



GRAZIELLA ANSELMO JOANITTI
PAULO CÉSAR DE MORAIS E
RICARDO BENTES DE AZEVEDO (ORG.)

NANOTECNOLOGIA: CONSIDERAÇÕES EM MATERIAIS, SAÚDE E MEIO AMBIENTE

EDITORA
UnB 60 



Universidade de Brasília

**Reitora
Vice-Reitor**

Márcia Abrahão Moura
Enrique Huelva

EDITORA



UnB

Diretora

Germana Henriques Pereira

Conselho editorial

Germana Henriques Pereira (Presidente)
Fernando César Lima Leite
Ana Flávia Magalhães Pinto
Andrey Rosenthal Schlee
César Lignelli
Gabriela Neves Delgado
Guilherme Sales Soares de Azevedo Melo
Liliane de Almeida Maia
Mônica Celeida Rabelo Nogueira
Roberto Brandão Cavalcanti
Sely Maria de Souza Costa

GRAZIELLA ANSELMO JOANITTI
PAULO CÉSAR DE MORAIS E
RICARDO BENTES DE AZEVEDO (ORG.)

NANOTECNOLOGIA: CONSIDERAÇÕES EM MATERIAIS, SAÚDE E MEIO AMBIENTE

EDITORA
UnB 60 

Coordenação de produção editorial

Preparação e revisão

Diagramação

Equipe editorial

Marília Carolina de Moraes Florindo

Gabriela Artemis

Bruno Ribeiro Soares

© 2022 Editora Universidade de Brasília

Direitos exclusivos para esta edição:

Editora Universidade de Brasília

Centro de Vivência, Bloco A - 2ª etapa, 1ª andar

Campus Darcy Ribeiro, Asa Norte, Brasília/DF

CEP: 70910-900

Site: www.editora.unb.br

E-mail: contato.editora@unb.br

Todos os direitos reservados.

Nenhuma parte desta publicação poderá ser armazenada ou reproduzida por qualquer meio sem a autorização por escrito da Editora.

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Biblioteca Central da Universidade de Brasília - BCE/UNB)

N186 Nanotecnologia : considerações em materiais, saúde e meio ambiente / Graziella Anselmo Joanitti, Paulo César de Moraes e Ricardo Bentes de Azevedo (organizadores). – Brasília : Editora Universidade de Brasília, 2022.
517 p.

ISBN 978-65-5846-109-8 .

1. Nanomedicina. 2. Nanotecnologia. 3. Nanociência. 4. Materiais nanoestruturados. I. Joanitti, Graziella Anselmo (org.). II. Moraes, Paulo César de (org.). III. Azevedo, Ricardo Bentes de (org.).

CDU 57:61

Rhuama Barbosa do Carmo - CRB 1/3060



Associação Brasileira
das Editoras Universitárias

Sumário

Introdução	7
-------------------------	----------

PARTE I

MATERIAIS - SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE NANOESTRUTURAS

Capítulo 1	11
-------------------------	-----------

Nanopartículas de ouro: métodos clássicos de obtenção e caracterização

Claire N. Lunardi, Fellipy S. Rocha e Anderson J. Gomes
Universidade de Brasília

Capítulo 2	45
-------------------------	-----------

Nanoemulsões: preparação, características e estabilidade

Lucas C. Silva, Leonardo O. B. Silva e Graziella A. Joanitti
Universidade de Brasília

Capítulo 3	77
-------------------------	-----------

Lipossomas e suas aplicações

Jaqueline R. Da Silva, Jaqueline V. Oliveira e Victor Hugo S Araujo
Universidade de Brasília

Capítulo 4	101
-------------------------	------------

Síntese verde de nanomateriais

Luciano P. Silva, Beatriz S. Carvalho, Cíntia C. Bonatto, Júlia M. Pupe,
Tatiane M. Pereira e Thalita F. Araujo
EMBRAPA, Universidade de Brasília e Tecsinapse

Capítulo 5	174
-------------------------	------------

Microscopia eletrônica de transmissão e de varredura como ferramentas de caracterização de nanossistemas

Tatiane Oliveira dos Santos e Renata Montenegro Igo
Universidade Federal de Goiás e Universidade Positivo

PARTE II

APLICAÇÕES EM SAÚDE

Capítulo 6	220
-------------------------	------------

Aplicações da nanotecnologia em câncer

Marcela G. Landim, Alicia S. Ombredane e Graziella A. Joanitti
Universidade de Brasília

Capítulo 7	266
Magneto-hipertermia aplicada ao tratamento do câncer Ailton Sousa-Junior, Harley Rodrigues, Marcus Carrião, Elisângela Silveira-Lacerda e Andris Bakuzis <i>Universidade Federal de Goiás e Instituto Federal de Goiás</i>	
Capítulo 8	308
Aplicações da nanotecnologia em tratamentos antivirais Andréia C. Pinheiro, Beatriz C. A. O. Faria, Patrícia L. Costa, Marília F. Calmon e Graziella A. Joanitti <i>Universidade de Brasília e Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”</i>	
Capítulo 9	356
Nanotecnologia aplicada para tratamentos de cicatrização e regeneração tecidual Marcella L. B. Carneiro, Glécia V. S. Luz, Christian R. Q. Quijia, Thamís F. Santana, Luna A. N. de Carvalho e Lourdes M. Brasil <i>Universidade de Brasília</i>	
Capítulo 10	402
Aplicação oftalmológica da nanotecnologia Maíra N. Pereira, Marcílio Cunha-Filho, Tais Gratieri e Guilherme M. Gelfuso <i>Universidade de Brasília</i>	
Capítulo 11	436
Aplicações da nanotecnologia em desordens e patologias cutâneas Patrícia Mazureki Campos, Fabíola Silva Garcia Praça e Marcelo Henrique Kravicz <i>Universidade Estadual de Ponta Grossa, Universidade de São Paulo e Universidade de Milano-Bicocca</i>	
<hr/>	
PARTE III	
MEIO AMBIENTE	
Capítulo 12	479
Nanotecnologias para descontaminação de águas Alex Fabiano Cortez Campos <i>Universidade de Brasília</i>	
Conclusão	513
Sobre os Organizadores	516

PARTE I

MATERIAIS - SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE NANOESTRUTURAS

CAPÍTULO 2

Nanoemulsões: Preparação, Características e Estabilidade

Lucas C. Silva^{1,2}, Leonardo O. B. Silva^{1,2}, Graziella A. Joanitti^{1,2,*}

1. Nanotecnologia e nanoemulsões

A nanotecnologia é a ciência, engenharia e tecnologia conduzidas na escala nanométrica (10^{-9} m), em que muitas propriedades químicas, físicas e mecânicas dos materiais mudam significativamente. Ao estudar as propriedades que regem a escala nanométrica, pode-se, então, pensar em outras formas de utilizá-las para desenvolver novas tecnologias¹. Nesse contexto, os nanocarreadores são materiais nanométricos que podem realizar o transporte de múltiplos fármacos, agentes de imagem e/ou compostos bioativos. Eles possuem uma elevada área de superfície/volume e são utilizados para aumentar a concentração de fármacos em determinado local, promovendo a liberação sustentada destes e minimizando sua degradação¹. Dentre os nanocarreadores mais estudados, podem-se citar nanopartículas poliméricas, nanotubos de carbono, nanopartículas de ouro e nanocarreadores baseados em lipídios, tais como lipossomas e nanoemulsões².

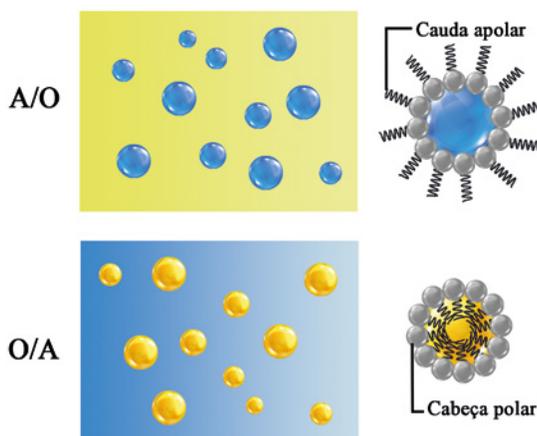
1. Faculdade de Ceilândia, Universidade de Brasília, Brasil

2. Instituto de Biologia, Universidade de Brasília, Brasil

* E-mail: gjoanitti@unb.br

As nanoemulsões são um tipo de nanopartícula que são dispersões coloidais de líquidos imiscíveis, do tipo água em óleo (A/O) ou óleo em água (O/A), estabilizadas por um surfactante que contribui para a manutenção do tamanho e propriedades em nanoescala (10^{-9} m). A adição de um surfactante é necessária para a formação das nanogotículas, uma vez que essa molécula diminui a tensão interfacial, isto é, a energia superficial por unidade de área entre as fases de óleo e de água. Além disso, pode desempenhar um papel estabilizante para as nanoemulsões, por meio de interações eletrostáticas repulsivas^{1,3}. São sistemas com notória estabilidade cinética e instabilidade termodinâmica. Em outras palavras, apresentam resistência a mudanças físico-químicas no meio (pH, temperatura, pressão, diluição); porém, suas fases se separarão e formarão um complexo heterogêneo com o passar do tempo (geralmente na ordem de anos). A Figura 1 apresenta uma representação esquemática dos sistemas de nanoemulsão O/A e A/O:

Figura 1. Representação esquemática de nanoemulsões óleo em água (O/A) e água em óleo (A/O), em que a parte amarela representa a fase oleosa, e a parte azul, a fase aquosa. As caudas apolares do agente tensoativo ficam sempre voltadas para a fase oleosa, devido às suas características lipofílicas



Fonte: elaborada pelos autores.

