

## Introdução à nanotecnologia nas práticas veterinárias

por Humberto de Mello Brandão e Juliana Carine Gern

A palavra nanotecnologia nos remete a imaginar algo futurístico, distante das práticas veterinárias, às vezes algo um tanto quanto hollywoodiano. Para alguns profissionais e leigos, o termo pode soar de forma temerária, envolvendo novos riscos, corrida tecnológica ou disputa comercial, enquanto, para outros, pode ser um passo para o futuro, uma nova área de estudos para buscar uma pecuária sustentável e competitiva, ou mesmo para aumentar o bem-estar de animais com câncer, os quais podem receber medicamentos mais eficazes e com efeito adverso mais suave.

Na prática, nanotecnologia já não é mais tão futurista assim, na Europa e nos EUA já se encontram comercialmente ou em fase clínica III medicamentos contendo nanotecnologia, como é o caso dos quimioterápicos paclitaxel, carboplatina e docetaxel indicados para o tratamento de câncer em cães e gatos, produzidos pela empresa sueca *Oasmia Pharmaceutical AB*, *Paccal® Vet*, *Doxophos® Vet*, *Carbomexx® Vet* e *Docecal® Vet*.

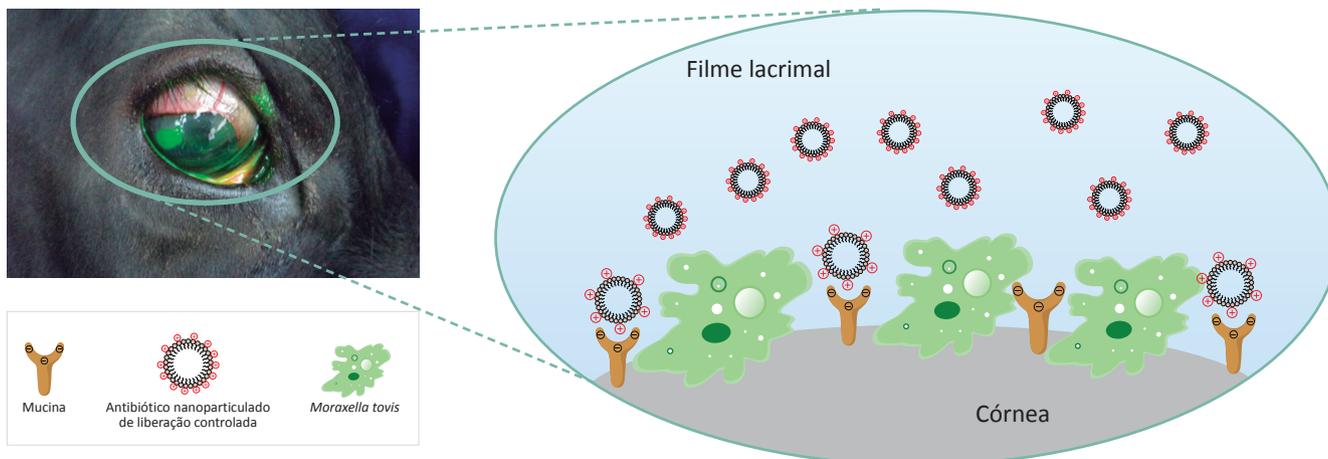
No Brasil, a 42ª Exposição de Máquinas, equipamentos, embalagens e insumos para a Indústria Laticinista (Expomaq) a representante do leite *Letti* anunciou que a empresa, em parceria com a *Nanox tecnologia S.A.*, já estariam comercializando leite em embalagens contendo nanotecnologia. Na prática, o produto é uma embalagem plástica contendo micropartículas de sílica (um pequeno grão de “areia”) que possui nanoincrustações de prata, produzidas por técnicas de nanotecnologia. Estas estruturas ficam firmemente aderidas à superfície da partícula. A tecnologia é muito interessante pois segundo o fabricante, dificulta o crescimento bacteriano na interface embalagem/leite além de possuir baixíssima migração. Caso a partícula se desprenda da embalagem, sua absorção intestinal é limitada pelo tamanho micrométrico da sílica. Com essa tecnologia, a *Letti* dobrou o *shelf life* do leite pasteurizado

e resfriado, promovendo redução do custo de logística, ampliação da área de atuação da empresa, menor índice de retorno de produtos e melhorias na qualidade microbológica do leite. O fabricante da embalagem refere que o material passou por todos os estudos de toxicidade normativos e o produto está aprovado no FDA e dentro da RDC da Anvisa para esses usos em contato direto com alimentos.

