.
- HIRANO, S.; KANNO, S.; FURUYAMA, A. **Multi-walled carbon nanotubes injure the plasma membrane of macrophages**. *Toxicol. Appl. Pharm.* 232 : 244 – 251, 2008.
- HUANG, X.; TENG, X.; CHEN, D.; TANG, F.; HE, J. **The effect of the shape of mesoporous silica nanoparticles on cellular uptake and cell function**. *Biomaterials*, 31(3): 438 - 448, 2010.
- IJIMA, S. **Helical microtubules of graphitic carbon**. *Nature*, 354: 6, 1991.
- JI, Z.; ZHANG, D.; LI, L.; SHEN, X.; DENG, X.; DONG, L.; WU, M.; LIU, Y. **The hepatotoxicity of multi-walled carbon nanotubes in mice**. *Nanotechnology*, 20: 445101, 2009.
- JIA, G.; WANG, H.; YAN, L.; WANG, X.; PEI, R.; YAN, T.; ZHAO, Y.; GUO, X. **Cytotoxicity of carbon nanomaterials: single-wall nanotube, multi-wall nanotube, and fullerene**. *Environ. Sci. Technol.* 39: 1378-1383; 2005.
- KAM, N. W. S.; LIU, Z.; DA, H. **Carbon nanotubes as Intracellular Transporters for Proteins and DNA: An Investigation of the Uptake Mechanism and Pathway**. *A new. Chem. Int. Ed.*, 45: 577 - 581, 2006.
- KOSTARELOS, K.; LACERDA, L.; PASTORIN, G.; WU, W.; WIECKOWSKI, S. B.; LUANGSIVILAY, J.; GODEFROY, S.; PANTAROTTO, D.; BRIAND, J. P.; MULLER, S.; PRATO, M.; BIANCO, A. **Cellular uptake of functionalized carbon nanotubes is independent of functional group and cell type**. *Nat Nanotechnol*, 2(2): 108 - 113, 2007.

KUNZMANN, A.; ANDERSSON, B.; THURNHER, T.; KRUG, H.; SCHEYNIUS, A.; FADEEL, B. **Toxicology of engineered nanomaterials: focus on biocompatibility, biodistribution and biodegradation.** *Biochim Biophys Acta*, 1810(3): 361 - 373, 2011.

LACERDA, L.; BIANCO, A.; PRATO, M.; KOSTARELOS, K. **Carbon nanotubes as nanomedicines: From toxicology to pharmacology.** *Adv Drug Deliv Rev*, 58: 1460 - 1470, 2006.

LANONE, S.; BOCZKOWSKI, J. **Biomedical applications and potential health risks of nanomaterials: molecular mechanisms.** *Current Mol. Med.*, 6: 651 - 663, 2006.

LIANG, G.; YIN, L.; ZHANG, J.; LIU, R.; ZHANG, T.; YE, B.; PU, Y. **Effects of subchronic exposure to multi-walled carbon nanotubes on mice.** *J Toxicol Env Heal*, 73 (A): 463 - 470, 2010.

MENG, J.; MENG, J.; DUAN, J.; KONG, H.; LI, L.; WANG, C.; XIE, S.; CHEN, S.; GU, N.; XU, H.; YANG, X. D. **Carbon nanotubes conjugated to tumor lysate protein enhance the efficacy of an antitumor immunotherapy.** *Small.*, 4(9) : 1364 – 70, 2008.

MOCAN, T.; IANCU, C. **Effective colon cancer prophylaxis in mice using embryonic stem cells and carbon nanotubes.** *Int J Nanomedicine*, 6: 1945 –1954, 2011.

MOGHIMI, S. M.; HUNTER, A. C.; MURRAY, J. C. **Nanomedicine: current status and future prospects.** *FASEB J*, 19(3): 311 – 330, 2005.

PANTAROTTO, D.; PARTIDOS, C. D.; GRAFF, R.; HOEBEKE, J.; BRIAND, J. P.; PRATO, M.; BIANCO, A. **Synthesis, structural characterization, and immunological properties of carbon nanotubes functionalized with peptides.** *J Am Chem Soc.*, 21; 125(20): 6160 – 4, 2003a.

PANTAROTTO, D.; PARTIDOS, C. D.; HOEBEKE, J.; BROWN, F.; KRAMER, E.; BRIAND, J. P.; MULLER, S.; PRATO, M.; BIANCO, A. **Immunization with peptide-functionalized carbon nanotubes enhances virus-specific neutralizing antibody responses.** *Chem Biol.*, 10(10): 961 – 6, 2003b.

PIEROTTI, M. A.; LOMBARDO, C.; ROSANO, C. **Nanotechnology: going small for a giant leap in cancer diagnostics and therapeutics.** *Tumori*, 94(2): 191 - 196, 2008.

RAWAT, N.; SANDHYA, K.; SUBAHARAN, M.; ESWARAMOORTHY, M.; KAUL, G. **Comparative in vivo toxicity assessment places multiwalled carbon nanotubes at a higher level than mesoporous silica nanoparticles.** *Toxicol Ind Health*, 33(2): 182-192, 2016.

SILVESTRE, B. T.; RABELO, É. M.; VERSIANI, A. F.; DA FONSECA, F. G.; SILVEIRA, J. A.; BUENO, L. L.; FUJIWARA, R. T.; RIBEIRO, M. F. **Evaluation of humoral and cellular immune response of BALB/c mice immunized with a recombinant fragment of MSP1a from Anaplasma marginale using carbon nanotubes as a carrier molecule.** *Vaccine*, 17;32(19): 2160 – 6, 2014.