Tais sistemas apresentam diversas aplicações na agricultura como alternativa ao uso de agroquímicos, proporcionando a criação de nanodispositivos e nanobiossensores para a manipulação genética e identificação de resíduos de tais compostos em plantas^{4,5}. Seu uso na indústria alimentícia se dá a partir da nanoencapsulação de nutrientes para proteção contra oxidação, variação de pH e retenção de ingredientes voláteis⁴; e na indústria farmacêutica, como sistemas carreadores de moléculas para que ocorra melhor biodistribuição e acúmulo das gotículas no alvo de interesse⁵⁻⁹. Também podem ser utilizadas para carrear medicamentos por meio de barreiras compostas por células ou tecidos, como a barreira hematoencefálica, devido ao seu tamanho reduzido⁴. Essas nanoestruturas também podem ser aplicadas no combate ao câncer. Um dos problemas presentes na forma tradicional de tratamento (quimioterapia) é o desenvolvimento de células tumorais resistentes aos medicamentos^{7,10}. Segundo Minko e colaboradores (2013), essa resistência é adquirida por causa da baixa eficiência do tratamento, que, muitas vezes, não inviabiliza todas as células neoplásicas, favorecendo a proliferação das sobreviventes¹⁰. Para minimizar o desenvolvimento de resistência aos medicamentos, tem se estudado a utilização de nanoestruturas à base de óleo para encapsular os quimioterápicos, visando aumentar sua efetividade⁴ e seu direcionamento para células tumorais, por exemplo^{7,10}.

1.1 Nanoemulsões X Microemulsões

Na literatura, ainda existem divergências de conceitos em relação à definição e à classificação de nanossistemas em nanoemulsão ou microemulsão. Apesar de ambos os sistemas serem dispersões coloidais, há uma clara diferença entre eles. Nanoemulsões são sistemas na escala nanométrica (20 nm a 500 nm) com notória estabilidade cinética e instabilidade termodinâmica. Isso quer dizer que, passado um determinado período, o sistema apresentará duas fases (instabilidade termodinâmica). Em contrapartida, as microemulsões (10 nm - 100 nm) apresentam estabilidade termodinâmica e relativa sensibilidade a mudanças físico-químicas (pH, temperatura, pressão, adição de solvente, diluição) que afetam diretamente sua estabilidade cinética^{1,3}.

Outra grande divergência entre nanoemulsão e microemulsão é a utilização de diagramas de fase pseudoternários para suas formulações. Por meio desse diagrama, é possível identificar os componentes mais adequados e suas proporções relativas para a obtenção de sistemas termodinamicamente estáveis^{1,3}. Geralmente, são apresentados com variações de quantidade de fase oleosa, fase aquosa e surfactante. Tal diagrama é adequado para a obtenção de microemulsões. Porém, considerando-se as características de uma nanoemulsão do tipo óleo em água, por exemplo, o uso desse diagrama para sua formulação se tornaria inadequado. Dentre todos os componentes presentes na nanoemulsão, apenas a variação de dois deles, óleo e surfactante, pode impactar diretamente as características físico-químicas do sistema. Ou seja, uma nanoemulsão do tipo O/A não é expressivamente afetada pela variação de água no sistema^{1,3,4,11}.

1.2 Nanoemulsões: fase, aquosa, fase oleosa, surfactante e superfície

Este tópico visa abordar aspectos relativos às fases que compõem uma nanoemulsão (aquosa e oleosa), bem como as características dos surfactantes e cossurfactantes empregados para a estabilização desse nanossistema. Informações sobre as possibilidades de mudanças na superfície de nanogotículas presentes em uma nanoemulsão também serão comentadas.

1.2.1 Fase aquosa

A fase aquosa utilizada no preparo de uma nanoemulsão também pode conter uma variedade de outros componentes polares, incluindo cos-solventes (tais como álcoois e polióis), carboidratos, proteínas, minerais, ácidos e bases¹². Em emulsões do tipo A/O, é possível incorporar fármacos com afinidade hidrofílica no interior de suas nanogotículas. Essa agregação já foi demonstrada para fármacos direcionados ao tratamento de doenças cerebrovasculares, por vias orais e intranasais, aumentando sua biodistribuição e biodisponibilidade^{13,14}.

Quando utilizada como fase contínua, a fase aquosa torna-se vulnerável a contaminações e desestabilização. Para minimizar tais efeitos, podem ser incorporados agentes conservantes, reguladores de pH e agentes de tonicidade na composição da fase aquosa. É o caso de emulsões parenterais, em que a fase aquosa deve ser isosmótica ao sangue. Isso é obtido com a adição de aditivos, como eletrólitos (cloreto de sódio), glicerol, dextrose e sorbitol. Além disso, a escolha de agentes antimicrobianos é determinante para minimizar a contaminação e contribuir para a manutenção da estabilidade das formulações¹⁵. O pH da nanoemulsão também indica estabilidade e aplicabilidade para as vias parenteral e oftálmica. Emulsões injetáveis devem manter o pH compatível com seu local de aplicação^{16,17}.

1.2.2 Fase oleosa

Diversos óleos (sintéticos e/ou naturais) podem, potencialmente, ser utilizados para compor a fase oleosa de uma nanoemulsão. Antes de selecionar o óleo, é importante conhecer sua composição e seus parâmetros físico-químicos, uma vez que tais características podem influenciar diretamente no tamanho e na estabilidade da nanoemulsão final¹.

Tratando-se de nanoemulsões do tipo O/A, a fase oleosa forma um compartimento de caráter hidrofóbico no interior de cada nanogotícula. Neste contexto, o óleo pode desempenhar um papel importante, como o de acondicionar um fármaco ou composto bioativo no interior do nanossistema. Posteriormente, esse composto pode ser utilizado em aplicações nutricionais, biomédicas ou cosméticas. Dessa forma, a escolha do óleo para compor a nanoemulsão deve levar em consideração a solubilidade do fármaco — que normalmente apresenta características lipofílicas — e a estabilidade do sistema. Normalmente, o óleo que tem potencial máximo de solubilização para o fármaco a ser utilizado é selecionado para compor a fase oleosa do sistema, favorecendo a incorporação da maior concentração possível no interior das nanogotículas¹⁵.

Sabe-se que os triglicerídeos de cadeia longa (TCL) e os triglicerídeos de cadeia média (TCM) têm sido bastante utilizados para fins de formulação. Os TCL são compostos por ácidos graxos com mais de 12 carbonos em sua cadeia alifática e são derivados de fontes vegetais, como óleos de soja, de rícino e de oliva. Os TCM são obtidos pela re-esterificação de ácidos graxos do óleo de coco fracionados (principalmente cáprico e caprílico) com glicerina¹⁸. Os TCM são mais fáceis de nanoemulsificar que os TCL, devido ao seu caráter menos hidrofóbico, em função de suas cadeias alifáticas mais curtas (entre 6 e 12 carbonos)¹. Em contrapartida, a capacidade de dispersão de compostos lipofílicos geralmente aumenta com o comprimento e o grau de saturação da cadeia¹⁹⁻²¹. Dessa forma, a escolha da fase oleosa é frequentemente um equilíbrio entre a sua capacidade de solubilizar o fármaco/composto bioativo e a sua capacidade de favorecer a formação de nanogotículas com as características desejadas^{1,15}. É possível utilizar, ainda, uma mistura de dois ou mais óleos, a fim de obter características de solubilização e emulsificação de interesse¹⁸⁻²⁰. Um exemplo citado na literatura relata a obtenção de nanoemulsões estáveis a partir da mistura de óleo de laranja e TCMs como fase oleosa²¹. Outro exemplo é a incorporação do resveratrol, um composto bioativo natural, em uma nanoemulsão. Após o teste de solubilização em diferentes matrizes de óleos, utilizou-se uma mistura de propilenoglicol e óleo de oliva, a fim de favorecer tanto a solubilidade do composto nas nanogotículas, quanto a estabilização do sistema nanoestruturado²².

