



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](http://www.editora.unb.br)

E-mail: [contato.editora@unb.br](mailto: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

<b>Introdução</b> .....	<b>7</b>
-------------------------	----------

---

## PARTE I

### MATERIAIS - SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE NANOESTRUTURAS

<b>Capítulo 1</b> .....	<b>11</b>
-------------------------	-----------

Nanopartículas de ouro: métodos clássicos de obtenção e caracterização

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

<b>Capítulo 2</b> .....	<b>45</b>
-------------------------	-----------

Nanoemulsões: preparação, características e estabilidade

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

<b>Capítulo 3</b> .....	<b>77</b>
-------------------------	-----------

Lipossomas e suas aplicações

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

<b>Capítulo 4</b> .....	<b>101</b>
-------------------------	------------

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*

<b>Capítulo 5</b> .....	<b>174</b>
-------------------------	------------

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

<b>Capítulo 6</b> .....	<b>220</b>
-------------------------	------------

Aplicações da nanotecnologia em câncer

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

<b>Capítulo 7</b> .....	<b>266</b>
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>	
<b>Capítulo 8</b> .....	<b>308</b>
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>	
<b>Capítulo 9</b> .....	<b>356</b>
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>	
<b>Capítulo 10</b> .....	<b>402</b>
Aplicação oftalmológica da nanotecnologia Maíra N. Pereira, Marcílio Cunha-Filho, Tais Gratieri e Guilherme M. Gelfuso <i>Universidade de Brasília</i>	
<b>Capítulo 11</b> .....	<b>436</b>
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/>	
<b>PARTE III</b>	
<b>MEIO AMBIENTE</b>	
<b>Capítulo 12</b> .....	<b>479</b>
Nanotecnologias para descontaminação de águas Alex Fabiano Cortez Campos <i>Universidade de Brasília</i>	
<b>Conclusão</b> .....	<b>513</b>
<b>Sobre os Organizadores</b> .....	<b>516</b>

## **PARTE II**

### **APLICAÇÕES EM SAÚDE**

---

## CAPÍTULO 10

# Aplicação oftalmológica da nanotecnologia

Maíra N. Pereira<sup>1</sup>; Marcilio Cunha-Filho<sup>1</sup>; Tais Gratieri<sup>1</sup>; Guilherme M. Gelfuso<sup>1,\*</sup>

---

### 1. Introdução

Os olhos são estruturas extremamente especializadas do corpo humano que contam com inúmeros processos fisiológicos de defesa e proteção<sup>1</sup>. Dessa forma, a biodisponibilidade ocular a partir da administração sistêmica de fármacos é afetada por barreiras estáticas como o epitélio corneano, o estroma corneano e a barreira hematoaquosa, que dificultam a difusão passiva do fármaco por impedimentos mecânicos, e por barreiras dinâmicas como o fluxo sanguíneo conjuntival, o fluxo linfático e a drenagem lacrimal, cuja atuação também impede a difusão e a permeação do fármaco para as estruturas oculares.

Já a terapia tópica, que seria preferível no caso de doenças oftálmicas por reduzir possíveis efeitos adversos sistêmicos, frequentemente exhibe baixa eficácia devido à presença de outros mecanismos de proteção, como a secreção lacrimal e o reflexo de piscar, que acabam por promover uma rápida drenagem da formulação. Assim, o curto tempo de permanência da formulação no olho reduz a capacidade do fármaco

1.Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasil

\*E-mail: gmelfuso@yahoo.com

de se difundir e penetrar até suas camadas mais interiores<sup>2</sup>. Como resultado, múltiplas doses são convencionalmente necessárias em uma terapia tópica, o que dificulta a adesão do paciente a esse tipo de regime terapêutico<sup>3</sup>.

Um desafio ainda maior é encontrado quando o fármaco deve exercer sua ação nas estruturas posteriores do olho, como o vítreo e a retina. Nesses casos, as injeções intravítreas normalmente usadas podem apresentar sérias complicações, incluindo descolamento de retina, hemorragia, endoftalmite e catarata. Além disso, vários efeitos adversos associados a uma absorção sistêmica indevida do fármaco podem ocorrer<sup>4</sup>.

Diante de todas as dificuldades encontradas para os tratamentos oftálmicos, a nanotecnologia aporta vantagens importantes, como a possibilidade de controlar a liberação do fármaco no local de ação, reduzindo a frequência de administração e aumentando a permeação de fármacos para as estruturas oculares<sup>5,6</sup>. Somam-se a isso as vantagens da nanotecnologia no que se refere à veiculação de fármacos de maneira geral, como o incremento da estabilidade do fármaco, a redução de sua incompatibilidade com outros componentes da formulação, o aumento da capacidade de carga de fármaco na formulação, entre outros<sup>7,8</sup>.

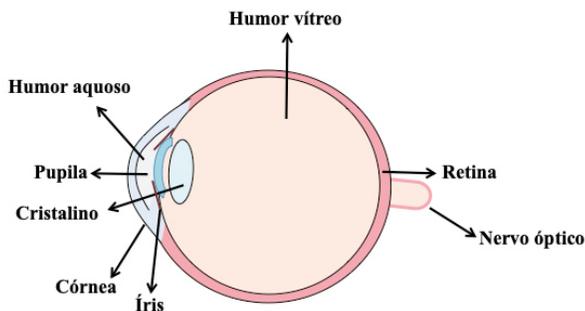
Neste capítulo, serão abordadas e discutidas as aplicações e vantagens que alguns sistemas nanoestruturados desenvolvidos recentemente têm mostrado trazer para os tratamentos oftálmicos, especialmente na sua capacidade em “driblar” os mecanismos de proteção fisiológicos ou de melhorar em certos aspectos o tratamento, incluindo as terapias ditas mais invasivas.

## 2. O globo ocular e as principais vias oculares de administração de fármacos

O olho é constituído por três camadas básicas<sup>9,10</sup>. A camada mais externa, também conhecida como fibrosa, é constituída por dois tecidos conjuntivos, a córnea e a esclera, que, juntas, formam o envelope corneoescleral<sup>11</sup>. Já a camada intermediária é formada pela coroide, íris e corpo ciliar, enquanto a camada interna é a camada nervosa, constituída basicamente pela retina.

O globo ocular (Figura 1) encontra-se dentro de uma caixa óssea protetora, denominada órbita, e consiste em duas partes principais: o segmento anterior do olho, que ocupa aproximadamente um terço do espaço, e o segmento posterior que responde pela porção restante. O segmento anterior inclui pupila, córnea, íris, corpo ciliar, humor aquoso e cristalino, enquanto o segmento posterior é constituído por humor vítreo, retina, coroide, mácula e nervo óptico<sup>12,13</sup>.

**Figura 1.** Representação da anatomia ocular



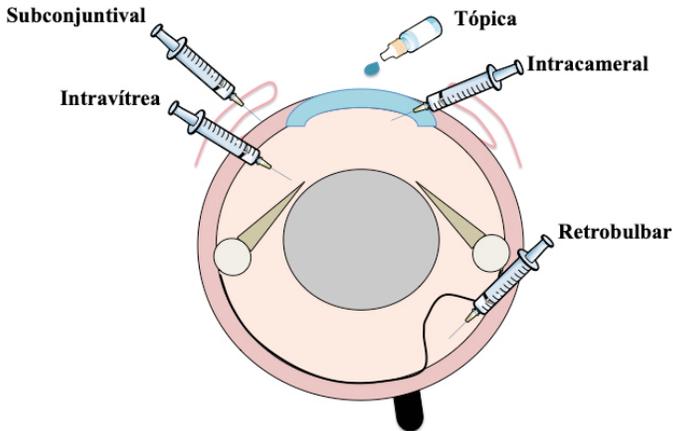
**Fonte:** elaborado pelos autores.

O humor aquoso é um líquido ultrafiltrado de plasma sanguíneo que preenche tanto a câmara anterior, entre a íris e a córnea, quanto a câmara posterior, entre a íris e o cristalino<sup>14</sup>. O espaço vítreo, que é

limitado pela retina e pelo cristalino, apresenta-se repleto de uma substância viscosa e gelatinosa, denominada corpo vítreo<sup>15</sup>. Ainda integrando o globo ocular, mas localizados fora dele, encontram-se o aparelho lacrimal e as pálpebras.

As principais vias oculares para administração de fármacos são a subconjuntival, a intravítrea, a retrobulbar e a intracameral (Figura 2), além da via tópica, a qual doenças que afetam a conjuntiva, a córnea e a íris geralmente respondem bem. Já doenças que acometem as pálpebras podem ser tratadas com terapia tópica, mas frequentemente requerem terapias sistêmicas. Da mesma forma, patologias que afetam os tecidos retrobulbar e orbital normalmente precisam ser tratadas sistemicamente<sup>16</sup>, assim como é realizado o tratamento de doenças ou condições que afetam a região posterior do olho, uma vez que maioria dos fármacos quando administrados topicamente não consegue aceder a essas regiões<sup>17</sup>.

