



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA E
ENGENHARIA DE MATERIAIS/UAEMa**



ANDREIA CARLA NOVAIS DE ALMEIDA

**ANÁLISE DE PRODUTOS COSMÉTICOS CONTENDO NANOPARTÍCULAS
DE PRATA**

Campina Grande

2014

ANDREIA CARLA NOVAIS DE ALMEIDA

**ANÁLISE DE PRODUTOS COSMÉTICOS CONTENDO NANOPARTÍCULAS
DE PRATA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência e Engenharia de Materiais da Universidade Federal de Campina Grande, Área de Concentração: materiais avançados, como exigência final para obtenção do título de Mestre em Ciência e Engenharia de Materiais.

Orientador: Prof. Dr. Romualdo Rodrigues Menezes

Campina Grande

2014

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA CENTRAL DA UFCG

- A447a Almeida, Andreia Carla Novais de.
Análise de produtos cosméticos contendo nanopartículas de prata /
Andreia Carla Novais de Almeida. – Campina Grande, 2014.
67 f. : color.
- Dissertação (Mestrado em Ciência e Engenharia de Materiais) –
Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Ciências e Tecnologia,
2014.
- "Orientação: Prof. Dr. Romualdo Rodrigues Menezes".
Referências.
1. Cosméticos – Engenharia de Materiais. 2. Nanotecnologia.
3. Nanoprata. I. Menezes, Romualdo Rodrigues. II. Título.
- CDU 620.1:687.55(043)

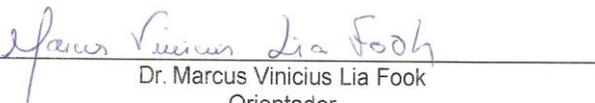
**ANÁLISE DE PRODUTOS COSMÉTICOS CONTENDO NANOPARTÍCULAS DE
PRATA**

ANDREIA CARLA NOVAIS DE ALMEIDA

Dissertação Aprovada em 28/10/2014 pela banca examinadora constituída dos seguintes membros:



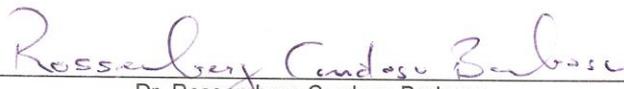
Dr. Romualdo Rodrigues Menezes
Orientador
PPG-CEMat/UAEM/UFCG



Dr. Marcus Vinicius Lia Fook
Orientador
PPG-CEMat/UAEM/UFCG



Dr.^a Sayonara Maria Lia Fook
Examinadora Externa
UEPB



Dr. Rossemberg Cardoso Barbosa
Examinador Externo
Pesquisador/UFCG

A meus pais pelos sábios ensinamentos me motivando e me dando a coragem de sempre enfrentar novos desafios e ampliar meus conhecimentos. Ao meu esposo Rogério, meu companheiro, meu amigo e o grande amor da minha vida. Dedico.

AGRADECIMENTOS

A Deus pela saúde e oportunidades que me concedeu. A minha família, que apesar do sofrimento pelo qual passamos, nunca me permitiu esquecer que no devido tempo a vida teria que seguir e os projetos retomados. Agradeço especialmente a minha mãe amada que não deixou de me dar forças e motivação para seguir em frente; ao meu marido que sempre restaura minhas forças com sua alegria de viver e em especial ao meu pai amado (*in memoriam*) por ter me ensinado que o tempo é valioso e nunca devemos desperdiçá-lo.

Agradeço a Anvisa e UFCG pela oportunidade de realização desta tese e por toda a infra-estrutura disponibilizada.

Ao Prof. Doutor Marcus Vinicius Lia Fook pela recepção no seu laboratório e pela paciência e disposição em discutir todos os aspectos necessários para o correto andamento deste trabalho.

Ao orientador do projeto Prof. Doutor Romualdo Rodrigues Menezes pela confiança depositada em mim; agradeço, especialmente, ao Prof. Doutor Rosemberg Cardoso Barbosa e a Prof. Doutora Patrícia Tatiana Araujo, que durante o decorrer de todo o trabalho sempre foram atenciosos e que para além de suas disponibilidades, contribuíram com seus conhecimentos na elaboração do trabalho.

A todos do CERTBIO, pelo apoio, disponibilização dos equipamentos, ajuda na realização dos testes e orientação das metodologias aplicadas.