Óleos derivados da biodiversidade brasileira também podem ser utilizados como componentes da fase oleosa de nanogotículas. Tais óleos são amplamente estudados por sua composição rica em moléculas bioativas, como agentes antioxidantes e compostos fenólicos²³. Esses componentes, além de importantes para a dieta, possuem atividades biológicas, como o combate e a prevenção de doenças (como o câncer, inflamação), antitrombóticos, antiplaquetários, antibacterianos, cicatrizantes e antimutagênicos²⁴⁻²⁷. A biocompatibilidade desses óleos de origem natural torna esse sistema uma alternativa promissora para a administração de diversos tipos de moléculas bioativas, que já são

parte da composição deles. Nesse contexto, a fase oleosa apresenta tanto um papel estrutural, quanto um papel de atividade bioativa na nanoemulsão. Alguns exemplos são citados a seguir.

Nanoemulsões à base de óleos da biodiversidade brasileira, como óleo de buriti (*Mauritia flexuosa*), de pequi (*Caryocar brasiliense*), de andiroba (*Carapa guianensis*) e de açaí (*Euterpe oleracea*), foram desenvolvidas com sucesso pelo Laboratório de Compostos Bioativos e Nanobiotecnologia (LCBNano) da Universidade de Brasília²⁸⁻³⁰. As formulações apresentaram nanogotículas esféricas, monodispersas e com diâmetro hidrodinâmico na faixa de 80 nm a 250 nm, dependendo do óleo utilizado. Considerando a riqueza de compostos bioativos presentes nesses óleos (ex.: carotenoides, compostos fenólicos, ácido oleico), estudos desse mesmo laboratório têm avaliado os efeitos de tais nanoemulsões em diferentes aplicações biomédicas. Por exemplo, em ensaios *in vitro*, nanoemulsões à base de óleo de pequi e de buriti reduziram significativamente a viabilidade de células de câncer de mama (MCF-7)^{28,29}. Uma redução similar também foi observada na viabilidade de células de câncer de pele não melanoma (A431), quando expostas a nanoemulsões à base de óleo de andiroba³⁰.

Nanoemulsões à base de óleos derivados da biodiversidade brasileira são versáteis e também permitem a incorporação de fármacos ou outros compostos bioativos de interesse, visando incrementar a atividade deles em uma determinada aplicação. É importante ressaltar, ainda, que a utilização desses óleos para o desenvolvimento de nanoemulsões é promissora e se configura como uma estratégia de agregação de valor à biodiversidade brasileira, contribuindo para a valorização do produto nacional, extrativismo sustentável e preservação das espécies nativas²⁸⁻³⁰.

1.2.3 Surfactante

Como já citado no início deste capítulo, a estabilidade das nanoemulsões é mediada por emulsionantes ou surfactantes. A seleção de um surfactante apropriado (ou combinação de surfactantes) é um dos

fatores mais importantes a serem considerados para o desenvolvimento adequado de uma nanoemulsão. Os surfactantes são moléculas que consistem em uma região de caráter hidrofílica (denominada de “cabeça”) e uma de caráter hidrofóbico (denominada “cauda”). Na maioria dos casos, os grupos não polares são hidrocarbonetos alifáticos, alicíclicos e/ou aromáticos. Por outro lado, os grupos funcionais polares contêm heteroátomos, como oxigênio, nitrogênio e enxofre³¹.

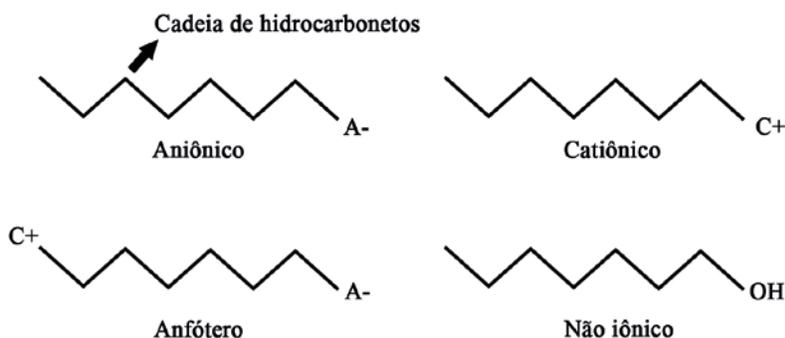
O desempenho funcional dos surfactantes depende das características moleculares de seus grupos de “cabeça” e “cauda”. Eles podem apresentar diferentes estruturas moleculares, porque seus grupos de “cabeça” podem variar em termos de dimensão e carga elétrica, enquanto seus grupos de “cauda” podem variar em número e grau de saturação. A seleção de um determinado surfactante deve levar em conta o tipo de estrutura que precisa ser formada, custo, níveis de uso, compatibilidade de componentes, estabilidade e facilidade de utilização³².

Várias formulações de nanoemulsões empregam normalmente apenas um tipo de surfactante. No entanto, há casos em que uma combinação de surfactantes é necessária para diminuir a tensão interfacial entre água e óleo^{33,34,12}. Pode-se utilizar, ainda, agentes cossurfactantes (por exemplo, etanol e butanol) ou cossolventes (polióis, como propileno glicol, glicerol e sorbitol) para reduzir a tensão interfacial, controlar o tamanho e incrementar a estabilidade das nanogotículas de uma nanoemulsão^{15,12,35-37}.

Os surfactantes (**Figura 2**) podem ser classificados considerando-se seus grupos de funcionalidade polar. A porção hidrofóbica é, frequentemente, uma cadeia de hidrocarbonetos, enquanto a porção polar pode ser iônica (aniônica ou catiônica), anfotérica ou não iônica³⁸.

Figura 2. Diferentes tipos de surfactantes e suas estruturas.

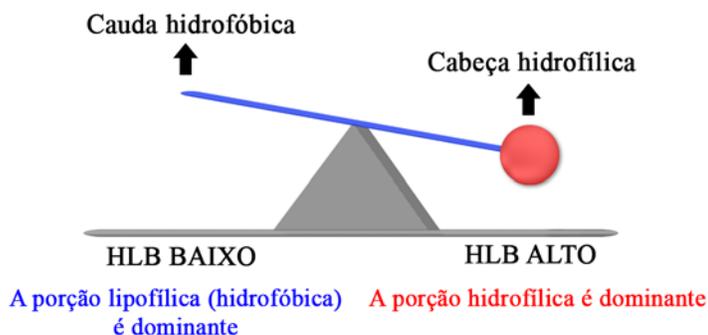
Os surfactantes aniônicos contêm um ânion (A^- , carregado negativamente) em sua cadeia de hidrocarbonetos. Os surfactantes catiônicos contêm um cátion (C^+ , carregado positivamente) em sua cadeia de hidrocarbonetos. Os anfóteros possuem um cátion e um ânion em suas extremidades, diferentemente do não iônico, que possui carga neutra



Fonte: elaborada pelos autores.

Os surfactantes são moléculas interessantes para o preparo de nanoemulsões porque a estrutura e o número de “cabeças” e “caudas” podem ser variados, independentemente. O balanço hidrofílico-lipofílico (HLB)³⁹ é uma característica muito útil para a escolha do surfactante mais adequado à determinada formulação, uma vez que o número e a polaridade das “cabeças” na estrutura do surfactante determinam se ele é solúvel em água ou em óleo. Esse conceito é aplicado pelo cálculo do HLB. Surfactantes com valores elevados de HLB estão associados à facilidade de dispersão em água e são úteis para preparar nanoemulsões de óleo em água. Em contraste, os surfactantes com baixos valores de HLB são úteis para preparar nanoemulsões de água em óleo. Ou seja, quanto maior o HLB, maior a hidrofiliicidade do surfactante, e vice-versa (**Figura 3**).

Figura 3. Representação esquemática do balanço hidrofílico-lipofílico (HLB) de surfactantes



Fonte: elaborada pelos autores.

Em suma, é possível moldar/controlar características, como tamanho e polidispersividade, de uma nanoemulsão, variando-se parâmetros, como valores de HLB do surfactante e a concentração de cossolventes e/ou cossurfactantes empregados. Entre vários surfactantes disponíveis no mercado, as lecitinas, os “poloxamers” e o polissorbato 80 são os mais utilizados na preparação de nanoemulsões⁴⁰. Polietoxilados derivados de óleo de mamona (Cremophor® EL, Cremophor® RH 40 e Cremophor® RH 60) também são utilizados em algumas formulações comercializadas⁴¹. As lecitinas são misturas complexas de fosfolípidos extraídos da gema de ovo ou da soja, cujo componente mais abundante é a fosfatidilcolina⁴². Elas geralmente são utilizadas por apresentarem notável biocompatibilidade; no entanto, dependendo do método empregado para a preparação desse tipo de nanossistema, é necessário acrescentar outro surfactante, a fim de obter nanogotículas estáveis. O polissorbato 80, por exemplo, é bastante utilizado com essa finalidade⁴³.