**Figura 2.** Representação esquemática das principais vias de administração ocular



**Fonte:** elaborada pelos autores.

### 3. Sistemas nanoestruturados usados como alternativa a formulações convencionais para tratamentos de doenças que afetam a câmara anterior ocular

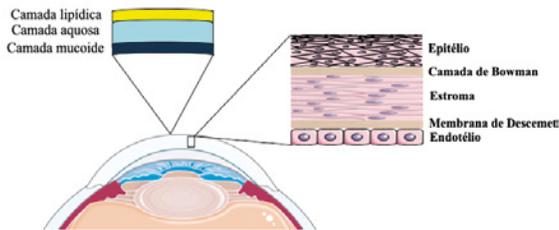
A maioria das doenças que afetam de maneira mais corriqueira as estruturas oculares é tratada com aplicação tópica de fármacos formulados em soluções, suspensões ou pomadas. Apesar de serem comumente usadas, essas preparações apresentam problemas tanto no aspecto farmacotécnico quanto clínico.

A partir de soluções, a retenção do fármaco no local de ação é relativamente baixa, devido principalmente ao baixo volume máximo de formulação comportado na superfície ocular, que é cerca de 30  $\mu\text{L}$ . Considerando-se que o volume de uma gota é de, aproximadamente, 50  $\mu\text{L}$ , grande parte da dose aplicada é perdida pela drenagem do volume excedente através do ducto lacrimal. Além disso, o mecanismo de piscar e a renovação do fluido lacrimal “lavam” a formulação aplicada, fazendo com que o tempo de contato do fármaco administrado com a superfície ocular seja extremamente baixo. Estima-se que apenas cerca de 10% de uma solução convencional permaneçam na superfície ocular após 5 min da administração<sup>2</sup>. Consequentemente, apenas uma fração da dose do fármaco está disponível para a permeação, que deve ainda se difundir através de barreiras fisiológicas até o tecido-alvo.

A região de aplicação dessas preparações, a córnea, é composta por três camadas consecutivas de diferente lipofilia: epitélio, estroma e endotélio, sendo esta última camada formada por células conectadas por sistemas juncionais (*tight junctions*) que impõem dificuldades adicionais à passagem de moléculas através dela (Figura 3). A alternância de lipofilia entre essas camadas, com o epitélio lipofílico, o estroma hidrofílico e o endotélio novamente lipofílico, proporciona uma con-

dição de elevada dificuldade para a partição do fármaco entre essas estruturas. Assim, apenas moléculas moderadamente hidrofílicas ou moderadamente lipofílicas são capazes de se difundirem passivamente através dessas três camadas e atingirem o humor aquoso e tecidos mais internos. Dessa forma, apenas cerca de 1% da dose inicial de fármaco administrado chega a permear a câmara anterior a partir de um colírio convencional<sup>18-20</sup>.

**Figura 3.** Representação esquemática do fluido lacrimal pré-córnea e da estrutura da córnea



**Fonte:** Elaborada pelos autores.

As suspensões são utilizadas para aqueles fármacos insolúveis ou com solubilidade incompleta considerando a alta concentração requerida de fármaco para que a dose esteja contida em pequenos volumes da formulação. A administração na forma de suspensão chega, em alguns casos, a alterar significativamente o tempo de retenção da formulação. Por exemplo, uma instilação única da indometacina na forma de suspensão apresentou níveis 3,7 vezes mais altos de penetração na retina de coelhos em comparação com uma solução oftálmica de indometacina complexada em ciclodextrina contendo a mesma concentração do fármaco ( $p < 0,01$ ). No humor aquoso e no vítreo, os níveis de fármaco foram 4,8 vezes e 4,3 vezes maiores para a formulação em suspensão em comparação com o grupo contendo o fármaco em solução oftálmica ( $p < 0,01$ ) e isso parece estar relacionado ao maior gradiente de concentração de fármaco presente na suspensão em comparação com a solução<sup>21</sup>.

Entretanto, as suspensões nem sempre representam vantagens considerando-se outros aspectos clínicos ou farmacotécnicos. De fato, o tamanho das partículas do fármaco suspenso deve ser controlado, uma vez que partículas acima de 5  $\mu\text{m}$  a 10  $\mu\text{m}$  podem ocasionar irritação ou ainda uma sensação de desconforto como se houvesse areia nos olhos<sup>22-24</sup>.

Alternativamente, fármacos lipofílicos podem ser incorporados em pomadas lipofílicas ou emulsões, mas, nesses casos, por se tratar de formulações viscosas, a difração da luz é alterada pela formulação causando extremo desconforto de visão após sua aplicação. Por essa razão, esses tipos de formulações são apenas administradas no período noturno<sup>25</sup>.

Assim, para contornar esses inconvenientes apresentados pelas formulações mais convencionais, diversos sistemas nanoestruturados têm sido propostos como alternativa no tratamento das principais doenças oftálmicas descritas a seguir.

### 3.1 Glaucoma

Tradicionalmente, os tratamentos para o glaucoma mostram baixa adesão terapêutica devido ao elevado número de vezes em que a formulação deve ser aplicada ao longo do dia. Esse esquema posológico está relacionado a um baixo tempo de permanência do fármaco nas camadas anteriores do olho, que impacta a sua baixa permeação através da córnea<sup>26,27</sup>.

Sistemas nanoestruturados preparados com polímeros que possuem propriedades mucoadesivas têm mostrado evitar a depuração rápida do fármaco da córnea e aumentar seu tempo de permanência no local de aplicação. Um exemplo disso foi obtido com nanopartículas preparadas com um polímero catiônico (Eudragit®) contendo brimonidina. A aplicação dessas partículas demonstrou reduzir a pressão intraocular de coelhos por 72h por meio da liberação lenta do fármaco, enquanto a solução convencional controlou a pressão por apenas 12h<sup>28</sup>. Em outro

estudo, nanopartículas de quitosana modificadas com ácido hialurônico e carregadas com cloridrato de dorzolamida e maleato de timolol foram capazes de reduzir significativamente a pressão intraocular em comparação com uma solução simples dos fármacos. Observou-se ainda que a utilização de ácido hialurônico foi capaz de potencializar a mucoadesão corneal dos sistemas, aumentando a sua eficiência<sup>29</sup>.

Além de partículas preparadas a partir de matrizes poliméricas, sistemas niossomais com revestimento polimérico mucoadesivo contendo brimonidina aumentaram em quase 1,7 vez a concentração máxima de fármaco no humor aquoso (12,46 µg/mL atingidos aos 60 min.) em comparação a uma solução controle (7,2 µg/mL), sendo que as altas concentrações de fármaco alcançadas após a administração desse sistema foram mantidas por até 2 h, em estudo realizado com coelhos<sup>30</sup>.

Nanopartículas produzidas com outros polímeros biodegradáveis, tais como nanopartículas de ácido poli-L-láctico (PLA)<sup>31</sup> e poli (ácido láctico-co-ácido glicólico) (PLGA) também demonstraram bom potencial na redução da pressão intraocular. Nanopartículas de PLGA dispersas em hidrogéis com o coencapsulamento de dois fármacos, brimonidina e maleato de timolol, foram avaliadas por meio de sua administração tópica em coelhos. Essa formulação resultou em uma redução sustentada e eficaz da pressão intraocular (aproximadamente 18%) por 4 dias, mantendo-se concentrações significativamente maiores de brimonidina no humor aquoso e na córnea, bem como maleato de timolol no humor aquoso, córnea e conjuntiva por até 7 dias, em comparação aos controles<sup>32</sup>. A análise histológica da córnea e da conjuntiva tratadas com a formulação não revelou alterações morfológicas ou estruturais e mostrou ausência de citotoxicidade para as células epiteliais da córnea humana, indicando, assim, sua efetividade e segurança para o tratamento do glaucoma<sup>32</sup>.

O maleato de timolol carregado em nanopartículas impregnadas em lentes de contato foi outra estratégia já testada e que mostrou promover uma liberação continuada do fármaco por até um mês após sua

aplicação. Estudos preliminares realizados em cães da raça *beagle* já demonstraram um nível efetivo de redução da pressão intraocular com a inserção desse tipo de dispositivo<sup>33</sup>.

Os sistemas nanoparticulados já estudados, portanto, mostraram ser capazes de proporcionar uma liberação mais consistente e controlada do fármaco através da barreira corneal, gerando um aumento da duração da ação, além de manter a eficácia do tratamento sem comprometer a segurança e o conforto do paciente.

Vantagens também puderam ser observadas ainda que a administração seja realizada de maneira invasiva. A administração de uma única injeção subconjuntival de nanolipossomas para a liberação de latanoprost, em um estudo piloto com 6 pacientes, mostrou segurança e eficácia em indivíduos com diagnóstico de glaucoma pela redução na pressão intraocular clínica de, aproximadamente, 20% nos pacientes tratados com os nanolipossomas ao longo de 3 meses após a sua injeção<sup>34</sup>.