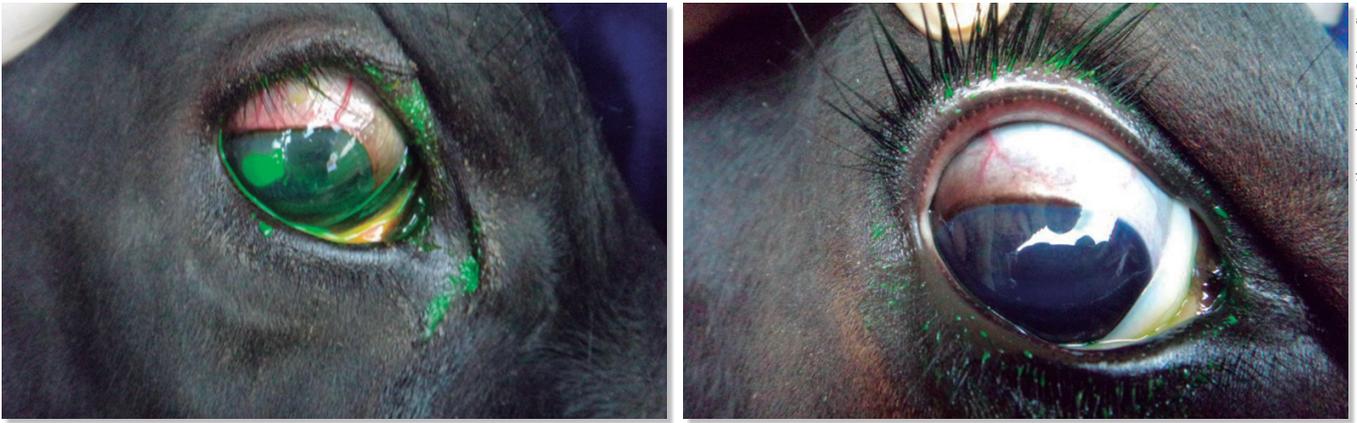
O termo nanotecnologia foi cunhado pelo japonês Norio Taniguchi e usado pela primeira vez em 1974. Esta palavra deriva da conjunção de das palavras gregas *nannos* (anão), *techne* (técnica) e *logia* (ciência), e quer dizer ato de transformar em pequeno. A Organização Internacional de Normatização (ISO), por intermédio do Comitê Técnico 229, define nanotecnologia como a capacidade de compreensão e controle da matéria e dos processos em nanoescala, mas não exclusivamente, que resultem em materiais com pelo menos uma das dimensões abaixo de 100 nm, no qual os inícios de fenômenos dependentes do tamanho permitam novas aplicações ao material original. Todavia deve se considerar que muitos desses fenômenos já aparecem ou são intensificados abaixo de 1.000 nm, o que remete a muitos autores e agentes regulamentadores, especificamente da área farmacêutica, a considerar este valor como referência. Na prática, sempre que é conferida uma nova característica à matéria *bulk* por ação antropogênica intencional está se fazendo nanotecnologia.

Na escala nanométrica, fenômenos físicos facilmente visualizados na escala métrica como por exemplo a gravidade, o atrito, a inércia e outros, têm sua importância no comportamento do material particulado diminuído, contudo outros como a ressonância plasmônica de superfície (SERS) podem aparecer ou estar aumentados, por exemplo, no caso da força eletrostática, a de *van der Waals*, as repulsões estéricas,

Camila Guimarães de Almeida e Alessandro de Sá Guimarães



Marcado com fluoresceína, área ulcerada tratada com nanopartículas catiônicas contendo antibiótico se ligam por ligação eletrostática aos resíduos negativos da mucina. Com isso as nanopartículas ficam retidas na superfície da córnea liberando gradativamente o antibiótico e mantendo sua concentração terapêutica mesmo com o lacrimejamento profuso.



Alessandro de Sá Guimarães

Estudo de fase clínica II para o tratamento da Ceratoconjuntivite Infecciosa Bovina causado por *Moraxella bovis*. A imagem à esquerda mostra o bovino com úlcera de córnea marcada com fluoresceína (coloração verde) antes do tratamento com cloxacilina nanoencapsulada em partícula mucoadesiva. Marcada com fluoresceína, área ulcerada tratada com nanopartículas catiônica contendo antibiótico se ligam por ligação eletrostática aos resíduos negativos da mucina. Com isso as nanopartículas ficam retidas na superfície da córnea liberando gradativamente o antibiótico e mantendo sua concentração terapêutica mesmo com o lacrimejamento profuso; na imagem à direita o bovino 96 horas após intervenção terapêutica com formulação farmacêutica composta de nanopartículas mucoadesivas contendo cloxacilina.