1.2.4 Modificações na superfície das nanogotículas

A superfície das nanogotículas pode ser modificada, a fim de incrementar sua estabilidade e melhorar sua interação com células/tecidos de interesse. Existem vários tipos de ligantes que podem ser

utilizados para tais modificações. Uma opção é a adição de polímeros de polietilenoglicol (PEG) em sua superfície⁴⁴. O PEG é amplamente empregado como agente emulsificante e solubilizante. Utilizado nas nanoemulsões, age como cossurfactantes, diminuindo o tamanho das gotículas do sistema. Além disso, algumas características da camada de PEG, tais como a sua espessura, densidade de superfície, grupos funcionais e conformação, influenciam na forma como a superfície das nanogotículas interagirá com outras moléculas no organismo⁴⁵.

A adição de polímeros hidrofílicos às nanoemulsões, como polissorbato 80 ou derivados de PEG, ligados covalentemente à superfície de uma nanogotícula, pode resultar no prolongamento do seu tempo de circulação na corrente sanguínea e melhorar sua biodistribuição⁴⁶⁻⁴⁸. É possível, ainda, adicionar à superfície de nanogotículas outras moléculas, que podem ser especificamente reconhecidas por determinados receptores do organismo, como anticorpos e oligonucleotídeos, para atuarem no direcionamento desses nanossistemas a um tecido-alvo. Por exemplo, Afzal e colaboradores (2016), que adicionaram folato à cadeia de PEG incorporada na superfície de uma nanoemulsão, visando à entrega específica do quimioterápico docetaxel para tratamento antitumoral⁴⁹. Similarmente, Shiokawa e colaboradores (2005) mostraram a modificação da superfície de nanoemulsões com folato em baixas concentrações, para direcioná-las a tumores⁵⁰.

A quitosana também pode ser utilizada como polímero de revestimento de superfícies de nanoemulsões, sendo aminopolissacarídeo linear composto por unidades de D-glucosamina e N-acetil-D-glucosamina unidas por ligações glicosídicas β - (1 \rightarrow 4)⁵¹. Recentemente, esse polímero vem sendo utilizado como objeto de estudo para aplicação em vários campos biomédicos, devido às suas características biofarmacêuticas interessantes, tais como: caráter catiônico, sensibilidade ao pH, biocompatibilidade, biodegradabilidade e baixa toxicidade⁵². De forma geral, a quitosana é insolúvel em meio aquoso e na maioria dos solventes orgânicos. Contudo, pode ser dissolvida em soluções de ácidos fracos, sendo a solução de ácido acético a mais empregada

como solvente⁵². Estudos recentes relatam que a interação celular de nanopartículas de quitosana é normalmente atribuída às interações eletrostáticas, devido ao caráter catiônico da quitosana e às subestruturas da membrana celular, que possuem propriedades aniônicas⁵¹. Severino e colaboradores (2014) utilizaram quitosana como revestimento de nanoemulsões à base de óleos essenciais de tangerina para avaliar atividades antimicrobianas⁵³. Em outro estudo, Sugumar e colaboradores (2015) desenvolveram e caracterizaram nanoemulsões à base de óleo de eucalipto, utilizando diferentes métodos de preparação e incorporando a quitosana nas suas superfícies. Eles validaram a utilização do polímero em estudos de efeitos antimicrobianos dessas nanoemulsões para o tratamento de feridas⁵⁴.

2. Nanoemulsões: métodos de preparação

Para encontrar a composição mais adequada no desenvolvimento de uma nanoemulsão, é crucial investigar em quais valores da razão entre concentração de surfactante/óleo são formadas nanogotículas estáveis e com os diâmetros almejados⁵⁵. Existe uma grande variedade de métodos descritos para se obterem nanoemulsões, como ultrassonicação, emulsificação espontânea, homogeneização a alta pressão, inversão de fases por temperatura (PIT), dentre outros. De modo geral, os processos utilizados podem ser didaticamente classificados em duas grandes classes: (i) de baixa energia e (ii) de alta energia, conforme descrito a seguir.

2.1 Métodos de baixa energia

Nessa categoria de métodos, utilizam-se reagentes cujas concentrações e características químicas permitem produzir nanogotículas por meio de processos mais simples, como o uso de aquecimento e resfriamento, ou até mesmo com uma simples mistura dos componentes da formulação, sem a necessidade de qualquer tipo de agitação mecânica, por exemplo¹¹.

Um dos métodos citados na literatura é o da emulsificação espontânea, que pode ocorrer devido a vários processos físico-químicos⁵⁶, os quais não envolvem adição de energia, seja por meios térmicos, seja por meios mecânicos. Esse processo pode ser facilitado a partir do uso de um solvente orgânico. Komaiko e colaboradores (2015) produziram nanogotículas à base de óleo de canola, peixe, semente de uva (dentre outros), utilizando a técnica de “emulsificação espontânea”⁵⁷.

Outro método de baixa energia amplamente utilizado é o de emulsificação por inversão de fases, que consiste na adição titulométrica da fase aquosa à mistura de fase oleosa com o surfactante (chamada fase orgânica), até que ocorra a inversão de fase com a formação da nanoemulsão. A inversão de fase por temperatura (PIT) é outro exemplo de preparação por método de baixa energia, no qual uma mistura de fase aquosa, fase oleosa e surfactante é aquecida até a temperatura de inversão de fases e rapidamente resfriada com a adição de água gelada (sob agitação constante), resultando na formação de uma nanoemulsão do tipo O/A^{1,3,56}. Ostertag e colaboradores (2012) desenvolveram nanoemulsões à base de óleo de canola, óleo de semente de uva, óleo mineral, óleo de oliva, óleo de laranja e óleo de amendoim a partir da metodologia de PIT, por exemplo⁵⁸.

Os métodos de baixa energia apresentam vantagens, como praticidade e simplicidade de preparo, sem a necessidade de utilização de equipamentos sofisticados para a obtenção das nanogotículas. No entanto, a razão entre as concentrações de surfactante/óleo é, geralmente, maior que 1, nesse tipo de método, ou seja, é empregada no sistema uma maior proporção de surfactante em relação à proporção de óleo, a fim de obter gotículas estáveis e de dimensões nanométricas. Tal característica gera implicações, como o possível aumento no custo final da nanoemulsão, devido à necessidade do uso de mais surfactantes, e também uma possível toxicidade em sistemas biológicos, caso a concentração de surfactantes necessária supere a concentração máxima tolerada pelos organismos^{11,56}.

2.2 Métodos de alta energia

Para se produzir uma nanoemulsão, é necessária uma quantidade de energia livre suficiente para vencer a tensão interfacial entre água-óleo. Uma adaptação da Equação de Gibbs⁵⁸ para a formação de nanoemulsões é apresentada abaixo (**equações 1 e 2**):

$$\Delta G = \Delta H - S\Delta T$$

Equação 1: Equação de Gibbs na forma integral.

$$\Delta G = \Delta(A\gamma) - S\Delta T$$

Equação 2: Equação de Gibbs adaptada para a formação de nanoemulsões.

Na equação ajustada, tem-se A (área interfacial), γ (tensão interfacial), T (temperatura) e S (entropia). Por definição, para que uma nanoemulsão seja formada, é necessário que o termo $\Delta(A\gamma)$ da equação seja menor que o $S\Delta T$. Em outras palavras, a energia interfacial (interação entre as superfícies oleosas e aquosas) não pode ser maior que a própria energia livre do sistema^{56,58}. Dessa forma, mais energia livre precisa ser utilizada no sistema para favorecer a formação das nanogotículas. Nos métodos de baixa energia, a energia livre advém de processos físico-químicos envolvidos nas etapas de produção. Em contrapartida, nos métodos de alta energia, a energia livre advém de forças mecânicas aplicadas no sistema (turbulência, cisalhamento, cavitação). Portanto, os métodos dessa categoria envolvem o uso de equipamentos como sonicadores, homogeneizadores de alta pressão e outros equipamentos, todos capazes de romper mecanicamente as gotículas da fase dispersa, conferindo-lhes dimensões nanométricas⁵⁶. Dentre os principais métodos de alta energia, destacam-se a homogeneização à alta pressão, a microfluidização e a ultrassonicação.

2.2.1 Homogeneização à alta pressão (HAP)

No processo de HAP, a mistura dos componentes de uma nanoemulsão (fase aquosa, oleosa e surfactante) é forçada contra uma cavidade (chamada “agulha”), gerando alta tensão na estrutura do fluido,

juntamente com cavitação, resultando na dispersão das partículas. Esse método tem a capacidade de gerar partículas de tamanhos próximos a 1 nm — dependendo das configurações do equipamento — em razão das forças hidráulicas, da turbulência intensiva e da cavitação, que agem em conjunto. Esse método pode ser utilizado tanto em escala laboratorial, quanto em industrial^{58,59}.