Gostaria de agradecer, imensamente, a meu ex-colega de graduação em Engenharia Química que hoje tenho como um grande amigo, Prof. Doutor Fabrício Machado por sempre ter se mostrado preocupado que eu desenvolvesse bem meu trabalho e para isto contribuiu com seu vasto conhecimento, me dando uma orientação, ainda que informalmente, que sem a qual seria muito difícil a finalização e conclusão deste trabalho.

RESUMO

Há muitos anos a prata tem sido usada em produtos de consumo em função de suas propriedades antimicrobianas. Com o advento da tecnologia para observação de átomos, vírus, se verificou a possibilidade de produzir materiais em escala nanométrica. A prata, especificamente, nesta dimensão nano, tem suas propriedades potencializadas, além de poder transpor barreiras do sistema biológico intransponíveis em escalas maiores. A preocupação, no entanto, sobre o uso deste ingrediente em produtos cosméticos é expor ao uso produtos cosméticos com nanop prata, sem antes ter a certeza da segurança quando em contato com sistemas biológicos. As autoridades têm discutido sobre nanotecnologia, mas ainda não há um consenso sobre a definição do termo nanotecnologia a ser adotada mundialmente. Desta forma, este trabalho tem como objetivo avaliar produtos cosméticos, visando identificar a composição química, estrutural e comprovar se as partículas de prata presentes nos cosméticos estão em escala nanométrica. As amostras foram separadas em triplicata e caracterizadas por meio de Difração de Raios X, Espectrometria de Infravermelho com Transformada de Fourier, Microscopia Eletrônica de Varredura, Análise Termogravimétrica, Calorimetria Exploratória Diferencial, Distribuição Granulométrica e Espectroscopia de Plasma Acoplado. As análises foram realizadas no Laboratório de Desenvolvimento e Avaliação de Biomateriais da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG) e no Laboratório da Universidade de Brasília (UnB). Os resultados demonstram que os compostos de prata estão em baixas concentrações nos produtos desodorantes antitranspirantes analisados, chegando a partes por milhões (ppm) e em algumas amostras até partes por bilhões (ppb), isto dificultou que houvesse uma conclusão precisa, por meio das caracterizações usadas, sobre presença de nanop prata nas amostras pesquisadas. Baseado nos resultados de Distribuição Granulométrica pode-se concluir, no entanto, que considerando a média de tamanho em torno de 300nm das partículas presentes nas amostras que a prata presente não está em escala nanométrica, pois verifica-se nas literaturas que as nanopratas sintetizadas encontram-se em torno de 20nm.

Palavras chaves: Nanotecnologia. Nanop prata. Cosméticos.

ABSTRACT

For many years silver has been used in consumer products due to their antimicrobial properties. With the advent of the observation of atoms, viruses technology, there is the possibility of producing materials at the nanometer scale. Silver, specifically, this nano dimension, would have leveraged their properties, and can overcome the barriers insurmountable biological system at larger scales. The concern, however, about the use of this ingredient in cosmetic products is exposed to use cosmetic products with nanosilver, without having the assurance of safety when in contact with biological systems. Authorities have discussed about nanotechnology, but there is still no consensus on how to define the term nanotechnology and this definition be adopted worldwide. Thus, this work aims to evaluate cosmetic products in order to identify the chemical, structural composition and prove that the silver particles present in cosmetics are in the nanometer scale. The samples were separated in triplicate and characterized by means of X-ray Diffraction, Infrared Spectrometry Fourier Transform, Scanning Electron Microscopy, Thermogravimetric Analysis, Differential Scanning Calorimetry, and Grain Size Distribution Coupled Plasma Spectroscopy. The analyzes were performed at the Laboratory of Development and Evaluation of Biomaterials, Federal University of Campina Grande (UFCG) and Laboratory of the University of Brasilia (UNB). The results showed that the silver compounds are in low concentrations in antiperspirant deodorant products analyzed, reaching parts per million (ppm) and even in some samples parts per billion (ppb), so was difficult precise conclusion, through the characterizations used on presence of nanosilver in the surveyed samples. Based on the results of particle size distribution can be concluded, however, that considering the average size around 300nm particles present in the samples can be concluded that silver. this is not at the nanometer scale, because it turns out in the literature that the synthesized nanopratas are around 20nm.