### 3.2 Inflamações oculares

O tratamento de inflamações oculares baseia-se principalmente no uso tópico de fármacos anti-inflamatórios não esteroidais e de corticosteroides. O desafio nesse tipo de tratamento também é garantir que esses fármacos atinjam as estruturas afetadas em concentrações terapêuticas e permaneçam no local por um período suficiente para garantir a ocorrência de seu efeito farmacológico<sup>35</sup>.

Um estudo *in vivo* utilizando exame histopatológico revelou que os olhos de coelhos tratados com nanoemulsão de indometacina resultaram em uma cicatrização maior dos processos inflamatórios em comparação com outras nanopartículas<sup>36</sup>. Outro estudo *in vivo* com nanoemulsões do tipo óleo-em-água (tamanho médio de gotículas igual a 104,4 nm) incorporando o difluprednato promoveu um aumento de 5,7 vezes de seu metabólito ativo no humor aquoso após uma hora da instilação comparado a uma suspensão oftálmica do mesmo fármaco<sup>37</sup>.

Esse aumento é atribuído a um efeito de promoção de permeação corneal que os sistemas nanoemulsionados desempenham, devido, principalmente, à utilização de tensoativos não iônicos que podem levar à abertura das *tight junctions* nas células epiteliais, aumentando o transporte transcorneal de fármacos nela incorporados. Além disso, a incorporação de um fármaco extremamente lipofílico é feita em uma formulação aquosa e translúcida, que não causa nenhum tipo de desconforto ao paciente, seja de turvação de visão, seja de sensação arenosa que uma suspensão aquosa poderia ocasionar, uma vez que o fármaco se encontra dissolvido na nanogotícula oleosa. Com base no estudo citado acima, em 2008, o FDA aprovou uma nanoemulsão chamada Durezol (Alcon Laboratories, Fort Worth, TX, EUA) contendo difluprednato para o tratamento da inflamação ocular<sup>38</sup>.

Os processos inflamatórios normalmente acometem os olhos na região do trato uveal, que é composto por: íris, corpo ciliar e coróide, e esse tipo de inflamação é denominada uveíte<sup>39</sup>. A uveíte induzida por endotoxinas em olhos de coelhos foi tratada com nanosuspensões preparadas com Eudragit RS100 contendo piroxicam. Os exames *in vivo* revelaram que a inflamação foi inibida pelo fármaco nanoencapsulado de forma significativa ( $p < 0,05$ ) no número de leucócitos no humor aquoso por até 12 h ou mais em comparação com os olhos de coelhos não tratados<sup>40</sup>. A diminuição de quatro fatores inflamatórios após a administração de nanopartículas de PLGA contendo acetonida de triancinolona foi significativamente diferente de outras opções de tratamento com o mesmo fármaco<sup>41</sup>.

Nanopartículas poliméricas positivas (potencial zeta na faixa de +40 mV a +60mV) de ibuprofeno preparadas com Eudragit RS100<sup>®</sup> demonstraram garantir níveis do fármaco significativamente maiores ( $p < 0,01$ ) no humor aquoso de coelhos em comparação com o grupo tratado com a solução simples de ibuprofeno<sup>42</sup>. Nesse caso, assim como foi discutido no item anterior, o efeito mucoadesivo desse tipo de nanoestrutura garante um maior tempo de retenção em contato com a córnea, que assegura uma maior taxa de permeação do fármaco através dessa

membrana complexa. Outros sistemas poliméricos nanoparticulados contendo anti-inflamatórios também já demonstraram bom desempenho em termos de permeação corneal, como nanoesferas de PLGA PEGuiladas carregadas com dexibuprofeno (com aproximadamente 200 nm)<sup>43</sup> e suspensões de nanopartículas poliméricas preparadas a partir de PLGA e PLGL [poli (lactídeo-co-glicolídeo-leucina)] carregados com diclofenaco sódico<sup>44</sup>. Cabe lembrar que diferentemente das suspensões de fármacos tradicionais, as dispersões nanoparticuladas não causam efeito de irritação ou desconforto ocular devido às suas propriedades coloidais.

Lipossomas contendo diclofenaco também foram capazes de apresentar uma concentração local duas vezes maior na retinacoroide nos olhos de coelhos em comparação com a solução de diclofenaco<sup>45</sup>. Adicionalmente, nanolipossomas contendo acetato de prednisolona apresentaram um efeito anti-inflamatório maior e mais duradouro em comparação com o fármaco não nanoencapsulado em ratos<sup>46</sup>, assim como etoniossomas, que são derivados lipossomais contendo etanol em sua composição, que apresentaram uma biodisponibilidade ocular relativa estimada de 1,54 e 1,75 vez maior de prednisolona do que para a suspensão e solução colírio, respectivamente<sup>47</sup>.

Os carreadores lipídicos nanoestruturados, além de efeito de promoção da penetração corneal, também demonstraram controlar de maneira marcante a liberação de ibuprofeno, levando a um maior tempo de residência no humor aquoso do que o tratamento convencional<sup>48</sup>. O revestimento desse tipo de nanossistema lipídico com oligossacarídeos de quitosana conferiu uma carga positiva a essas partículas lipídicas (potencial zeta igual a +20,7 mV). Esse potencial positivo levou à bioadesão do sistema nos tecidos oculares, demonstrado pela técnica de cintilografia, revelando um retardamento da sua depuração além de um aumento da área sob a curva de 7,7 vezes e um aumento de 2,4 vezes em comparação com o fármaco de referência quando administrados em olhos de coelhos<sup>49</sup>.

Por fim, sistemas micelares carregados com cetorolaco foram aplicados a um modelo de inflamação ocular induzida por citocinas inflamatórias em coelhos e proporcionaram um aumento de duas vezes da biodisponibilidade ocular sem danos na córnea, em comparação com uma suspensão aquosa contendo a mesma quantidade de fármaco<sup>50</sup>.

### 3.3 Infecções fúngicas

A abordagem farmacológica do manejo de infecções fúngicas envolve a necessidade de formulações contendo agentes antifúngicos muito potentes e que apresentem maior atividade, menor duração do tratamento e supressão da ocorrência de efeitos adversos<sup>51</sup>.

Independentemente da via de administração, a maioria dos agentes antifúngicos disponíveis não possui as propriedades físico-químicas necessárias para ser absorvida e atingir os tecidos-alvo da infecção<sup>20,52</sup>. Assim, lentes de contato à base de hidrogel produzidas com quitosana, nanopartículas de prata e óxido de grafeno contendo voriconazol, um potente agente antifúngico, controlaram a liberação do fármaco por 120h com uma primeira fase correspondendo a uma liberação inicial de rajada nas primeiras 3h devido à rápida difusão da mistura do fármaco com a matriz. Adicionalmente, o valor da concentração inibitória mínima desse sistema foi duas vezes maior para *Fusarium solani* e *Aspergillus fumigatus* em relação ao voriconazol isoladamente<sup>53</sup>.

Estratégias envolvendo a obtenção de sistemas nanoestruturados mucoadesivos também têm sido pesquisadas com o intuito de aumentar a biodisponibilidade de agentes antifúngicos, como a preparação de um gel mucoadesivo a partir de nanoemulsões carregando cloridrato de terbinafina que apresentaram resultados *in vivo* superiores aos de formulações controles<sup>54</sup>. Carreadores lipídicos nanoestruturados com carga residual positiva (+27,1 mV) administrados em olhos de coelhos apresentaram uma área sob a curva cerca de 4 vezes maior em comparação com os colírios de anfotericina B e tempo de permanência mais longo no humor aquoso<sup>55</sup>. Outro carreador lipídico nanoestruturado catiônico encapsulado voriconazol também proporcionou a penetração

de uma alta concentração de fármaco na córnea de suínos de mais de 12 mg/cm<sup>2</sup> após 30 min de tratamento<sup>56</sup>. Nanopartículas poliméricas de lecitina e quitosana carregadas com anfotericina B (200 nm) também exibiram propriedades mucoadesivas pronunciadas *in vivo* em olhos de coelhos albinos por um tempo de residência precorneal 3,36 vezes maior e uma biodisponibilidade 2,04 vezes maior que formulações comercializadas<sup>1</sup>.

Os lipossomas também ocasionaram aumento da eficácia terapêutica de agentes antifúngicos devido a um efeito promotor que essas nanoestruturas vesiculares desempenham quando aplicadas topicamente na córnea. Um desses sistemas encapsulando fluconazol apresentou maior eficácia (86,4% de melhora) em comparação com a solução tópica do mesmo fármaco (apenas 50% de melhora) em olhos de coelhos ( $p = 0,015$ )<sup>57</sup>. Outro sistema lipossomal contendo voriconazol mostrou-se não irritante após o teste *in vitro* HET-CAM e foi capaz de fornecer 47,85 g/cm<sup>2</sup>  $\pm$  5,72 g/cm<sup>2</sup> do fármaco para a córnea de suínos em apenas 30 min de teste *in vitro* de permeação corneal<sup>58</sup>.