A desvantagem da técnica é o alto consumo de energia, aumento da temperatura da nanoemulsão durante o processo e a dificuldade de se gerarem nanoemulsões em fluidos com viscosidade elevada^{58,59}. Yuan e colaboradores (2008) sintetizaram nanoemulsões do tipo (O/A) por esse método utilizando β -caroteno como componente da fase oleosa, e obtiveram resultados satisfatórios quanto à estabilidade físico-química das nanogotículas obtidas. No entanto, os dados referentes à estabilidade química não foram satisfatórios, considerando que a molécula de β -caroteno foi suscetível à degradação durante longos períodos de armazenamento⁶⁰. Qian e McClements (2011) estudaram os fatores que afetam o tamanho das partículas nessa metodologia com nanoemulsões à base de óleo de milho e concluíram que o tamanho das nanoemulsões pode ser controlado pelo número de passagens pelo equipamento de homogeneização e da pressão estabelecida⁶¹.

2.2.2 Microfluidização

A técnica de microfluidização consiste em forçar a passagem da mistura dos componentes de uma nanoemulsão por uma câmara constituída por um sistema de microcanais sob alta pressão. Nesse processo, a eficiência da formação das nanogotículas é determinada pelo tempo de processamento, formato da câmara de microcanais e pressão utilizada¹.

Com isso, é possível determinar, com precisão, o tamanho das nanogotículas e sua distribuição. Esse método pode ser usado tanto em escala laboratorial, quanto em escala industrial. Schuh e colaboradores (2018) produziram com sucesso nanoemulsões catiônicas com índice de polidispersão inferior a 0,25 e diâmetro hidrodinâmico na faixa de

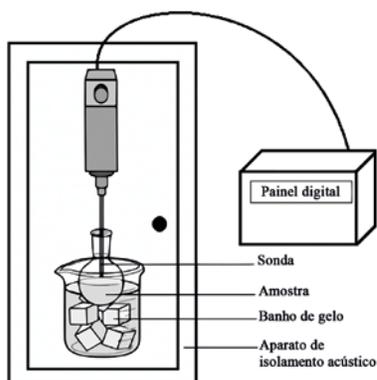
(100-200) nm, utilizando esse método⁶². Adicionalmente, García-Márquez e colaboradores (2017) foram capazes de sintetizar nanogotículas à base de óleo de peixe com diâmetro hidrodinâmico de 155 nm e índice de polidispersão de 0,15 a partir dessa metodologia⁶³.

2.2.3 Ultrassonicação

A ultrassonicação é um método de alta energia, que faz uso de um equipamento denominado sonicador, o qual emite ondas sonoras com energia suficiente para interagir com o sistema e diminuir o tamanho das gotículas das nanoemulsões. A **Figura 4** apresenta uma representação esquemática de um sistema de sonicação.

A intensidade da sonicação, juntamente com o tempo de processamento, é um parâmetro crucial que influencia o diâmetro e o índice de polidispersão das nanogotículas⁶⁴. Em geral, quanto maior a intensidade de sonicação, menor o diâmetro das nanogotículas.

Figura 4. Representação esquemática de um sistema de sonicação, com o banho de gelo (para evitar o demasiado aquecimento da amostra) e aparato de isolamento acústico



Fonte: elaborada pelos autores.

A sonicação é uma metodologia de obtenção de nanoemulsões por alta energia bem estabelecida em escala laboratorial. Porém, as suas

condições de operação podem ser inadequadas para fármacos lábeis e macromoléculas, pois acabam por aquecer as amostras, podendo desestabilizá-las. Para tanto, faz-se o uso do banho de gelo, que reduz os efeitos do aquecimento⁶⁵. Walia e colaboradores (2017) encapsularam vitamina D em nanoemulsões à base de óleo de peixe produzidas por ultrassonicação e concluíram que esse método é adequado para a produção de tais sistemas⁶⁵. Ao passo que Shamsara e colaboradores (2015) estudaram os efeitos da ultrassonicação na estabilidade de nanoemulsões de lactoglobulina. Seus resultados apontam que o tempo de sonicação, juntamente com a amplitude, produz um impacto direto na diminuição do tamanho de partícula e no potencial zeta⁶⁶.

De modo geral, os métodos de alta energia costumam apresentar excelentes resultados em relação à estabilidade e aos parâmetros físicos das nanoemulsões (diâmetros e índices de polidispersão menores), mesmo empregando uma razão entre as concentrações de surfactante/óleo geralmente menores que 1⁵⁶. Algumas limitações consistem no aquecimento das amostras devido à liberação da energia na forma de calor e ao custo de manutenção e de operação dos equipamentos a longo prazo¹².

3. Estabilidade de nanoemulsões

A verificação da estabilidade de nanoemulsões é fundamental desde seu processo de obtenção, armazenamento até aplicação. Vários parâmetros podem ser utilizados para avaliar tal estabilidade, como aspecto macroscópico, o diâmetro hidrodinâmico, índice de polidispersão, potencial zeta, pH, oxidação, dentre outros.

A aparência (aspecto macroscópico) de uma nanoemulsão pode ser caracterizada considerando-se a homogeneidade, a opacidade e a cor^{3,56,67}. Uma nanoemulsão estável apresenta aspecto visual homogêneo porque as nanogotículas estão uniformemente distribuídas no sistema. Adicionalmente, quanto menor for o tamanho das nanogotículas, menos opaca será a nanoemulsão^{3,56}.

O diâmetro hidrodinâmico e o índice de polidispersão (PDI) são parâmetros importantes de serem monitorados ao longo do tempo. O diâmetro hidrodinâmico refere-se ao diâmetro da nanogotícula, considerando-se a camada de solvatação da água em torno dela^{3,56}. Já o PDI é uma medida dada no intervalo de 0 a 1, que fornece informações referentes à homogeneidade da distribuição dos diâmetros das nanogotículas, ou seja, um PDI próximo de 1 indica que o sistema consiste em nanogotículas de tamanhos muito diferentes entre si^{3,56,64}.

O potencial zeta de uma nanopartícula está relacionado às cargas presentes na sua superfície. Essa medida é diretamente influenciada pela composição e pelo pH da nanoemulsão⁵⁷. A longo prazo, alterações nesse parâmetro podem indicar mudanças de pH da nanoemulsão, o que caracteriza um sinal de instabilidade. A determinação do potencial zeta também pode ser utilizada para estimar a estabilidade de uma formulação por meio da probabilidade de interação eletrostática entre as nanogotículas. Tal estimativa é baseada na teoria de atração e repulsão de cargas¹² e estabelece que o módulo do potencial zeta é diretamente proporcional à repulsão eletrostática entre as nanogotículas; consequentemente, a repulsão entre nanogotículas minimiza a coalescência

(ver definição abaixo) entre elas e é um indicativo de estabilidade do sistema¹². É importante ressaltar que nanoemulsões com valores de potencial zeta próximos de zero também podem ser consideradas sistemas estáveis, caso a coalescência entre as nanogotículas esteja sendo minimizada por moléculas presentes nas suas superfícies, que atuam promovendo um impedimento estérico e reduzindo as chances de aproximação entre elas⁶⁸⁻⁷¹.

Nanoemulsões são suscetíveis a processos de desestabilização (separação de fases, por exemplo), uma vez que não apresentam estabilidade termodinâmica^{72,73}. Tais processos ocorrem naturalmente em fluidos constituídos por compostos de densidade muito diferentes entre si, e são conhecidos como coalescência, maturação de Ostwald e floculação.

3.1 Coalescência

Neste processo, as nanogotículas do sistema se unem, formando uma gotícula única e maior, causando a diminuição da área de contato entre as fases contínua e dispersa, podendo acarretar, então, a separação total de fases. Durante o processo, a área interfacial diminui e, como consequência, o mesmo acontece com a energia livre do sistema⁷¹. Há razões para acreditar que as nanoemulsões são menos sujeitas à coalescência após a emulsificação, em comparação com as partículas de diâmetros da ordem de micrômetros, uma vez que o tamanho reduzido das nanogotículas previne a deformação destas e, conseqüentemente, a coalescência^{64,75}.

3.2. Maturação de Ostwald

Este efeito ocorre, principalmente, em nanoemulsões com dispersão de diâmetros heterogênea (PDI próximo de 1), em que nanogotículas menores são incorporadas por gotículas maiores, levando à formação de uma única gota ou separação de fases. Isso ocorre, pois há diferenças entre a solubilidade de gotículas de tamanhos diferentes, o que favorece a condensação delas^{64,76}.

3.3 Floculação

O evento da floculação é caracterizado pela aproximação e união de nanogotículas sem coalescerem, ou seja, mantendo a integridade individual de cada uma quando em repouso³. A presença e as propriedades dos flocos podem ser medidas ao longo do tempo ou após a nanoemulsão ser exposta a condições ambientais particulares (como variações no pH, força iônica ou temperatura). A formação de flocos em uma nanoemulsão pode ser determinada diretamente ou indiretamente, usando uma variedade de métodos analíticos, incluindo microscopia, reologia e métodos de estabilidade gravitacional⁶⁷.