Keywords: Nanotechnology. Nanosilver. Cosmetics.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Mecanismos da atividade microbiana, atribuído, a nanop prata.....	24
Figura 2: Quantidade de produtos cosméticos contendo citrato de prata, cloreto de prata e prata coloidal em sua composição.....	41
Figura 3: Categoria de produtos cosméticos contendo citrato de prata, cloreto de prata e prata coloidal em sua composição.....	42
Figura 4: Reflexões de Bragg características da nanop prata e os seus planos cristalinos.....	44
Figura 5: Difratoograma de raios X do produto desodorante antitranspirante aerossol com cloreto de prata - amostra A1.....	45
Figura 6: Difratoograma de raios X do produto desodorante antitranspirante roll on com cloreto de prata - amostra B1.....	45
Figura 7: Difratoograma de raios X do produto desodorante antitranspirante aerossol com citrato de prata - amostra A2.....	46
Figura 8: Difratoograma de raios X do desodorante antitranspirante roll on com cloreto de prata – amostra B2.....	46
Figura 9: Espectro Infravermelho da amostra A1.....	48
Figura 10: Espectro Infravermelho da amostra B1.....	48
Figura 11: Espectro Infravermelho da amostra A2.....	49
Figura 12: Espectro Infravermelho da amostra B2.....	49
Figura 13: Micrografias, da amostra A1, obtidas por MEV.....	50
Figura 14: Micrografias, da amostra B1, obtidas por MEV.....	51
Figura 15: Micrografias, da amostra A2, obtidas por MEV.....	51
Figura 16: Micrografias, da amostra B2, obtidas por MEV.....	51
Figura 17: Curva de análise termogravimétrica e a respectiva DTA da amostra A1.....	52
Figura 18: Curva de análise termogravimétrica e a respectiva DTA da amostra B1.....	53
Figura 19: Curva de análise termogravimétrica e a respectiva DTA da amostra A2.....	54
Figura 20: Curva de análise termogravimétrica e a respectiva DTA da amostra	

B2.....	55
Figura 21: Curva de DSC para amostra A1.....	56
Figura 22: Curva de DSC para amostra B1.....	57
Figura 23: Curva de DSC para amostra A2.....	57
Figura 24: Curva de DSC para amostra B1.....	58
Figura 25: Histograma de distribuição de tamanho para amostra A1.....	59
Figura 26: Histograma de distribuição de tamanho para amostra B1.....	59
Figura 27: Histograma de distribuição de tamanho para amostra A2.....	60
Figura 28: Histograma de distribuição de tamanho para amostra B2.....	60

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABIHPEC	-	Associação Brasileira da Indústria de Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos
ADN	-	Ácido desoxirribonucleico
AINTE	-	Assessoria de Assuntos Internacionais
ANVISA	-	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CCTFA	-	Canadian Cosmetic Toiletry and Fragrance Association
CEN	-	Comitê Europeu de Normalização
CERTBIO	-	Laboratório de Desenvolvimento e Avaliação de Biomateriais
CIN	-	Comitê Interno de Nanotecnologia
DATAVISA	-	Sistema de Informação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária
DRX	-	Difração de Raios-X
DSC	-	Calorimetria Exploratória Diferencial
EC	-	European Commission
EDS	-	Espectroscopia de energia dispersiva
UE	-	Comunidade Europeia
FDA	-	Food and Drug Administration
FTIR	-	Espectroscopia na Região de Infravermelho com Transformada de Fourier
GGCOS	-	Gerência Geral de Cosméticos
HIV-1	-	Human Immunodeficiency Virus
ICCR	-	International Cooperation on Cosmetics Regulation
INCI	-	International Nomenclature of Cosmetic Ingredients
ISO	-	International Organization for Standardization
JCIA	-	Japanese Cosmetic Industry Association
JCPDS	-	Joint Committee on Powder Diffraction Standards
MEV	-	Microscopia Eletrônica de Varredura
MHLW	-	Ministry of Health, Labour and Welfare
NANOPRATA-	-	Partícula de prata em escala manométrica
OTC	-	Over the Counter
PCPC	-	Personal Care Products Council
PEN	-	Project on Emerging Nanotechnologies
RDC	-	Resolução da Diretoria Colegiada
ROS	-	Reactive Oxygen Species
SCENIHR	-	Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks
UAEMA	-	Unidade Acadêmica de Engenharia de Materiais
UnB	-	Universidade de Brasília