O tipo de infecção fúngica de maior recorrência na clínica é a ceratite fúngica, que tem como sítio de infecção a córnea. O tratamento da ceratite é um desafio, pois relaciona tanto a infecção quanto a inflamação que precisam ser resolvidas. Nesse sentido, a expressão de receptores *Toll-Like* (TLR4) nas células epiteliais da córnea aumenta em resposta à infecção. Anticorpos anti-TLR4 foram conjugados na superfície de nanopartículas de gelatina encapsuladas com cetoconazol. O anticorpo anti-TLR4 não apenas facilita a ligação de nanopartículas à córnea, mas também aumenta seu tempo de residência por até 8h em comparação com nanopartículas não revestidas, além de reduzir os níveis de citocinas inflamatórias resultando em uma resolução da infecção nos olhos de ratos infectados por *Aspergillus flavus*<sup>59</sup>.

### 3.4 Infecções virais

Infecções virais nos olhos podem causar sensação de desconforto e até visão embaçada, e o tratamento tem sido realizado com soluções de aciclovir e ganciclovir. As principais abordagens tecnológicas testadas até aqui foram o desenvolvimento de nanopartículas poliméricas mucoadesivas e a incorporação de nanopartículas poliméricas não invasivas a géis não poliméricos.

No primeiro caso, nanopartículas de quitosana incorporando o aciclovir mostraram ser mucoadesivas e, além disso, desempenharam um perfil de liberação com rápido disparo inicial do fármaco, liberando 52,46% em 12h, seguido por uma liberação sustentada do fármaco por um período de 24h<sup>60</sup>.

Na segunda situação, nanopartículas de PLGA contendo ganciclovir foram formuladas e dispersas em gel polimérico termossensível para o tratamento da ceratite ocasionada pelo vírus herpes simplex tipo 1. Os sistemas nanoestruturados em géis proporcionaram uma liberação *in vitro* contínua do fármaco, sem um efeito de explosão de liberação inicial, e um controle de liberação por 30 dias em comparação aos nanossistemas não incorporados ao gel que liberaram todo o seu conteúdo em menos de 20 dias<sup>61</sup>. Esse sistema foi então administrado via instilação tópica em olhos de coelho e apresentaram disponibilidade do fármaco 6 vezes maior no humor aquoso relativo a uma solução de ganciclovir<sup>62</sup>.

### 3.5 Infecções parasitárias

As infecções oculares também podem ser provocadas por parasitas das diversas espécies causando sintomas catastróficos que variam de desfocagem de visão até a cegueira se não houver rápida intervenção. A ceratite parasitária é um exemplo de doença ocular parasitária acometida por *Acanthamoeba sp.* Nanopartículas de ouro contendo clorexidina mostraram efeitos inibitórios no crescimento dessa espécie de ameba ( $p = 0,05$ ). Em contraste, as amebas tratadas apenas com clorexidina não exibiram efeitos inibidores do crescimento<sup>63</sup>. Os

dendrímeros são macromoléculas poliméricas repetidamente ramificadas com um amplo espectro de aplicações, principalmente por suas propriedades antimicrobianas. Alguns dendrímeros testados foram eficazes contra a forma trofozoito e dois dendrímeros apresentaram algum efeito contra cistos da *Acanthamoeba*<sup>64</sup>.

As nanopartículas podem, ainda, serem utilizadas para o diagnóstico de infecções parasitárias. Um kit de ensaio imunocromatográfico com nanopartículas de sílica fluorescente ligadas a anticorpos anti-*Acanthamoeba* foi desenvolvido para diagnóstico de ceratite por *Acanthamoeba* e foi capaz de detectar organismos em concentrações baixas (5 trofozoitos ou 40 cistos por amostra), além de ser, aproximadamente, 20 vezes mais sensível que o kit de ensaio imunocromatográfico convencional com marcadores de látex<sup>65</sup>.

### 3.6 Infecções bacterianas

As infecções no olho também podem ser de origem bacteriana e os tratamentos normalmente são por administração tópica, intraocular ou subconjuntival de medicamentos contendo fármacos dos grupos das tetraciclínas, fluoroquinolonas, aminoglicosídeos e penicilinas.

O ciprofloxacino, por exemplo, é um antibiótico de largo espectro, muito utilizado em infecções oculares do segmento anterior. Enquanto soluções convencionais mantêm níveis significativos do fármaco na córnea por apenas 3h, nanopartículas lipídicas sólidas demonstram sustentar a liberação de ciprofloxacino em níveis efetivos para o tratamento de endoftalmites por um período de aproximadamente 12h<sup>66</sup>.

A melhora da estabilidade de formulações antibacterianas é outra vantagem conseguida com o uso da nanotecnologia para o preparo de medicamentos oculares, uma vez que a maioria dessas moléculas apresenta certa labilidade. Nesse sentido, nano e microemulsões incorporando moxifloxacina<sup>67</sup>, cloranfenicol<sup>68</sup>, gatifloxacino<sup>69</sup>, dexametasona associada à polimixina B<sup>70</sup> e ofloxacina<sup>71</sup> mostraram estabilidade bastante superior aos seus medicamentos convencionais na forma de solução ou suspensão.

Vários sistemas contendo nanopartículas poliméricas têm demonstrado aumentar o tempo de residência ocular de fármacos antibióticos. Nanopartículas de PLGA contendo esparfloxacina mostraram boa retenção em olhos de coelho por toda a área pré-córnea em comparação com a formulação comercializada. Além disso, a formulação comercializada eliminou muito rapidamente o fármaco da córnea e alcançou a circulação sistêmica através do sistema de drenagem nasolacrimal, após 6h de administração ocular, enquanto a nanosuspensão desenvolvida diminuiu muito lentamente ( $p < 0,05$ ) permanecendo na superfície da córnea nesse mesmo tempo<sup>72</sup>. De maneira semelhante, enquanto a formulação comercial do levofloxacino foi removida rapidamente da região da córnea e atingiu a circulação sistêmica por meio de drenagem nasolacrimal logo após a sua instilação, nanopartículas de PLGA contendo o mesmo fármaco ficaram tempo em contato da superfície da córnea e não foram observados sinais do fármaco nem nos rins nem na bexiga dos animais após 5h do tratamento<sup>73</sup>.

Em termos de promoção da permeação de antibióticos, lipossomas contendo ciprofloxacino estenderam permeação corneal do fármaco em, aproximadamente, 3 vezes após 6h da aplicação comparado à solução aquosa do fármaco<sup>74</sup>, assim como nanopartículas lipídicas sólidas carreando gatifloxacino promoveram um aumento 3,37 vezes na biodisponibilidade relativa e tempo de meia vida 2,34 vezes maior em comparação com o colírio de gatifloxacino<sup>75</sup>. Estudos *in vivo* em coelhos também mostraram que carreadores lipídicos nanoestruturados contendo ofloxacina aumentaram o tempo de retenção pré-ocular em quase seis vezes em comparação à formulação comercial contendo o mesmo fármaco<sup>76</sup>.

Os tratamentos utilizando sistemas nanoestruturados também podem ocorrer de forma profilática para cirurgias oftálmicas. Por exemplo, a fim de prevenir a endoftalmite durante a cirurgia de catarata, micropartículas de PLGA mostraram um perfil *in vitro* de liberação sustentada de, aproximadamente 40% de rifampicina por 5 dias, e efeito bactericida contra *Staphylococcus epidermidis*, envolvido, principalmente, na

endofthalmitis, com uma eficiência de quase 99% comparado à rifampicina livre, que apresentou apenas efeito bacteriostático com 56% a 58% em 30h de experimento<sup>77</sup>.

### 3.7 Olho seco

O olho seco é uma desordem multifatorial das lágrimas e da superfície. Atualmente, a ciclosporina A tópica é um dos tratamentos farmacológicos recomendado para sintomas severos de olho seco. Em 2002, a FDA aprovou a utilização de uma nanoemulsão oftálmica (Restasis<sup>®</sup>, Allergan Inc., Irvine, CA, EUA) que mostrou um aumento na produção natural de lágrimas. Entretanto, as formulações de gotas oculares são administradas com frequência (duas vezes ao dia para Restasis<sup>®</sup>, mas até quatro vezes para muitas formulações tópicas) em altas doses, resultando em aumento dos efeitos colaterais como ardor e sensação de corpo estranho no olho<sup>38,78</sup>.

Como já foi discutido anteriormente, essas formulações tópicas requerem administração frequente devido à eliminação rápida da superfície ocular. Em vista disso, nanopartículas com propriedades mucoadesivas produzidas com poli (D, L-lactídeo) e dextran incorporando ciclosporina A controlaram a liberação do fármaco por até 5 dias em uma dose única. Os testes *in vivo* em camundongos demonstraram uma redução dos infiltrados inflamatórios, e a superfície ocular foi completamente recuperada com uma única dose por semana e concentração menor do fármaco comparado ao controle comercial (Restasis<sup>®</sup>)<sup>79</sup>.