3.4 Oxidação

Nanoemulsões são sistemas compostos essencialmente por matrizes lipídicas. Sabe-se que alguns compostos de carbono sofrem mudanças estruturais com barreiras energéticas, que podem ser alcançadas até mesmo em temperatura ambiente⁷⁷. Tais mudanças incluem a oxidação foto/termoquímica e autoisomerização. Oxidação é um conjunto de reações químicas que ocorrem entre um agente oxidante e um agente redutor. De forma mais simples, diz-se que o agente oxidante é reduzido (ganha elétrons), ao passo que o agente redutor é oxidado, perdendo elétrons. Em situações considerando cadeias de átomos de carbono, uma oxidação pode alterar a estereoquímica e a isomeria dos átomos ao criar ligações duplas, triplas ou mudar a posição dos ligantes de Z (*cis*) para E (*trans*)⁷⁸.

Todo lipídio pode sofrer oxidação se exposto à luz ou a variações muito altas de temperatura. Portanto, infere-se que, similarmente, a fase oleosa de nanoemulsões pode se tornar instável e sofrer inúmeras reações de degradação na presença de calor, luz, metais, umidade e oxigênio^{79,80}. O monitoramento da oxidação lipídica, também denominada de peroxidação lipídica, em nanoemulsões, ao longo do tempo, é um parâmetro pouco relatado na literatura, porém representa um aspecto determinante na estabilidade desse tipo de nanossistema. Silva (2017) e Silva (2018) estudaram a estabilidade de nanoemulsões à base de óleo de pequi e óleo de buriti a longo prazo e mostraram que,

mesmo que alterações nos parâmetros de diâmetro hidrodinâmico e PDI não fossem detectadas, a peroxidação lipídica estava ocorrendo, especialmente quando as nanoemulsões eram armazenadas expostas à luz e a temperaturas próximas de 37°C^{79,81}. Ou seja, nesse caso, o monitoramento apenas do diâmetro hidrodinâmico e do PDI não foi suficiente para confirmar que aquelas amostras de nanoemulsões eram estáveis. Diante disso, o conhecimento da estabilidade oxidativa de uma nanoemulsão é uma informação necessária para se determinar a melhor forma de armazenamento e seu prazo de validade em relação às aplicações nutricionais, biomédicas ou cosméticas.

Métodos espectrofotométricos e cromatográficos podem ser empregados para o monitoramento da peroxidação lipídica. Em geral, métodos colorimétricos são mais utilizados, por apresentarem reprodutibilidade e baixo custo⁸². É importante ressaltar que, muitas vezes, esses métodos clássicos precisam ser adaptados antes de serem utilizados na determinação de peroxidação lipídica de nanoemulsões. Por exemplo, para monitorar a peroxidação lipídica em nanoemulsões à base de óleo de pequi, Silva (2017)⁷⁹ precisou padronizar e estabelecer um protocolo colorimétrico adaptado para nanoemulsões, baseando-se no protocolo clássico de detecção de peroxidação lipídica de Shantha e Decker (1994)⁸³.

De modo geral, as estratégias que visam controlar a estabilidade das nanoemulsões incluem alterações em parâmetros como temperatura de armazenamento, força iônica da fase aquosa, solubilidade e composição dos reagentes da formulação e a concentração de surfactantes e cossurfactantes³. Recomenda-se sempre buscar monitorar a estabilidade das nanoemulsões produzidas, uma vez que tal avaliação impacta diretamente o armazenamento, a comercialização e a garantia de eficácia desses nanossistemas no momento de sua aplicação.

4. Conclusão

Neste capítulo, foram apresentados e discutidos aspectos sobre as características das nanoemulsões e seus componentes, algumas metodologias de preparação e parâmetros de avaliação de estabilidade. A partir dessas informações, pode-se concluir que a nanoemulsão é uma plataforma nanoestruturada robusta, cineticamente estável, produzida por metodologias relativamente simples e versáteis em relação à gama de possibilidades de variações que podem ser feitas na sua composição, visando ajustá-la para uma determinada aplicação de interesse. Mais estudos relacionados à preparação e à estabilidade das nanoemulsões ainda estão em andamento; no entanto, as informações disponíveis até o presente momento já evidenciam suas potencialidades e as colocam no rol de plataformas inovadoras para serem utilizadas em aplicações nutricionais, biomédicas e cosméticas.

5. Referências

1. NASEEMA, A. et al. A critical review of synthesis procedures, applications and future potential of nanoemulsions. **Adv Colloid Interface Sci.** v. 287, p. 102318, 2020.
2. PEER, Dan et al. Nanocarriers as an emerging platform for cancer therapy. **Nature Nanotechnology**, v. 2, n. 12, p.751-760, 2007.
3. GUPTA, Ankur et al. Nanoemulsions: formation, properties and applications. **Soft Matter**, v. 12, n. 11, p.2826-2841, mar. 2016.
4. FIGUEIRAS, A. R. R; COIMBRA, A. B; VEIGA, F. J. B. Nanotecnologia na saúde: aplicações e perspectivas. **Boletim Informativo Geum**, v. 5, n. 2, p.14-26, abr./jun. 2014.
5. SEKHON, Bhupinder Singh. Nanotechnology in agri-food production: an overview. **Nanotechnology, Science and Applications**, v. 7, p.31-53, 2014.
6. PRADHAN, Neha et al. Facets of nanotechnology as seen in food processing, packaging, and preservation industry. **BioMed Research International**, v. 2015, Article ID 365672, 17 pages, 2015.
7. PIKTEL, Ewelina et al. Recent insights in nanotechnology-based drugs and formulations designed for effective anti-cancer therapy. **Journal of Nanobiotechnology**, v. 14, n. 1, p.39, mai. 2016.
8. NG, Terence et al. The genetic variants underlying breast cancer treatment-induced chronic and late toxicities: a systematic review. **Cancer Treatment Reviews**, v. 40, n. 10, p.1199-1214, 2014.
9. THAKUR, Ajay; WALIA, Manpreet Kaur; KUMAR, S. Nanoemulsion in enhancement of bioavailability of poorly soluble drugs: a review. **Pharmacophore**, v. 4, n. 1, p. 15-25, 2013.

10. MINKO, Tamara; RODRIGUEZ-RODRIGUEZ, Lorna; POZHAROV, Vitaly. Nanotechnology approaches for personalized treatment of multidrug resistant cancers. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 65, n. 13-14, p.1880-1895, 2013.
11. SINGH, Yuvraj et al. Nanoemulsion: Concepts, development and applications in drug delivery. **Journal of Controlled Release**, v. 252, p.28-49, abr. 2017.
12. MCCLEMENTS, David Julian; RAO, Jiajia. Food-grade nanoemulsions: formulation, fabrication, properties, performance, biological fate, and potential toxicity. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 51, n. 4, p.285-330, 2011.
13. DING, Zhiying et al. W/O nanoemulsion-based intranasal drug delivery system of Panax notoginseng saponins for brain targeting. **Journal of Controlled Release**, v. 213, p.e11, 2015.
14. MAHAJAN, Hitendra S. et al. Nanoemulsion-based intranasal drug delivery system of saquinavir mesylate for brain targeting. **Drug Delivery**, v. 21, n. 2, p.148-154, 2014.
15. DATE, Abhijit A.; NAGARSENKER, M. S. Parenteral microemulsions: an overview. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 355, n. 1-2, p.19-30, 2008.
16. AMMAR, Hussein O. et al. Nanoemulsion as a potential ophthalmic delivery system for dorzolamide hydrochloride. **Aaps Pharm-sci-tech**, v. 10, n. 3, p.808, 2009.
17. DRISCOLL, David F. Lipid injectable emulsions: 2006. **Nutrition in Clinical Practice**, v. 21, n. 4, p.381-386, 2006.
18. BENITA, S; LEVY, M. Y. Submicron emulsions as colloidal drug carriers for intravenous administration: comprehensive physicochemical characterization. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 82, n. 11, p.1069-1079, 1993.
19. VANDAMME, Th F. Microemulsions as ocular drug delivery systems: recent developments and future challenges. **Progress in Retinal and Eye Research**, v. 21, n. 1, p.15-34, 2002.