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA	13
2 OBJETIVOS	14
2.1 Objetivo Geral.....	14
2.2 Objetivos Específicos.....	14
3 REVISÃO DA LITERATURA	15
3.1 NANOTECNOLOGIA.....	15
3.2 INTERFACES ENTRE NANOMATERIAIS E SISTEMAS BIOLÓGICOS.....	19
3.3 NANOPARTÍCULAS DE PRATA	22
3.4 INICIATIVAS DAS AUTORIDADES NO BRASIL E NO MUNDO	31
4 MATERIAIS E MÉTODOS	35
4.1 MATERIAIS.....	35
4.1.1 Sistema de Informação da Anvisa (Datavisa) a cerca dos produtos cosméticos que se encontram regularizados no Brasil.....	35
4.1.2 Produtos cosméticos usados para caracterização da nanop prata.....	35
4.1.2.1 Produto cosméticos com citrato de prata.....	35
4.1.2.2 Produto cosmético com cloreto de prata.....	36
4.1.2.3 Produto cosmético com prata coloidal.....	36
4.2 MÉTODOS.....	36
4.2.1 Compilação dos produtos cosméticos contidos no banco de dados da ANVISA que possuem em sua composição compostos de prata.....	36
4.2.2 Análise dos processos apresentados, pelas empresas, à Anvisa, de modo a verificar se entre os documentos havia informações sobre os sais de prata e a prata coloidal e se estariam ou não em escala nanométrica.....	37
4.2.3 Caracterização dos produtos cosméticos com citrato de prata, cloreto de prata ou prata coloidal em sua formulação.....	38
4.2.3.1 Difração de Raios X – DRX.....	38
4.2.3.2 Espectrometria de Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR).....	38
4.2.3.3 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) / Energia Dispersiva de Raios X (EDS).....	39
4.2.3.4 Análise Termogravimétrica (TG).....	39

4.2.3.5 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC).....	39
4.2.3.6 Distribuição Granulométrica (DG).....	40
5 RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	41
5.1 LEVANTAMENTO DOS PRODUTOS COSMÉTICOS, POR MEIO DO DATAVISA, QUE POSSUEM EM SUA COMPOSIÇÃO COMPOSTOS DE PRATA E PRATA COLOIDAL.....	41
5.2 ANÁLISE DOS PROCESSOS PROTOCOLADOS, PELAS EMPRESAS, JUNTO À ANVISA COM O PROPÓSITO DE VERIFICAR SE A DOCUMENTAÇÃO TINHA INFORMAÇÕES SOBRE OS SAIS DE PRATA E A PRATA COLOIDAL E SE ESTARIAM OU NÃO EM ESCALA NANOMÉTRICA.....	43
5.3 CARACTERIZAÇÃO DOS PRODUTOS COSMÉTICOS COM CITRATO DE PRATA OU CLORETO DE PRATA EM SUA FORMULAÇÃO.....	44
5.3.1 Difração de Raios X – DRX.....	44
5.3.2 Espectrometria de Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR)...	47
5.3.3 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) / Energia Dispersiva de Raios X (EDS).....	50
5.3.4 Análise Termogravimétrica (TG).....	52
5.3.5 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC).....	56
5.3.6 Distribuição Granulométrica (DG).....	59
6 CONCLUSÕES.....	61
REFERÊNCIAS.....	63

1 INTRODUÇÃO

A nanotecnologia é um termo genérico para um conjunto de técnicas, e processos para preparação, caracterização, manipulação e controle de átomos ou moléculas para construir novos materiais em escala nanométrica. (ALENCAR, BOCHNER ; DIAS, 2013).

O princípio dessa nova ciência é que estes materiais apresentem propriedades químicas, físico-químicas e comportamentais diferentes daquelas apresentadas em escalas maiores. Na escala nanométrica, as propriedades dos materiais podem mudar de forma drástica, denominando-se “efeitos quânticos” a essas mudanças. Os átomos passam a revelar características peculiares, podendo apresentar condutividade elétrica, elasticidade, maior reatividade química, maior resistência, entre outras características (BARIL et al., 2012).

Segundo Rocha (2012), a produção de nanopartículas metálicas, principalmente de prata e ouro, vem crescendo amplamente, e sendo aplicadas em áreas de contato direto com os seres humanos.

Foi estimado que em 2011 cerca de 320 mil toneladas/ano de nanopartículas de prata foram produzidas e utilizadas em todo o mundo (NOWACK, KRUG ; HEIGHT, 2011).