A ciclosporina A também foi incorporada em uma nanossuspensão. Ao entrar em contato com o fluido lacrimal, a formulação precipita e cria sistemas nanoparticulados que entram na córnea e liberam o fármaco por dissolução. Após administração em dose única aos olhos de suínos, foi detectada uma quantidade, aproximadamente, 6 vezes maior de ciclosporina A no tecido corneano em comparação com a formulação comercial Restasis<sup>®</sup><sup>80</sup>.

Lipossomas contendo ciclosporina A também foram comparados em relação à formulação comercial Restasis® para a síndrome do olho seco induzida em coelhos. A formação de lágrimas nos coelhos induzidos por olho seco foi avaliada usando o teste lacrimal. Após o tratamento, o valor do teste lacrimal melhorou significativamente nos grupos tratados com lipossomas contendo ciclosporina A comparado ao controle comercial ( $p = 0,005$ )<sup>81</sup>.

Nanopartículas de PLGA carregadas positivamente por Eudragit RL100 contendo ciclosporina A também foram capazes de modular a liberação do fármaco em 69,83% a 91,92% em 24h nos tecidos oculares. Dessa forma, o sistema pôde interagir com a superfície do olho, garantindo o contato ideal entre a formulação e a mucosa<sup>82</sup>.

*Nanowafers* carregados com dexametasona foram avaliados *in vivo* em modelo experimental utilizando ratos. Os animais tratados uma vez ao dia com *nanowafers* foram capazes de restaurar a superfície ocular saudável e a função de barreira da córnea comparado ao colírio dexametasona administrado duas vezes ao dia. Além disso, ocorreu diminuição expressiva de citocinas inflamatórias características do olho seco<sup>83</sup>.

Uma nanoformulação comercializada, Tears again® (Optima Pharmaceutical GmbH, Alemanha), é um lipossoma contendo fosfolipídios formulados como um spray usado para síndrome de olho seco. Essa formulação de pulverização lipossômica mostrou uma liberação melhorada em relação a outras formulações convencionais<sup>84</sup>.

A literatura reporta ainda vários estudos que estão sendo desenvolvidos para o tratamento do olho seco, entretanto, poucos estudos analisam os nanossistemas em ensaios clínicos. Um estudo (ClinicalTrials.gov NCT02420834) conduzido na Inglaterra pela Universidade de Aston está avaliando, por meio de um ensaio randomizado intervencionista, a eficácia de lágrimas artificiais comparado a um spray lipossômico. Um outro estudo randomizado, simples-cego (ClinicalTrials.gov

NCT02908282), está sendo conduzido atualmente para avaliar a eficácia de uma microemulsão feita de ácidos graxos poliinsaturados e polímeros hidratantes (REMOGEN® OMEGA) para o tratamento do olho seco.

---

## 4. Tratamentos de doenças que afetam a câmara posterior ocular utilizando-se sistemas nanoestruturados

Como foi mencionado anteriormente nas seções introdutórias, barreiras anatômicas e fisiológicas impedem que os fármacos atinjam o segmento posterior do olho, principalmente na coroide e na retina. Após a administração tópica, por exemplo, uma fração maior do fármaco é perdida por lacrimação, diluição da lágrima, drenagem nasolacrimal e *turnover* lacrimal. Essas perdas pré-corneais resultam em biodisponibilidade ocular muito baixa. Por outro lado, as junções estreitas da barreira hematoretiniana restringem a entrada dos fármacos quando administrados sistemicamente na retina<sup>85</sup>. Assim, altas concentrações dos fármacos, administração frequente e efeitos colaterais importantes implicam uma grande dificuldade no tratamento de doenças do segmento posterior, que acaba sendo realizado de maneira invasiva<sup>86,87</sup>.

Dessa forma, o tratamento de doenças do segmento posterior ainda permanece uma tarefa muito desafiadora para o desenvolvimento de formulações. Ainda assim, os sistemas nanoestruturados podem oferecer vantagens terapêuticas no tratamento das principais doenças que acometem a câmara posterior do olho, conforme será apresentado a seguir.

### 4.1 Inflamações e doenças infecciosas da câmara posterior

A utilização de lipossomas, dendrímeros ou nanomicelas tem mostrado certo potencial para promover o transporte transcorneal de agentes

anti-inflamatórios quando aplicados topicamente. Lipossomas de 174 nm de diâmetro, por exemplo, demonstraram eficiência na liberação 1,8 vez maior de diclofenaco à retina e coróide de coelhos em comparação com a solução do mesmo fármaco<sup>45</sup>. A complexação de dexametasona a dendrímeros de poliamidoamina também mostrou fazer com que o corticosteroide atingisse a retina de coelhos em concentrações de aproximadamente 2,2 vezes maiores em comparação com a suspensão de dexametasona, ambos aplicados topicamente<sup>88</sup>. Esses resultados especificamente seriam uma alternativa promissora para o tratamento da retinopatia diabética, uma vez que a aplicação que é feita atualmente para tratamento dessa condição é invasiva e traz diversos efeitos colaterais ao paciente. Nanomicelas de dexametasona também apresentaram resultados animadores quando da aplicação tópica em olhos de coelhos, uma vez que promoveram o acúmulo de altas concentrações do fármaco ( $67,32 \text{ ng/g} \pm 26,49 \text{ ng/g}$ ) na retina-coroide<sup>89</sup>. Esse tipo de sistema de liberação também demonstrou promover a liberação de altas quantidades de rapamicina na retina-coroide ( $362,35 \text{ ng/g} \pm 56,17 \text{ ng/g}$  de tecido) do animal<sup>90</sup>.

Apesar de resultados promissores em ensaios *in vitro* e *in vivo*, um dos poucos ensaios clínicos registrados até o momento para o tratamento tópico de doenças inflamatórias oculares do segmento posterior está em estágio de fases 2 e 3 e trata da investigação de nanopartículas de ciclodextrina contendo dexametasona para o tratamento de edema macular diabético (Identificador ClinicalTrials.gov NCT01523314).

Além da aplicação tópica, outra abordagem seria a utilização de sistemas nanoestruturados para liberação prolongada de anti-inflamatórios após injeções intravítreas. Nesse sentido, um estudo *in vivo* demonstrou que lipossomas encapsulando tacrolimus permaneceram nos fluidos oculares por 14 dias após uma única injeção intravítrea, e durante esse período foram capazes de reduzir a inflamação intraocular<sup>91</sup>.

## 4.2 Degeneração macular

A degeneração macular relacionada à idade (DMRI) representa a principal causa de perda visual irreversível em idosos<sup>92,93</sup>. A perda de visão mais grave da DMRI está relacionada à neovascularização da coroide (NVC), que é causada por um complexo processo fisiopatológico envolvendo o fator de crescimento endotelial vascular da citocina proangiogênica (VEGF)<sup>94</sup>. Dessa forma, os tratamentos atuais baseiam-se em tratamentos anti-VEGF.

Os tratamentos da degeneração macular demonstram eficácia em retardar o progresso da doença e melhorar a visão, porém requerem múltiplas injeções intravítreas, que causam reações adversas graves, como endoftalmite, descolamento de retina e reações no local da injeção. A estratégia tem sido reduzir o número de injeções prolongando a liberação dos fármacos incorporados em sistemas nanoestruturados.

Diante disso, nanopartículas de polietilenoglicol-b-policaprolactona carregadas com acetato de triancinolona e funcionalizadas com folato (130 nm) apresentaram uma liberação sustentada do fármaco por até 4 semanas em pH 5,5 e 8 semanas em pH 7,4. Além disso, essas nanopartículas foram internalizadas em linha de células do epitélio pigmentar da retina através de endocitose mediada por receptores, e a absorção celular foi significativamente maior comparado às partículas sem modificação de folato. Dessa forma, a captação aumentada e a liberação controlada do fármaco resultaram em expressão gênica antiangiogênica prolongada de células do epitélio pigmentar da retina<sup>95</sup>.

Nanopartículas de poli (orto-éster) carregadas com celecoxibe, um inibidor da ciclooxigenase-2, com uma distribuição de tamanho de 150 nm apresentaram uma liberação prolongada do fármaco promovendo um maior contato do fármaco no olho e, conseqüentemente, os seus efeitos anti-inflamatórios, antiproliferativos e anti-VEGF na retina<sup>96</sup>.

Visando ainda à diminuição dos efeitos adversos ocasionados pelos tratamentos atuais, recentemente, nanopartículas de PLGA foram desenvolvidas como um sistema de liberação de um gene, Flt23k, para inibir a sinalização de VEGF em camundongos. Flt23k é capaz de inibir a expressão de VEGF induzida por hipóxia tanto *in vitro* quanto em modelo de camundongo de neovascularização corneal. Semelhantemente, não ocorrem alterações hematológicas e inflamatórias óbvias ou diminuição da função visual<sup>97</sup>. Esse mesmo sistema polimérico nanoestruturado foi utilizado para o encapsulamento de acetato de triancinolona incorporada em gel e demonstrou uma fácil aplicação como uma solução na transição para a fase de gel com base na temperatura biológica do olho. Além disso, o sistema não foi citotóxico para uma linhagem de células da retina e reduziu significativamente a expressão de VEGF em  $43,5\% \pm 3,9\%$  em comparação com uma redução de  $1,53\% \pm 11,1\%$  promovida pela triancinolona não encapsulada<sup>98</sup>.