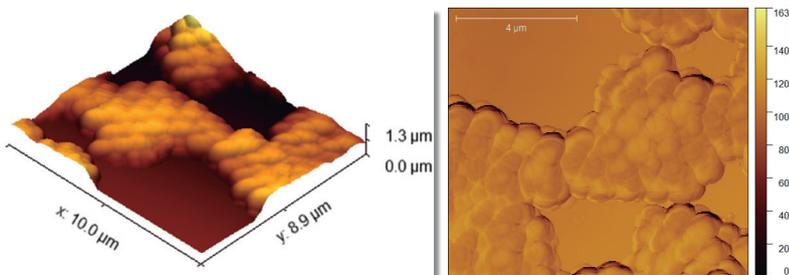
o movimento browniano. Nessa condição, em que novas forças físicas passaram a imperar sobre as partículas de forma controlada, podem ser conferidas novas características para materiais tradicionalmente já conhecidos.

Nanotubos de carbono (NTC), estruturas cilíndricas que podem ser uni ou multilamelares, possuem em sua unidade fundamental átomos de carbono em conformação hexagonal, semelhantes a um alvéolo de favo apícola. Sua síntese pode ser obtida por diversas formas, porém a mais comum é pela deposição a vapor sob catálise de metais, como o cobalto. As características superficiais do NTC favorecem sua interação com os ácidos nucleicos, que, em condições controladas, por auto-organização, se complexam com os plasmídeos (que contêm a sequência de DNA para a transfecção). Uma vez complexado, o material pode ser misturado ao meio de cultura, onde os embriões ou células se encontram. Quando em contato com a interface celular, os NTC tendem a se orientar perpendicularmente a esta superfície. Isso ocorre porque sua lateral é muito mais hidrofóbica que a extremidade, criando uma condição energeticamente favorável para este alinhamento espontâneo. Nesta posição, por ser extremamente fino, o NTC apresenta um efeito "agulha", penetrando no embrião sem causar danos físicos às suas membranas celulares e carregando os vetores de DNA para seu interior.

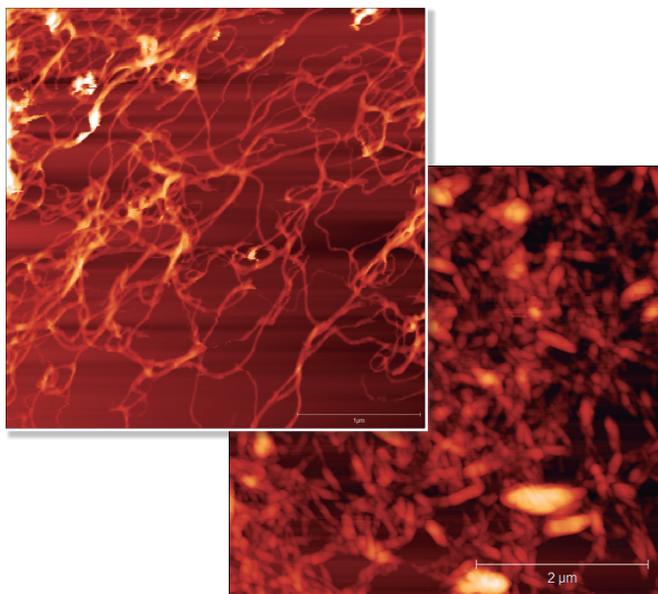
Essas novas características, altamente aplicáveis nas práticas médicas, estão sendo chamadas de nanomedicina. Por exemplo, na área farmacêutica veterinária, quando se faz o uso de um antibiótico nanoencapsulado, com metade da dose de antibiótico, Santana e colaboradores (2016) conseguiram dobrar a taxa de cura de ovelhas com mastite naturalmente infectadas. Quando se aborda o tema terapia/edição gênica e transgenia, transposição da Zona Pelúcida (ZP) de embriões pelos vetores é um dos grandes desafios da biotecnologia. Atualmente, a transposição da ZP é feita individualmente com auxílio de micromanipuladores, contudo Munk et al. (2016) demonstraram que com o uso de nanotubos de carbono podem ser carregadas grandes sequências de DNA para o interior de embriões bovinos, sem ter a realização da micromanipulação e com eficiência de até 60%. Este achado pode permitir a produção em escala de bovinos editados ou transgênicos.