Apesar de todos os benefícios e vários estudos científicos demonstrando o grande potencial deste agente antimicrobiano ainda há muitas preocupações quanto à segurança de uso da nanoprata (CHEN ; SCHLUESENER, 2008).

As nanopartículas devem ser tratadas como uma nova química do ponto de vista de risco porque elas podem ultrapassar as barreiras de proteção do corpo dado seu tamanho (LARESE et al, 2009).

Observa-se, entretanto que não existem informações e pesquisas suficientes para avaliar quais os efeitos que a exposição à nanoprata pode ocasionar ao organismo humano, principalmente quando contida em produtos cosméticos, pois estes são de livre acesso, e usados repetitivamente e concomitantemente ao longo do dia. Desta forma, este trabalho propõe a avaliação de produtos cosméticos que possivelmente se utiliza de nanoprata e conhecer os possíveis riscos para saúde quanto ao uso desses produtos.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Avaliar produtos cosméticos, visando identificar sua composição química; estrutural e comprovar se as partículas de prata presentes nos cosméticos estão em escala nanométrica.

2.2 Objetivos Específicos

- Realizar levantamento de produtos cosméticos disponíveis no banco de dados da ANVISA que possuem em sua composição compostos de prata.
- Analisar os processos protocolados pelas empresas, de modo a verificar se a documentação traz informações sobre os compostos de prata e prata coloidal e se estariam ou não em escala nanométrica.
- Caracterizar quimicamente os produtos cosméticos que contenham composto de prata.
- Caracterizar estruturalmente e relacionar os resultados com o encontrado na literatura.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 NANOTECNOLOGIA

A nanociência estuda os princípios fundamentais de moléculas e de estruturas em dimensões nanométrica. A descoberta e o entendimento de que existem propriedades fundamentais, químicas e físicas, dos materiais que dependem do tamanho, é, em essência, a base do campo da nanociência, isto implica dizer que as nanopartículas têm dramaticamente diferentes propriedades em relação à mesma substância em tamanhos maiores, e a aplicação destas propriedades no desenvolvimento de produtos e dispositivos tecnológicos com finalidade específica constitui a nanotecnologia (HOCELLA ; MADDEN, 2005; STOPA, 2007).

A nanotecnologia trata de estruturas cujo tamanho de pelo menos uma de suas dimensões externas encontra-se na escala nano de aproximadamente 1 a 100 nm (JU-NAM ; LEAD, 2008; CROSER, M. *et al.*, 2009; AHAMED, ALSALHI ; SIDDIQUI, 2010; PASCHOALINO, MARCONE ; JARDIM, 2010; LOVE *et al.*, 2012).

De acordo com a International Standard Organization (ISO) e Comitê Europeu de Normalização (CEN), nanomaterial é um material com alguma dimensão externa na escala nanométrica ou que tenha estrutura interna ou de superfície também em escala nanométrica, já nanopartícula é um nano-objeto com todas as três dimensões externas na escala nanométrica (LÖVESTAM *et al.*, 2010).

Segundo Casals, Gonzalez e Puentes (2012) os nanomateriais artificiais fabricados involuntariamente, por processos industriais, ou emitidas por combustão, e aqueles de origem natural têm coexistido entre os humanos desde a antiguidade e tem sido descrito em função dos avanços da caracterização, por exemplo, proteínas da lactose e do soro encontradas no leite, a maioria das proteínas e moléculas de polissacarídeos tem dimensões em nanoescala. A natureza, então, serve de modelo para a produção de nanopartículas (ALDROVANDI, 2013).

A nanotecnologia é uma área em ascensão que envolve a fabricação, transformação, e aplicação de estruturas, dispositivos e sistemas com forma e tamanho previamente definidos e em escala nanométrica (BOUWMEESTER et al., 2009).

O conceito de nanotecnologia foi dado pelo professor físico Feynman quando em 1959, durante uma palestra, quando declarou que havia “espaço de sobra na parte inferior” (RAI, YADAV E GADE, 2009; SAVOLAINEN et al., 2010). O professor Norio Taniguchi de *Tokyo Science University* usou o termo nanotecnologia pela primeira vez em 1974 para descrever fabricação de materiais em escala nanométrica (VUIBERT, BENSAUDE-VINCENT, RAI, YADAV ; GADE, 2009). Eric Drexler, engenheiro e nanotecnólogo, enfatizou sobre a importância da “Nanotecnologia”, a partir de sua obra *Engines of Creation*, publicada em 1986 (ALDROVANDI, 2013).