Alguns sistemas nanoestruturados mostraram-se capazes de direcionar os ativos especificamente para a retina, como é o caso de nanopartículas superparamagnéticas produzidas com óxido de ferro. Essas nanopartículas puderam ser direcionadas para células-tronco mesenquimais na retina, usando um ímã orbital, além de manter uma segurança de aplicação local por meio de uma liberação controlada do ativo<sup>99</sup>.

A composição dos sistemas nanoestruturados, em geral, pode contribuir também para os processos terapêuticos da retina. Como exemplo, as nanopartículas de ouro demonstraram ter propriedades antiangiogênicas intrínsecas, e, dessa forma, a injeção intravítrea desse tipo de nanopartículas sem fármacos inibiu a neovascularização da retina em um modelo de ratos<sup>100,101</sup>.

Como mencionado anteriormente, tratamentos com injeções intravítreas anti-VEGF podem causar atrofia geográfica, infecção e fibrose retiniana. Visando à melhora desses inconvenientes, lipossomas alteram o comportamento biofarmacêutico dos fármacos na liberação ocular<sup>57,102</sup>. Com isso, lipossomas com carga negativa encapsulando

ranibizumab apresentaram uma liberação sustentada e uma duração de liberação mais longa de 21 dias em comparação com outros lipossomas desenvolvidos. Nesse sentido, os lipossomas são nanocarreadores vesiculares não tóxicos e biocompatíveis, que podem ser utilizados para encapsular agentes terapêuticos para proporcionar liberação sustentada, além de proporcionarem um perfil maior de penetração alcançando um efeito de depósito do fármaco<sup>103</sup>. Outro estudo mostrou que lipossomas contendo bevacizumab foram retidos no humor vítreo em uma concentração cinco vezes superior à do fármaco livre ao longo de 42 dias, demonstrando que os sistemas lipossomais podem aumentar o tempo de residência de fármacos biológicos anti-VEGF após administração intravítrea<sup>104</sup>. Além disso, esses sistemas apresentam uma baixa toxicidade, tornando seguros e eficazes para o tratamento da degeneração macular<sup>105</sup>.

Atualmente, uma formulação lipossômica contendo Verteporfin, Visudyne® (QLT Ophthalmics, Inc., Menlo Park, CA, Estados Unidos) já foi aprovada para a terapia fotodinâmica para degeneração macular relacionada à idade e encontra-se no mercado<sup>84</sup>.

---

## 5. Desafios

Em geral, a nanotecnologia traz novas e promissoras abordagens para o tratamento de doenças oftálmicas. Vários sistemas nanoestruturados têm demonstrado potencial na liberação ocular de fármacos, de modo a possibilitar terapias não invasivas ou pelo menos minimamente invasivas para doenças oculares de diferentes graus de complexidade. Entretanto, vários desafios ainda precisam ser enfrentados para aprimoramento desses inconvenientes. Por exemplo, ainda existem inúmeros estudos que se limitam ao nível *in vitro* e não demonstram a viabilidade dos sistemas nanoestruturados em situações *in vivo*. Além disso, um número ainda mais reduzido de estudos clínicos utilizando-se das nanoformulações desenvolvidas tem sido reportado, o que deve ainda prolongar a espera da sociedade por alternativas nanotecnológicas seguras e eficazes para o tratamento de doenças oculares.

---

## 6. Conclusão

A nanotecnologia se apresenta como uma alternativa inovadora para os inconvenientes ocasionados pelos tratamentos oftálmicos atuais. Muitas doenças oculares são crônicas e recorrentes e exigem um longo prazo de tratamento. Assim, a incorporação dos fármacos em sistemas nanoestruturados viabiliza os potentes efeitos dos fármacos por uma diminuição dos efeitos adversos e tóxicos, além de resistir aos aspectos fisiológicos presentes no olho, e assim aumenta o tempo de residência do fármaco no local de ação. Entretanto, pesquisas intensas são necessárias para que esses nanossistemas sejam avaliados clinicamente para chegarem ao mercado.

---

## 7. Referências

1. CHHONKER, Y. S. et al. Amphotericin-B entrapped lecithin / chitosan nanoparticles for prolonged ocular application. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 72, p. 1451–1458, 2014.
2. GRATIERI, T. et al. Enhancing and sustaining the topical ocular delivery of fluconazole using chitosan solution and poloxamer/chitosan in situ forming gel. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 79, p. 320–327, 2011.
3. NAIR, A. et al. Nanotechnology in the treatment and detection of intraocular cancers. **J Biomed Nanotechnol.**, v. 4, n. 4, p. 410–418, 2010.
4. OCCHIUTTO, M. L. et al. Breakdown of the Blood-Ocular Barrier as a Strategy for the Systemic Use of Nanosystems. **Pharmaceutics**, v. 4, p. 252–275, 2012.
5. MAINARDES, R. M. et al. Colloidal Carriers for Ophthalmic Drug Delivery. **Current Drug Targets**, v. 6, p. 363–371, 2005.
6. SAHOO, S. K.; DILNAWAZ, F.; KRISHNAKUMAR, S. Nanotechnology in ocular drug delivery. **Drug Discovery Today**, v. 13, n. 3–4, 2008.

7. CHANDASANA, H. et al. Corneal targeted nanoparticles for sustained natamycin delivery and their PK / PD indices: An approach to reduce dose and dosing frequency. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 477, n. 1–2, p. 317–325, 2014.
8. PAN, Q. et al. Corticosteroid-loaded biodegradable nanoparticles for prevention of corneal allograft rejection in rats. **Journal of Controlled Release**, 2015.
9. ETHIER, C. R.; JOHNSON, M.; RUBERTI, J. Ocular biomechanics and biotransport. **Annu. Rev. Biomed. Eng.**, v. 6, p. 249–273, 2004.
10. LUDWIG, A. The use of mucoadhesive polymers in ocular drug delivery. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 57, p. 1595–1639, 2005.
11. BOULTON, M.; ALBON, J. Stem cells in the eye. **The International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, v. 36, p. 643–657, 2004.
12. PATEL, A. et al. Ocular drug delivery systems: An overview. **World J Pharmacol**, v. 2, n. 2, p. 47–64, 2015.
13. WENG, Y. et al. Nanotechnology-based strategies for treatment of ocular disease. **Acta Pharmaceutica Sinica B**, v. 7, n. 3, p. 281–291, 2017.
14. GOEL, M. et al. Aqueous Humor Dynamics: A Review. **The Open Ophthalmology Journal**, v. 4, p. 52–59, 2010.
15. SMERDON, D. Anatomy of the eye and orbit. **Current Anaesthesia & Critical Care**, v. 11, p. 286–292, 2000.
16. BODDU, S. H.; GUNDA, S.; & R. E.; MITRA, A. K. Ocular microdialysis: a continuous sampling technique to study pharmacokinetics and pharmacodynamics in the eye. **Bioanalysis**, v. 2, n. 3, p. 487–507, 2010.
17. HUGHES, P. M. et al. Topical and systemic drug delivery to the posterior segments. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 57, n. 2005, p. 2010–2032, 2015.
18. KAUR, I. P. et al. Vesicular systems in ocular drug delivery: an overview. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 269, p. 1–14, 2004.

19. GRATIERI, T. et al. Current efforts and the potential of nanomedicine in treating fungal keratitis. **Expert Rev. Ophthalmol.**, v. 5, n. 3, p. 365–384, 2010.
20. EGHARARI, A. O.; RIAZUDDIN, S. A.; GOTTSCH, J. D. **Overview of the Cornea: Structure, Function, and Development**. 1st ed. Elsevier Inc., 2015.
21. BUCOLO, C. et al. Ocular Pharmacokinetics Profile of Different Indomethacin Topical Formulations. **Journal of ocular pharmacology and therapeutics**, v. X, n. X, 2011.
22. CHIANG, C.; TUNG, S.; LU, D.; YEH, M. In Vitro and In Vivo Evaluation of an Ocular Delivery System of 5-Fluorouracil Microspheres. **JOURNAL OF OCULAR PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS**, v. 17, n. 6, p. 545–553, 2001.
23. CHOY, Y. BIN; PARK, J.; PRAUSNITZ, M. R. Mucoadhesive Microparticles Engineered for Ophthalmic Drug Delivery. **J Phys Chem Solids.**, v. 69, n. 5–6, p. 1533–1536, 2010.
24. KAUR, A. et al. Mucoadhesive vaginal drug delivery system: an overview. , v. 6, n. 7, 2016.
25. BARANOWSKI, P. B.; GAJDA, M.; PLUTA, J. Ophthalmic Drug Dosage Forms: Characterisation and Research Methods. **Hindawi Publishing Corporation**, v. 2014, 2014.
26. GUPTA, R. et al. Evaluating Eye Drop Instillation Technique. **J Glaucoma**, v. 21, n. 3, p. 189–192, 2012.
27. STONE, J. L. et al. An Objective Evaluation of Eyedrop Instillation in Patients With Glaucoma. **ARCH OPHTHALMOL**, v. 127, n. 6, p. 732–736, 2017.
28. BHAGAV, P.; UPADHYAY, H.; CHANDRAN, S. Brimonidine Tartrate – Eudragit Long-Acting Nanoparticles: Formulation, Optimization, In Vitro and In Vivo Evaluation. **AAPS PharmSciTech**, v. 12, n. 4, 2011.
29. WADHWA, S. et al. Hyaluronic acid modified chitosan nanoparticles for effective management of glaucoma: development, characterization, and evaluation. **Journal of Drug Targeting**, v. 18, p. 292–302, 2010.