Considerando a área de diagnóstico, o uso de biosensores baseados em nanopartículas metálicas, em decorrência do fenômeno de SERS, pode aumentar em até 1000 vezes o limite de detecção de patógenos de interesse veterinário por técnicas clássicas, como o ELISA. Em ampla revisão de literatura realizada por Vidic e colaboradores (2017), foi descrita a detecção de *Escherichia coli* e outros patógenos da mastite; *Mycoplasma*; *Clostridium perfringens*; *Salmonella*; vírus da influenza aviária, da língua azul e febre aftosa; e outros patógenos. Dentro do conceito de saúde única, a nanotoxicologia também pode ser foco de atuação e pesquisas do médico veterinário, isso porque o médico veterinário é um dos poucos profissionais que conseguem tramitar tecnicamente nas áreas de saúde humana, animal e ambiental.

Em suma, nanotecnologia é uma ciência extremamente transversal e multidisciplinar, que, em alguns casos, já faz parte do cotidiano



Fotomicrografias de microscopia de força atômica de *S. aureus* isolado de um caso clínico de mastite bovina e exposta *in vitro* a nanopartículas de prata para determinação da concentração mínima inibitória e em estudos pré-clínicos.



Fotomicrografia de Microscopia de Força Atômica de Nanofibras de celulose empregadas para produção de nanocompósitos utilizados para produção de scaffolds e com aplicação em regeneração tecidual.

do médico veterinário e ele não sabe. Pelo seu amplo escopo de aplicação a sua participação na rotina veterinária será ampliada em curto espaço de tempo. Tal condição torna imperiosa ao profissional moderno a necessidade de maior aprofundamento em temas específicos, o que será foco de textos técnicos futuros.

#### Referências

1. ISO/TC 229 Nanotechnologies. <Acessado 15/08/2018, disponível em: <https://www.iso.org/committee/381983.html>>
2. MUNK, M. et al. Efficient delivery of DNA into bovine preimplantation embryos by multiwall carbon nanotubes. *Scientific Reports*, 6, 33588, 2016.
3. SANTANA, R.C.M. et al. Uso de antimicrobiano nanoparticulado para o tratamento da mastite subclínica de ovelhas de corte no período seco. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 36, 826-830, 2016.
4. VIDIC, J. et al. Advanced biosensors for detection of pathogens related to livestock and poultry. *Veterinary Research*, 48(11), 1-22, 2017. ■

#### Sobre os autores

##### Humberto de Mello Brandão – CRMV-MG 6144

Graduado em medicina veterinária pela Universidade Federal de Minas Gerais, mestrado em Zootecnia pela Universidade Federal de Lavras e doutorado em ciências pela Universidade de São Paulo. Atualmente é pesquisador em nanotecnologia na EMBRAPA-Gado de Leite.



##### Juliana Carine Gern

Graduada em engenharia de bioprocessos e biotecnologia pela Universidade Federal do Paraná e mestrado em Biotechnologie Microbienne pour le Developpement Sustentable – Université de Provence atualmente é pesquisadora da EMBRAPA-Gado de Leite.

#### Ilustração

##### Camila Guimarães de Almeida

Química e pós-doutoranda no laboratório de Nanotecnologia para Saúde e Produção animal da EMBRAPA-Gado de Leite.

##### Alessandro de Sá Guimarães – CRMV-MG 4574

Médico veterinário pesquisador da EMBRAPA-Gado de Leite.

##### EMBRAPA-Gado de Leite

Rua Eugênio do Nascimento, 610 – Dom Bosco

CEP: 36038-330 – Juiz de Fora/MG – Brasil

Telefone: +55 (32) 3311-7460

## Premiação Internacional em Nutrição

por Dra. Carolina Padovani – gerente de comunicação científica da Mars Petcare

### Bicampeã do Prêmio WALTHAM™ visita o Centro na Inglaterra

A estudante Camila Goloni embarcou neste mês para sua segunda viagem ao Centro de Nutrição e Bem-Estar Animal WALTHAM™, da Mars Petcare, localizado em Leicestershire – Inglaterra, fruto da conquista de mais um Prêmio de Pesquisa, com o trabalho “Diferentes fluídos corporais na aplicação do método da água duplamente marcada na mensuração da composição corporal, gasto energético e fluxo de água em gatos machos e fêmeas”, recebido no último mês de maio, durante o CBNA 2018 – Congresso Brasileiro de Nutrição Animal.

Ainda como parte da premiação recebida, Camila também esteve entre os convidados do Congresso promovido

pela esvcn (European Society of Veterinary and Comparative Nutrition). “É incrível a oportunidade de estar ao lado de grandes referências mundiais da Medicina Veterinária, inclusive lado a lado com personalidades que citamos em nossos estudos acadêmicos”, diz.

O “Prêmio WALTHAM™ de Pesquisa” é um incentivo para jovens pesquisadores e reforça a excelência das pesquisas desenvolvidas no Brasil. ■



Camila Goloni com o Prof. Dr. Aulus Carciofi, seu orientador.