As nanopartículas possuem de longe a área mais superficial por massa de todas as partículas. Como um exemplo simples um cubo de 1 mm, se dividido em vários cubos de 1nm, sua massa permanece a mesma mas a área de superfície aumenta no fator de um milhão (HOCELLA ; MADDEN, 2005).

Um dos motivos do grande entusiasmo pelos nanomateriais é a possibilidade de controlar suas propriedades, e de adquirir nano-objetos ou nanomateriais com propriedades não usuais como óptica, química, fotoeletroquímica e eletrônica (VEJA; MANDAL et al., 2006). É uma das preocupações é se a falta de conhecimento sobre os riscos supera os benefícios (CASALS, GONZALEZ ; PUNTES, 2012).

A toxicidade celular de nanopartículas frente às células de mamíferos é determinada, também, de acordo com a forma, o tamanho, propriedades de superfície das nanopartículas (ARNIDA et al., 2011).

Cientistas realizaram um estudo sobre traços de metais pesados em partículas no ar coletadas do Detroit, Michigan (EUA), área urbana. Presumivelmente, muitas dessas partículas são antropogênicas. Vários metais pesados, incluindo alguns que são rigorosamente regulamentados pelas agências do governo federal em muitos países devido à sua toxicidade (por exemplo, As, Cr, Pb, Se), foram detectados em partículas que vão para baixo para alguns nanômetros de tamanho. E como apontado por Utsunomiya et al.

(2004), o potencial inflamatório destas nanopartículas no tecido pulmonar deverá ser elevado. Além disso, sua toxicidade química pode ser muito subestimada se, devido ao seu tamanho, eles mostram maior dissolução ou alteração da reatividade (HOCELLA ; MADDEN, 2005).

As nanopartículas são produzidas a partir de muitas substâncias, em muitas formas e tamanhos e com uma variedade de revestimento de superfície. A quantidade e forma (nanopartícula ou íon) dos nanomateriais liberados de produtos de consumo devem ser determinadas para avaliar os riscos ambientais e impactos sobre a saúde humana, da nanotecnologia (BENN ; WESTERHOFF, 2008).

A avaliação de risco a saúde de tão diversos materiais requer métodos analíticos validados, tanto para a sua caracterização em amostras de massa, quanto para sua detecção e medição do ar, como por exemplo, no local de trabalho, isto porque os níveis de nanopartículas devem ser mais altos em exposição ocupacional do que em outros ambientes, pelo menos durante certas operações (SAVOLAINEN et al., 2010).

As propriedades que tornam a nanotecnologia tão única e benéfica para aplicações tecnológicas, como o aumento da reatividade superficial, associado às propriedades físico-químicas alteradas, mudança da estrutura cristalina, pode por em perigo a saúde humana por causa do potencial efeito citotóxico, genotóxico, inflamatório e até cancerígeno (SAVOLAINEN et al., 2010).

Para complicar a questão de avaliação de risco e segurança, as nanopartículas não são um grupo uniforme de substâncias, ao contrário disso são caracterizadas pela grande diversidade de substâncias e morfologias, além de serem capazes de atravessar membranas biológicas, e atingir células, tecidos e órgãos que partículas maiores não conseguem. Podem flutuar no ar, viajando por grandes distâncias e como a sua maioria são novos compostos, que não existem na natureza, os danos ainda não podem ser avaliados (SAVOLAINEN et al., 2010; ALDROVANDI, 2013).

Para ter uma ideia da diversidade destas substâncias existem atualmente em torno de 50.000 diferentes tipos de nanotubos de carbonos devido as diferentes matérias-primas, processo de produção e catalisadores e esta mesma diversidade se aplica a muitos outros tipos de nanopartículas tornando

a avaliação de todos esses materiais uma tarefa complexa exigindo conhecimento especializado (SAVOLAINEN et al., 2010).