30. KAUR, I. P.; AGGARWAL, D.; SINGH, H. Improved ocular absorption kinetics of timolol maleate loaded into a bioadhesive niosomal delivery system. **Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol**, v. 248, p. 1467–1472, 2010.
31. BERTRAM, J. P. et al. Sustained delivery of timolol maleate from poly(lactic-co-glycolic acid)/poly(lactacid) microspheres for over 3 months. **Journal of Microencapsulation**, v. 26, n. 1, p. 18–26, 2009.
32. YANG, H. et al. Hybrid Dendrimer Hydrogel/PLGA Nanoparticle Platform Sustains Drug Delivery for One Week and Anti- glaucoma Effects for Four Days Following One-Time Topical Administration. **acsnano**, , n. 9, p. 7595–7606, 2012.
33. JUNG, H. et al. Glaucoma therapy by extended release of timolol from nanoparticle loaded silicone-hydrogel contact lenses. **Journal of Controlled Release**, v. 165, n. 1, p. 82–89, 2013..
34. WONG, T. et al. Nanomedicine for glaucoma: sustained release latanoprost offers a new therapeutic option with substantial benefits over eyedrops. **Drug Deliv Transl Res.**, v. 4, n. 4, p. 303–309, 2014.
35. LEE, M. Y. et al. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in the Treatment of Retinal Diseases. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 505, p. 262–270, 2016.
36. BADAWI, A. A. et al. Chitosan Based Nanocarriers for Indomethacin Ocular Delivery. **Arch Pharm Res**, v. 31, n. 8, p. 1040–1049, 2008.
37. YAMAGUCHI, M. et al. Formulation of an ophthalmic lipid emulsion containing an anti-inflammatory steroidal drug , difluprednate. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 301, p. 121–128, 2005.
38. CHAURASIA, S. S. et al. Functional Biomaterials Nanomedicine Approaches for Corneal Diseases. **J. Funct. Biomater.**, v. 6, p. 277–298, 2015.
39. LEE, R. W. et al. Autoimmune and autoinflammatory mechanisms in uveitis. **Semin Immunopathol**, 2014.
40. ADIBKIA, K. et al. Piroxicam nanoparticles for ocular delivery: Physicochemical characterization and implementation in endotoxin-induced uveitis. **Journal of Drug Targeting**, v. 15, n. July, p. 407–416, 2007.

41. SABZEVARI, A. et al. Polymeric triamcinolone acetonide nanoparticles as a new alternative in the treatment of uveitis: In vitro and in vivo studies. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 84, n. 1, p. 63–71, 2013.
42. PIGNATELLO, R. et al. Eudragit RS100 nanosuspensions for the ophthalmic controlled delivery of ibuprofen. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 16, p. 53–61, 2002.
43. SÁNCHEZ-LÓPEZ, E. et al. PEGylated PLGA nanospheres optimized by design of experiments for ocular administration of dexibuprofen– in vitro, ex vivo and in vivo characterization. **Colloids Surf B Biointerfaces**, v. 145, p. 241–250, 2016.
44. AGNIHOTRI, S. M.; VAVIA, P. R. Diclofenac-loaded biopolymeric nanosuspensions for ophthalmic application. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine**, v. 5, n. 1, p. 90–95, 2009.
45. FUJISAWA, T. et al. Liposomal diclofenac eye drop formulations targeting the retina: Formulation stability improvement using surface modification of liposomes. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 436, n. 1–2, p. 564–567, 2012.
46. HOSSEINI, S. H. et al. Preparation and in vitro/pharmacokinetic/pharmacodynamic evaluation of a slow-release nano-liposomal form of prednisolone. **Drug Deliv, Early Online**, v. 7544, p. 1–9, 2016.
47. GAAFAR, P. M. E. et al. Preparation, characterization and evaluation of novel elastic nano-sized niosomes (ethoniosomes) for ocular delivery of prednisolone. **J Liposome Res**, v. 24, n. 3, p. 204–215, 2014.
48. LI, X. et al. Pharmaceutical Nanotechnology A controlled-release ocular delivery system for ibuprofen based on nanostructured lipid carriers. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 363, p. 177–182, 2008.
49. LUO, Q. et al. Nanostructured lipid carrier (NLC) coated with Chitosan Oligosaccharides and its potential use in ocular drug delivery system. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 403, n. 1–2, p. 185–191, 2010.

50. GUPTA, A. K. et al. Ketorolac entrapped in polymeric micelles : preparation , characterisation and ocular anti-inflammatory studies. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 209, p. 1–14, 2000.
51. GRATIERI, T. et al. Current efforts and the potential of nanomedicine in treating fungal keratitis. **Expert Rev. Ophthalmol.**, v. 5, n. 3, p. 365–384, 2010.
52. MEEK, K. M.; KNUPP, C. Progress in Retinal and Eye Research Corneal structure and transparency. **Progress in Retinal and Eye Research**, p. 1–16, 2015.
53. HUANG, J. et al. A Hydrogel-Based Hybrid Theranostic Contact Lens for Fungal Keratitis. **ACS Nano**, v. 10, p. 6464–6473, 2016.
54. TAYEL, S. A. et al. Promising ion-sensitive in situ ocular nanoemulsion gels of terbinafine hydrochloride: Design, in vitro characterization and in vivo estimation of the ocular irritation and drug pharmacokinetics in the aqueous humor of rabbits. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 443, n. 1–2, p. 293–305, 2013.
55. FU, T.; YI, J.; LV, S.; ZHANG, B. Ocular amphotericin B delivery by chitosan modified nanostructured lipid carriers for fungal keratitis targeted therapy. **Journal of Liposome Research**, v. 27, n. 3, 2016.
56. ANDRADE, L. M. et al. Voriconazole-Loaded Nanostructured Lipid Carriers for Ocular Drug Delivery. **Cornea**, v. 35, n. 6, p. 866–871, 2016.
57. HABIB, F. S. et al. Liposomes as an ocular delivery system of fluconazole: in-vitro studies. **Acta Ophthalmol.**, v. 88, n. 8, p. 901–904, 2010.
58. DE SÁ, F. A. P. et al. Liposomal voriconazole (VOR) formulation for improved ocular delivery. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 133, p. 331–338, 2015.
59. AHSAN, S. M.; RAO, C. M. Condition responsive nanoparticles for managing infection and inflammation in keratitis. **Nanoscale**, v. 9, n. 28, 2017.
60. RAJENDRAN, N. N.; NATRAJAN, R.; R, S. K.; SELVARAJ, S. Acyclovir-loaded chitosan nanoparticles for ocular delivery. **Asian Journal of Pharmaceutics**, v. 4, n. 4, 2010.

61. YANG, X. et al. Nanoparticle-based topical ophthalmic formulation for sustained release of stereoisomeric dipeptide prodrugs of ganciclovir. **Drug Delivery**, v. 0, n. 0, p. 1–11, 2015.
62. AKHTER, S. et al. Ocular pharmacoscintigraphic and aqueous humoral drug availability of ganciclovir-loaded mucoadhesive nanoparticles in rabbits. **European journal of nanomedicine**, v. 5, n. 3, p. 159–167, 2013.
63. AQEEL, Y. et al. Gold Nanoparticle Conjugation Enhances the Antiacanthamoebic Effects of Chlorhexidine. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 60, n. 3, p. 1283–1288, 2016.
64. HEREDERO-BERMEJO, I. et al. Evaluation of the activity of new cationic carbosilane dendrimers on trophozoites and cysts of *Acanthamoeba polyphaga*. **Parasitol Res**, v. 114, p. 473–486, 2015.
65. TORIYAMA, K. et al. Development of an immunochromatographic assay kit using fluorescent silica 2 nanoparticles for rapid diagnosis of *Acanthamoeba keratitis*. **J Clin Microbiol.**, v. 53, n. 1, p. 273–277, 2015.
66. SHAZLY, G. A. Ciprofloxacin Controlled-Solid Lipid Nanoparticles : Characterization, In Vitro Release, and Antibacterial Activity Assessment. **BioMed Research International**, v. 2017, 2017.
67. BHARTI, S.; KESAVAN, K. Phase-transition W/O Microemulsions for Ocular Delivery: Evaluation of Antibacterial Activity in the Treatment of Bacterial Keratitis Phase-transition W/O Microemulsions for Ocular Delivery: Evaluation of Antibacterial Activity in the Treatment of Bact. **Ocular Immunology and Inflammation**, v. 25, n. 4, p. 463–474, 2016.
68. LV, F.; ZHENG, L.; TUNG, C. Phase behavior of the microemulsions and the stability of the chloramphenicol in the microemulsion-based ocular drug delivery system. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 301, p. 237–246, 2005.
69. KALAM, M. A. et al. Y. Delivery of gatifloxacin using microemulsion as vehicle: formulation, evaluation, transcorneal permeation and aqueous humor drug determination. **Drug Deliv**, v. 7544, p. 1–12, 2014.