SILVESTRE, B. T.; SILVEIRA, J. A. G. D.; FACURY-FILHO, E. J.; CARVALHO, A. Ú.; VERSIANI, A. F.; ESTEVAM, L. G. T. M.; ARAÚJO, M. S. S.; MARTINS-FILHO, O. A.; NEGRÃO-CORRÊA, D. A.; RIBEIRO, M. F. B. **Immune response and biochemistry of calves immunized with rMSP1a (Anaplasma marginale) using carbon nanotubes as carrier molecules.** *Rev Bras Parasitol Vet.*, 27(2): 191 – 202, 2018.

SIMON, J.; FLAHAUT, E.; GOLZIO, O. A. M. **Overview of Carbon Nanotubes for Biomedical Applications.** *Materials*, 12(4): 624, 2019.

SMART, S. K.; CASSADY, A. I.; LU, G. Q.; MARTIN, D. J. **The biocompatibility of carbon nanotubes.** *Carbon*, 44(6): 1034 - 1047, 2006.

SULCZEWSKI, F. B.; LISZBINSKI, R. B.; ROMÃO, P. R. T.; RODRIGUES JUNIOR, L. C. **Nanoparticle**

vaccines against viral infections. Arch Virol.163(9):2313-2325, 2018.

TANG, S.; TANG, Y.; ZHONG, L.; MURAT, K.; ASAN, G.; YU, J.; JIAN, R.; WANG, C.; ZHOU, P. **Short- and long-term toxicities of multi-walled carbon nanotubes in vivo and in vitro.** J. Appl. Toxicol, 32(11): 900 - 12, 2012.

VERSIANI, A. F.; ASTIGARRAGA, R. G.; ROCHA, E. S.; BARBOZA, A. P.; KROON, E. G.; RACHID, M. A.; SOUZA, D. G.; LADEIRA, L. O.; BARBOSA-STANCIOLI, E. F.; JORIO, A.; DA FONSECA, F. G. **Multi-walled carbon nanotubes functionalized with recombinant Dengue virus 3 envelope proteins induce significant and specific immune responses in mice.** J Nanobiotechnology, 4;15(1):26, 2017.

VIDU, R.; RAHMAN, M.; MAHMOUDI, M.; ENACHESCU, M.; POTECA, T. D.; OPRIS, I. **Nanostructures: a platform for brain repair and augmentation.** Front Syst Neurosci, 8: 91, 2014.

VILLA, C. H.; DAO, T.; AHEARN, I.; FEHRENBACHER, N.; CASEY, E.; REY, D. A.; KORONTSVIT, T.; ZAKHALEVA, V.; BATT, C. A.; PHILIPS, M. R.; SCHEINBERG, D. A. **Single-Walled Carbon Nanotubes Deliver Peptide Antigen into Dendritic Cells and Enhance IgG Responses to Tumor-Associated Antigens.** ACS Nano. 5:5300-5311, 2011.

WASIK, D.; MULCHANDANI, A.; YATES, M. V. **Salivary Detection of Dengue Virus NS1 Protein with a Label – Free Immunosensor for Early Dengue Diagnosis.** Sensors, 12; 18(8), 2018.

WELSHER, K.; LIU, Z.; SHERLOCK, S. P.; ROBINSON, J. T.; CHEN, Z.; DARANCIANG, D.; DAI, H. **A Route to Brightly Fluorescent Carbon Nanotubes for Near-Infrared Imaging in Mice.** Nat. Nanotechnol., 4: 773 –780, 2009.

WELSHER, K.; SHERLOCK, S.P.; DAI, H. **Deep-Tissue Anatomical Imaging of Mice Using Carbon Nanotube Fluorophores in the Second Near-Infrared Window.** Proc. Natl. Acad. Sci., 108: 8943 – 8948, 2011.

WÖRLE-KNIRSCH, J. M.; PULSKAMP, K.; KRUG, H. F. **Oops they did it again! Carbon nanotubes hoax scientists in viability assays.** Nano Lett, 6(6): 1261 – 8, 2006.

WU, Y.; PHILLIPS, J. A.; LIU, H.; YANG, R.; TAN, W. **Carbon nanotubes protect DNA strands during cellular delivery.** ACS Nano. 2: 2023 – 2028, 2008.

YANDAR, N.; PASTORIN, G.; PRATO, M.; BIANCO, A.; PATARROYO, M. E.; LOZANO, J. M. **Immunological profile of a Plasmodium vivax AMA-1 N-terminus peptide-carbon nanotube conjugate in an infected Plasmodium berghei mouse model.** Vaccine, 29; 26(46):5864-73, 2008.

YANG, S. T.; WANG, X.; JIA, G.; GUC, Y.; WANGD, T.; NIEA, H.; GEE, C.; WANG, H.; LIU, Y. **Long-term accumulation and low toxicity of single-walled carbon nanotubes in intravenously exposed mice.** Toxicology Letters, 181: 182 - 189, 2008.

YANG, S. T.; LUO, J.; ZHOU, Q.; WANG, H. **Pharmacokinetics, Metabolism and Toxicity of Carbon Nanotubes for Bio-medical Purposes.** Theranostics, 2(3): 271 - 282, 2012.

ZDROJEWICZ, Z.; WARACKI, M.; BUGAJ, B.; PYPNO, D.; CABAŁA, K. **Medical applications of nanotechnology.** Postepy Hig Med Dosw, 29; 69: 1196 – 204, 2015.

Agência Brasileira do ISBN
ISBN 978-85-7247-435-1



9 788572 474351