20. LU, Yan; WANG, YanJiao; TANG, Xing. Formulation and thermal sterile stability of a less painful intravenous clarithromycin emulsion containing vitamin E. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 346, n. 1-2, p.47-56, 2008.
21. CHANG, Yuhua; MCCLEMENTS, David Julian. Optimization of orange oil nanoemulsion formation by isothermal low-energy methods: influence of the oil phase, surfactant, and temperature. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 62, n. 10, p.2306-2312, mar. 2014.
22. HERNEISEY, Michele et al. Development and characterization of resveratrol nanoemulsions carrying dual-imaging agents. **Therapeutic Delivery**, v. 7, n. 12, p.795-808, dez. 2016.
23. REDDY, L.; ODHAV, B.; BHOOLA, K. D. Natural products for cancer prevention: a global perspective. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 99, n. 1, p.1-13, 2003.
24. MARTINS, Renata C.; FILGUEIRAS, Tarciso S.; ULYSSES, P. Ethnobotany of *Mauritia flexuosa* (Arecaceae) in a maroon community in central Brazil. **Economic Botany**, v. 66, n. 1, p.91-98, 2012.
25. SILVESTRI, Jandimara Donielli Fior et al. Perfil da composição química e atividades antibacteriana e antioxidante do óleo essencial do cravo-da-índia (*Eugenia caryophyllata* Thunb.). **Revista Ceres**, v. 57, n. 5, p.589-594, out. 2010.
26. BATISTA, J. S. et al. Avaliação da atividade cicatrizante do óleo de pequi (*Caryocar coriaceum* Wittm) em feridas cutâneas produzidas experimentalmente em ratos. **Arquivo do Instituto Biológico**, v. 77, n. 3, p.441-447, 2010.
27. MARTIN-MORENO, Jose M. et al. Dietary fat, olive oil intake and breast cancer risk. **International Journal of Cancer**, v. 58, n. 6, p.774-780, 1994.
28. SAMPAIO, Marina C. **Desenvolvimento e caracterização de nanoemulsões à base de óleo de buriti (*Mauritia flexuosa*) para avaliação de efeitos biológicos em células de câncer de mama *in vitro***. 2017. 87 f. Dissertação (Mestrado em Nanociência e Nanobiotecnologia) - Universidade de Brasília, Brasília, 2017.

29. OMBREDANE, Alicia S. et al. Nanoemulsion-based systems as a promising approach for enhancing the antitumoral activity of pequi oil (*Caryocar brasiliense* Cambess.) in breast cancer cells. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 58, p. 101819, 2020.
30. SILVA, Lucas C. **Análise da estabilidade oxidativa e efeitos antitumorais de nanoemulsões à base de óleos derivados da biodiversidade brasileira associadas ao resveratrol em células de câncer de pele não melanoma**. 2020. 88f. Dissertação (Mestrado em Tecnologia e Ciências da Saúde) – Universidade de Brasília, Brasília, 2020.
31. CARPINÉ, Danielle. **Desenvolvimento e caracterização de filme emulsionado biodegradável produzido a partir de proteína isolada de soja, óleo de coco e surfactantes naturais**. 2015. Tese de Doutorado (Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Alimentos). UFPR, Paraná, 2015.
32. MCCLEMENTS, David Julian. Structural design principles for improved food performance: nanolaminated biopolymer structures in foods. **Micro/Nanoencapsulation of Active Food Ingredients**, v. 1007, p.3-34, 2009.
33. LIU, G. Y.; WANG, J. M.; XIA, Q. Application of nanostructured lipid carrier in food for the improved bioavailability. **European Food Research and Technology**, v. 234, n. 3, p.391-398, 2012.
34. ZHENG, Kai et al. The effect of polymer–surfactant emulsifying agent on the formation and stability of α -lipoic acid loaded nanostructured lipid carriers (NLC). **Food Hydrocolloids**, v. 32, n. 1, p.72-78, 2013.
35. YAGHMUR, Anan; ASERIN, Abraham; GARTI, Nissim. Phase behavior of microemulsions based on food-grade nonionic surfactants: effect of polyols and short-chain alcohols. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 209, n. 1, p.71-81, 2002.
36. FLANAGAN, John; SINGH, Harjinder. Microemulsions: a potential delivery system for bioactives in food. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 46, n. 3, p.221-237, 2006.

37. OZAWA, Kazuyo; OLSSON, Ulf; KUNIEDA, Hironobu. Oil-induced structural change in nonionic microemulsions. **Journal of Dispersion Science and Technology**, v. 22, n. 1, p.119-124, 2001.
38. DESAI, Jitendra D.; BANAT, Ibrahim M. Microbial production of surfactants and their commercial potential. **Microbiology and Molecular Biology Reviews**, v. 61, n. 1, p.47-64, 1997.
39. HASENHUETTL, Gerard L. et al. (Ed.). **Food Emulsifiers and Their Applications**. New York: Springer, 2008.
40. STRICKLEY, Robert G. Solubilizing excipients in oral and injectable formulations. **Pharmaceutical Research**, v. 21, n. 2, p.201-230, 2004.
41. AKERS, Michael J. Excipient–drug interactions in parenteral formulations. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 91, n. 11, p.2283-2300, 2002.
42. FRONZA, Tassiana; CAMPOS, Ângela; TEIXEIRA, Helder. Nanoemulsões como sistemas de liberação para fármacos oftálmicos. **Acta Farm Bonaerense**, v. 23, n. 4, p.558-556, 2004.
43. MORENO, Marco Antonio; BALLESTEROS, M. Paloma; FRUTOS, Paloma. Lecithin-based oil-in-water microemulsions for parenteral use: pseudoternary phase diagrams, characterization and toxicity studies. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 92, n. 7, p.1428-1437, 2003.
44. RODRIGUEZ-AMAYA, Delia B. Carotenes and xanthophylls as antioxidants. In: SHAHIDI, Fereidoon. **Handbook of Antioxidants for Food Preservation**. 1 ed. Cambridge: Woodhead Publishing, 2015. Cap. 2, p.17-50.
45. COWENS III, D.E.; PEPPAS, N.A. Opsonization, biodistribution, and pharmacokinetics of polymeric nanoparticles. **International Journal of Pharmaceutics**, vol. 21, p.93-102, 2005.

46. WANG, Junping; MAITANI, Yoshie; TAKAYAMA, Kozo. Antitumor effects and pharmacokinetics of aclacinomycin A carried by injectable emulsions composed of vitamin E, cholesterol, and PEG-lipid. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 91, n. 4, p.1128-1134, 2002.
47. LIU, Feng; LIU, Dexi. Long-circulating emulsions (oil-in-water) as carriers for lipophilic drugs. **Pharmaceutical Research**, v. 12, n. 7, p.1060-1064, 1995.
48. TORCHILIN, Vladimir P. et al. Poly (ethylene glycol) on the liposome surface: on the mechanism of polymer-coated liposome longevity. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes**, v. 1195, n. 1, p.11-20, 1994.
49. AFZAL, Syed Muzammil et al. Folate-PEG-decorated docetaxel lipid nanoemulsion for improved antitumor activity. **Nanomedicine**, v. 11, n. 16, p.2171-2184, 2016.
50. SHIOKAWA, Tomonori et al. Effect of polyethylene glycol linker chain length of folate-linked microemulsions loading aclacinomycin A on targeting ability and antitumor effect in vitro and in vivo. **Clinical Cancer Research**, v. 11, n. 5, p.2018-2025, 2005.
51. DOH, K.; YEO, Y. Application of polysaccharides for surface modification of nanomedicines. **Therapeutic Delivery**, v. 3, n. 12, p.1447-1456, 2012.
52. LARANJEIRA, M. C. M.; FÁVERE, VT de. Quitosana: biopolímero funcional com potencial industrial biomédico. **Química nova**, v. 32, n. 3, p.672-678, 2009.
53. SEVERINO, Renato et al. Antibacterial and physical effects of modified chitosan based-coating containing nanoemulsion of mandarin essential oil and three non-thermal treatments against *Listeria innocua* in green beans. **International Journal of Food Microbiology**, v. 191, p.82-88, 2014.

54. SUGUMAR, Saranya; MUKHERJEE, Amitava; CHANDRASEKARAN, Natarajan. Eucalyptus oil nanoemulsion-impregnated chitosan film: antibacterial effects against a clinical pathogen, *Staphylococcus aureus*, *in vitro*. **International Journal of Nano-medicine**, v. 10, n. Suppl 1, p.67-75, out. 2015.
55. MATSARIDOU, Irini et al. The influence of surfactant HLB and oil/surfactant ratio on the formation and properties of self-emulsifying pellets and microemulsion reconstitution. **AAPS PharmSci-Tech**, v. 13, n. 4, p.1319-1330, 2012.
56. KOMAIKO, Jennifer S.; MCCLEMENTS, David Julian. Formation of food-grade nanoemulsions using low-energy preparation methods: A review of available methods. **Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety**, v. 15, n. 2, p.331-352, 2016.
57. KOMAIKO, Jennifer; MCCLEMENTS, David Julian. Low-energy formation of edible nanoemulsions by spontaneous emulsification: Factors influencing particle size. **Journal of Food Engineering**, v. 146, p.122-128, 2015.
58. OSTERTAG, Felix; WEISS, Jochen; MCCLEMENTS, David Julian. Low-energy formation of edible nanoemulsions: factors influencing droplet size produced by emulsion phase inversion. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 388, n. 1, p.95-102, 2012.
59. BILBAO-SÁINZ, Cristina et al. Nanoemulsions prepared by a low-energy emulsification method applied to edible films. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 58, n. 22, p.11932-11938, 2010.
60. YUAN, Yuan et al. Characterization and stability evaluation of β -carotene nanoemulsions prepared by high pressure homogenization under various emulsifying conditions. **Food Research International**, v. 41, n. 1, p.61-68, 2008.
61. QIAN, Cheng; MCCLEMENTS, David Julian. Formation of nanoemulsions stabilized by model food-grade emulsifiers using high-pressure homogenization: factors affecting particle size. **Food Hydrocolloids**, v. 25, n. 5, p.1000-1008, 2011.