70. LI, X. et al. Mucoadhesive dexamethasone acetate-polymyxin B sulfate cationic ocular nanoemulsion – novel combinatorial formulation concept. **Pharmazie**, v. 71, p. 327–333, 2016
71. ÜSTÜNDAG-OKUR, N. et al. Novel Ofloxacin-Loaded Microemulsion formulations for ocular delivery. **J Ocul Pharmacol Ther.**, v. 30, n. 4, p. 319–332, 2014.
72. GUPTA, H. et al. Sparfloxacin-loaded PLGA nanoparticles for sustained ocular drug delivery. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine**, v. 6, n. 2, p. 324–333, 2010.
73. GUPTA, H. et al. Biodegradable levofloxacin nanoparticles for sustained ocular drug delivery. **Journal of Drug Targeting**, v. 19, n. 6, p. 409–417, 2011.
74. HOSNY, K. M. Ciprofloxacin as Ocular Liposomal Hydrogel. **AAPS PharmSciTech**, v. 11, n. 1, p. 2–7, 2010.
75. KALAM, M. A. et al. Part II : Enhancement of transcorneal delivery of gatifloxacin by solid lipid nanoparticles in comparison to commercial aqueous eye drops. **J Biomed Mater Res A.**, v. 101, n. 6, p. 1828–1836, 2013.
76. ÜSTÜNDAĞ-OKUR, N. et al. Novel nanostructured lipid carrier-based inserts for controlled ocular drug delivery: evaluation of corneal bioavailability and treatment efficacy in bacterial keratitis Novel nanostructured lipid carrier-based inserts for controlled ocular drug delivery . **Expert Opin Drug Deliv**, v. 21, n. 11, p. 1791–1807, 2015.
77. LEE, M. Y. et al. Microencapsulation of rifampicin for the prevention of endophthalmitis : In vitro release studies and antibacterial assessment. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 505, n. 1–2, p. 262–270, 2016..
78. LIU, S. et al. Phenylboronic acid modified mucoadhesive nanoparticle drug carriers facilitate weekly treatment of experimentally-induced dry eye syndrome. **Nano Research**, v. 8, n. 2, p. 621–635, 2014.

79. LIU, S. et al. Prolonged ocular retention of mucoadhesive nanoparticle eye drop formulation enables treatment of eye diseases using significantly reduced dosage. **Mol. Pharmaceutics**, v. 13, n. 9, p. 2897–2905, 2016.
80. LUSCHMANN, C. et al. Developing an in situ nanosuspension: A novel approach towards the efficient administration of poorly soluble drugs at the anterior eye. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, 2013.
81. KARN, P. R. et al. Supercritical fluid-mediated liposomes containing cyclosporin A for the treatment of dry eye syndrome in a rabbit model: comparative study with the conventional cyclosporin A emulsion. , p. 3791–3800, 2014.
82. WAGH, V. D.; APAR, D. U. Cyclosporine A Loaded PLGA Nanoparticles for Dry Eye Disease: In Vitro Characterization Studies. **Journal of Nanotechnology**, v. 2014, 2014.
83. COURSEY, T. G. et al. Dexamethasone nanowafer as an effective therapy for dry eye disease. **Journal of Controlled Release**, v. 213, p. 168–174, 2015.
84. VYAS, S. et al. Multidimensional Ophthalmic Nanosystems for Molecular Detection and Therapy of Eye Disorders. **Curr Pharm Des.**, v. 21, n. 22, p. 3223–3238., 2015.
85. JANORIA, K. G. et al. Novel approaches to retinal drug delivery. **Expert Opin. Drug Deliv.**, v. 4, n. 4, p. 371–388, 2007.
86. DUVVURI, S.; MAJUMDAR, S.; MITRA, A. K. Drug delivery to the retina: challenges and opportunities. **Expert Opin. Biol. Ther.**, v. 3, n. 1, p. 45–56, 2003.
87. RAGHAVA, S.; HAMMOND, M.; KOMPPELLA, U. B. Periocular routes for retinal drug delivery. **Expert Opin. Drug Deliv.**, v. 1, n. 1, 2004.
88. YAVUZ, B. et al. In Vitro/In Vivo Evaluation of Dexamethasone — PAMAM Dendrimer Complexes for Retinal Drug Delivery. **J Pharm Sci.**, v. 104, n. 11, p. 3814–3823, 2015.

89. PATEL, S. et al. Development and Evaluation of Dexamethasone Nanomicelles with Potential for Treating Posterior Uveitis After Topical Application. **Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics**, v. 0, n. 0, p. 1–13, 2015.
90. CHOLKAR, K. et al. Nanomicellar Topical Aqueous Drop Formulation of Rapamycin for Back-of-the-Eye Delivery. **AAPS PharmSci-Tech**, v. 16, n. 3, p. 610–622.
91. ZHANG, R. et al. Treatment of Experimental Autoimmune Uveoretinitis with Intravitreal Injection of Tacrolimus (FK506) Encapsulated in Liposomes. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, v. 51, n. 7, 2010.
92. RESNIKOFF, S. et al. Global data on visual impairment in the year 2002. **Bull World Health Organ**, v. 82, n. 11, p. 844–851, 2004.
93. NOWAK, J. Z. Age-related macular degeneration (AMd): pathogenesis and therapy. **Pharmacol Rep.**, v. 58, n. 3, p. 353–363, 2006.
94. GHATE, D.; EDELHAUSER, H. F. Ocular drug delivery. **Expert Opin. Drug Deliv.**, v. 3, n. 2, p. 275–287, 2006.
95. SUEN, W. L.; CHAU, Y. Specific uptake of folate-decorated triamcinolone-encapsulating nanoparticles by retinal pigment epithelium cells enhances and prolongs antiangiogenic activity. **Journal of Controlled Release**, v. 167, n. 1, p. 21–28, 2013..
96. PALAMOOD, M.; JABLONSKI, M. M. Synthesis, Characterization and In vitro studies of Celecoxib-loaded Poly(ortho ester) Nanoparticles Targeted for Intraocular Drug Delivery. **Colloids Surf B Bio-interfaces.**, v. 112, p. 474–482, 2013.
97. ZHANG, X. et al. Targeted Intraceptor Nanoparticle for Neovascular Macular Degeneration : Preclinical Dose Optimization and Toxicology Assessment. **Molecular Therapy**, v. 25, n. 7, p. 1606–1615, 2017.
98. HIRANI, A. et al. Triamcinolone acetonide nanoparticles incorporated in thermoreversible gels for age-related macular degeneration. **Pharmaceutical Development and Technology**, v. 0, n. 0, p. 1–7, 2014.

99. ICHT, O. et al. Comparative Study of Two Cohorts of Newly Diagnosed Crohn's Disease Demonstrates Change in Therapeutic Strategies. **Digestion**, v. 96, n. 3, p. 135–141, 2017.
100. MUKHERJEE, P. et al. Antiangiogenic Properties of Gold Nanoparticles. **Cancer Therapy: Preclinical**, v. 11, n. 9, p. 3530–3535, 2005.
101. HYOUNG, J. et al. The inhibition of retinal neovascularization by gold nanoparticles via suppression of VEGFR-2 activation. **Biomaterials**, v. 32, n. 7, p. 1865–1871, 2011.
102. WONG, T. et al. Nanomedicine for glaucoma: sustained release latanoprost offers a new therapeutic option with substantial benefits over eyedrops. **Drug Deliv Transl Res.**, v. 4, n. 4, p. 303–309, 2014.
103. JOSEPH, R. R.; TAN, D. W. N.; RAMON, M. R. M.; et al. Characterization of liposomal carriers for the trans-scleral transport of Ranibizumab. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 16803, 2017.
104. ABRISHAMI, M. et al. Preparation, characterization, and in vivo evaluation of nanoliposomes-encapsulated bevacizumab (avastin) for intravitreal administration. **Retina.**, v. 29, n. 5, p. 699–703, 2009b
105. LI, T. et al. Liposomal hypocrellin B as a potential photosensitizer for age-related macular degeneration: pharmacokinetics, photodynamic efficacy, and skin phototoxicity in vivo. **Photochemical & Photobiological Sciences**, v. 14, n. 5, p. 972–981, 2015. Royal Society of Chemistry.

---

## 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.