62. SCHUH, Roselena S. et al. Physicochemical properties of cationic nanoemulsions and liposomes obtained by microfluidization complexed with a single plasmid or along with an oligonucleotide: implications for CRISPR/Cas technology. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 530, p.243-255, nov. 2018.
63. GARCÍA-MÁRQUEZ, E.; HIGUERA-CIAPARA, I.; ESPINOSA-ANDREWS, H. Design of fish oil-in-water nanoemulsion by microfluidization. **Innovative Food Science & Emerging Technologies**, v. 40, p.87-91, abr. 2017.
64. BEDIN, Alessander Carlos et al. **Nanoemulsões contendo Benzimidazol: desenvolvimento, caracterização e estudo de liberação *in vitro***. 2011. 110f. Dissertação de Mestrado (Pós-Graduação em Farmacologia) - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2011.
65. WALIA, Niharika et al. Fish oil-based Vitamin D nanoencapsulation by ultrasonication and bioaccessibility analysis in simulated gastro-intestinal tract. **Ultrasonics Sonochemistry**, v. 39, p.623-635, nov. 2017.
66. SHAMSARA, Omid et al. Effect of ultrasonication, pH and heating on stability of apricot gum–lactoglobuline two-layer nanoemulsions. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 81, p.1019-1025, nov. 2015.
67. MCCLEMENTS, Jake; MCCLEMENTS, David Julian. Standardization of nanoparticle characterization: methods for testing properties, stability, and functionality of edible nanoparticles. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 56, n. 8, p.1334-1362, jun. 2016.
68. ADJONU, Randy et al. Whey protein peptides as components of nanoemulsions: A review of emulsifying and biological functionalities. **Journal of Food Engineering**, v. 122, p.15-27, fev. 2014.
69. BERNARDI, Daniela S. et al. Formation and stability of oil-in-water nanoemulsions containing rice bran oil: *in vitro* and *in vivo* assessments. **Journal of nanobiotechnology**, v. 9, n. 1, p.44, set. 2011.

70. IZQUIERDO, P. et al. Formation and stability of nano-emulsions prepared using the phase inversion temperature method. **Langmuir**, v. 18, n. 1, p.26-30, 2002.
71. MCCLEMENTS, David Julian. Nanoemulsions versus microemulsions: terminology, differences, and similarities. **Soft matter**, v. 8, n. 6, p.1719-1729, dez. 2012.
72. SHAMS, Najmeh; SAHARI, Mohammad Ali. Nanoemulsions: preparation, structure, functional properties and their antimicrobial effects. **Applied Food Biotechnology**, v. 3, n. 3, p.138-149, 2016.
73. RAHN-CHIQUE, Kareem et al. Nanoemulsion stability: experimental evaluation of the flocculation rate from turbidity measurements. **Advances in Colloid and Interface Science**, v. 178, p.1-20, out. 2012.
74. BECHER, P. **Encyclopedia of Emulsion Technology**, 1 ed. New York: Marcel Dekker Inc., 1983. 725 p.
75. TADROS, Tharwat et al. Formation and stability of nano-emulsions. **Advances in Colloid and Interface Science**, v. 108, p.303-318, 2004.
76. WOOSTER, Tim J.; GOLDING, Matt; SANGUANSRI, Peerasak. Impact of oil type on nanoemulsion formation and Ostwald ripening stability. **Langmuir**, v. 24, n. 22, p.12758-12765, 2008.
77. CLAYDEN, Jonathan; GREEVES, Nick; WARREN, Stuart. **Organic chemistry**. 2 ed. Oxford: Oxford University Press, 2012. Cap. 16, p. 360-363.
78. CLAYDEN, Jonathan; GREEVES, Nick; WARREN, Stuart. **Organic chemistry**. 2 ed. Oxford: Oxford University Press, 2012. Cap. 19, p. 429-433.
79. SILVA, Lucas C. et al. **Monitoramento e avaliação da oxidação e atividade antioxidante de nanoemulsões à base de óleos naturais**. 2017. 44f. Trabalho de conclusão de curso TCC (Graduação em Farmácia), Universidade de Brasília, 2017.

80. GUIMARÃES, Luiz Gustavo de L. et al. Influência da luz e da temperatura sobre a oxidação do óleo essencial de capim-limão (*Cymbopogon citratus* (DC) Stapf). **Química Nova**, v. 31, n. 6, p.1476-1480, 2008.
81. SILVA, Leonardo O. B. et al. Avaliação do processo de oxidação em nanoemulsões à base de óleo de buriti (*Mauritia flexuosa*). In: 24º Congresso de Iniciação Científica da Universidade de Brasília, 2018, Brasília. **Anais do 24º Congresso de Iniciação Científica da Universidade de Brasília**. Brasília: UnB, 2018.
82. SILVA, Francisco; BORGES, M. Fernanda.; FERREIRA, Margarida. Métodos para avaliação do grau de oxidação lipídica e da capacidade antioxidante. **Química Nova**, v. 22, n. 1, p.94-103, 1999.
83. SHANTHA, NALUR C.; DECKER, Eruc A. Rapid, sensitive, iron-based spectrophotometric methods for determination of peroxide values of food lipids. **Journal of AOAC International**, v. 77, n. 2, p.421-424, 1994.

SOBRE OS ORGANIZADORES



Graziella Anselmo Joanitti

Bióloga pela UnB, mestre e doutora em Biologia Animal, com ênfase em biologia celular e nanotecnologia, pela UnB; doutorado sanduíche (Northeastern University (EUA)); Profa. Assistente na UnB; credenciada no PPG em Nanociência e Nanobiotecnologia e no PPG em Ciências e Tecnologias em Saúde da UnB. É uma das pesquisadoras integrantes do INCT em Nanobiotecnologia. Atua na área de desenvolvimento de nanoestruturas baseadas em compostos naturais para aplicações biomédicas e nutracêuticas.



Paulo César de Morais

Especialista em nanomateriais; Professor Titular (UnB); Professor Emérito (UnB); Professor Visitante (HUST e AHU – China); Professor (UCB); Pesquisador CNPq-1A; Membro Sênior IEEE; Parecerista (40+); Membro de corpo editorial (7); 450+ trabalhos no WoS; 130+ palestras (20+ países); Orientador de 70+ estudantes; Coordenador de projetos nacionais (10+ instituições) e internacionais (15+ países). Bacharel em Química e Física (UnB); Mestre em Física (UnB); Doutor em Física (UFMG); Pós-doutorado (Bellcore – USA).



Ricardo Bentes de Azevedo

Biomédico pela UFPA, mestre e doutor em Biologia Celular e Tecidual pela USP-SP; pós-doutor pelo NIH (EUA). Prof. titular livre em Nanobiotecnologia pelo IB-UnB; Prof. Honorário pela Universidade de Jinan (China); bolsista de produtividade 1A do CNPq e Coordenador do INCT em Nanobiotecnologia. Possui mais de 200 artigos publicados em diferentes periódicos científicos, incluindo Nature, Biomaterials, Nanoscale, entre outros. Atua na área de Nanotecnologia aplicada a saúde humana e animal.

NANOTECNOLOGIA: CONSIDERAÇÕES EM MATERIAIS, SAÚDE E MEIO AMBIENTE

Qualquer leitor, com o mínimo de interesse em Tecnologia, não pode ficar alheio à Nanociência e Nanotecnologia (N&N), que representam importantes fronteiras do conhecimento científico e tecnológico. O traço da N&N é a transversalidade de sua atuação e o impacto que protagoniza nos dias de hoje, em franco crescimento. Este livro foi concebido e produzido para fornecer ao leitor informações básicas e aplicadas sobre a N&N. O livro destaca duas vertentes importantes da N&N: síntese e caracterização de nanomateriais e aplicações em saúde e meio ambiente. O texto não pretende cobrir todo o universo da N&N, porém inclui tópicos relevantes, organizados dos fundamentos para as aplicações, oferecendo ao leitor um marco introdutório, que por iniciativas individuais poderá se aprofundar em diferentes direções da N&N. O texto reflete parte da experiência acumulada pela rede de N&N, organizada a partir do trabalho conjunto de diferentes laboratórios e unidades acadêmicas pertencentes à Universidade de Brasília (UnB), com foco no ensino de pós-graduação, pesquisa, desenvolvimento e inovação. Esta rede foi organizada a partir do final da década de 1990, e nos anos subsequentes estendeu-se muito além da UnB, envolvendo cerca de duas dezenas de instituições parceiras no país e no exterior, coletando o saldo de quase um milhar de patentes e artigos publicados em revistas científicas indexadas e cerca de cinco centenas de orientações de alunos de pós-graduação.