Para Nel (2006), muitas das promessas para nanotecnologia excedem em muito o impacto da Revolução Industrial, e tem transformado o mundo industrial, que tem buscado desenvolver produtos com esta nova tecnologia para assim oferecê-los com atrativos diferenciados para o consumidor. Considerando que estava cada vez mais difícil, estabelecer este diferencial utilizando substâncias em escala macro, parecendo que “todas” as possibilidades já haviam sido exploradas, os materiais em escala nanométrica permite um novo fôlego a pesquisa científica, pois trata-se das mesmas substâncias só que em função do tamanho diminuto (nano) obtém-se delas propriedades físico-químicas diferentes das que possuem em sua escala macro (WIJNHOFEN et al., 2009; BEHRA et al., 2013).

A nanotecnologia parece fornecer os meios para atingir as metas, que de outra forma já estavam inacessíveis. O desafio para o desenvolvimento de tais produtos, sejam estes nanotecnológicos ou não, é que o uso no corpo humano deve ser efetivo tanto quanto seguro. Para atender tais parâmetros deve-se combinar excelente engenharia ou formulação, além de extenso conhecimento biológico e utilizar compostos biotoleráveis e se não biogênico (CEVC ; VIERL, 2010).

É evidente que as aplicações da nanotecnologia poderão contribuir para a qualidade de vida, além de poder proporcionar grandes benefícios ambientais. Isto é evidenciado quando verificamos ser possível produção de materiais leves e resistentes, recuperação de água utilizando processo de baixo custo, bem como permitir vários benefícios em aplicações médicas, como por exemplo, as drogas inteligentes, quanto aos benefícios ambientais nos referimos à economia de matérias-primas, de energia elétrica, geração de poucos resíduos e redução da poluição ambiental (ARIGA et al., 2008; SAVOLAINEN et al., 2010; ALDROVANDI, 2013).

São diversas as aplicações atuais e potenciais da nanotecnologia. Nos alimentos, por exemplo, estes poderão ser manipulados para terem seu prazo de validade aumentado, reduzindo a sua sensibilidade ao calor (ALDROVANDI, 2013). Em medicamentos esta tecnologia tem sido considerada o campo muito

promissor para aplicação médica suscitam grandes esperanças, em termos de métodos de diagnóstico, administração localizada de fármacos, terapia gênico, engenharia de tecidos e medicina regenerativa (VUIBERT; BENSUADE-VINCENT, 2009). Sem falar nas nanopartículas magnéticas, cuja aplicação favorece variados campos de pesquisa como: medicina, diagnóstico, biologia molecular, química, bioinorgânica, existe ainda um alto potencial de aplicação em ciências ambientais, um deles é a utilização dessas partículas nanomagnéticas para retirada de metais de águas residuais promovendo a despoluição (NGOMSIK et al., 2005). Em cosméticos que é caracterizado por ser um setor dinâmico, buscando sempre inovações, o surgimento da nanotecnologia tem permitido a produção de formulações cosméticas mais eficazes e estáveis, com um sensorial mais aceitável pelos consumidores, solucionando problemas estéticos pela diversificação na possibilidade de escolha dos produtos, desde os tradicionais hidratantes, os autobronzeadores, antirrugas, e produtos para tratamentos direcionados à prevenção da celulite, estrias, gordura localizada e outros (SCHMALTZ, SANTOS ; GUTERRES, 2005).

Nenhum setor ficará alheio à nanotecnologia e por causa da ampla aplicação, a indústria comercial de nanotecnologia prever crescer até 3 trilhões de dólares em 2015 (AHAMED, ALSALHI ; SIDDIQUI, 2010).

3.2 A INTERFACE ENTRE NANOMATERIAIS E SISTEMAS BIOLÓGICOS

A nanotecnologia aplicada aos sistemas biológicos nos remete a dois mundos: o orgânico e sintético que se funde em uma nova ciência, a nanociência. Na interface entre nanomateriais e sistemas biológicos, é preciso preocupar-se com o uso seguro dos projetos nanotecnológicos para aplicações biológicas. Esta interface compreende as interações físico-dinâmicas, cinética e trocas termodinâmicas entre as superfícies de nanomateriais e as superfícies dos componentes biológicos (proteínas, membranas, fosfolipídios, vesículas de endocitose, organelas, DNA, fluídos biológicos, pele, etc) (NEL et al., 2009).

Existem relatos de que o tamanho, forma, propriedades de superfície definem uma importante regra determinando toxicidade celular de nanopartículas em células de mamíferos (ARNIDA et al., 2011).

As nanopartículas devem ser tratadas como uma nova química do ponto de vista de risco porque elas podem ultrapassar as barreiras de proteção normal do corpo dado seu tamanho (CROSERÁ et al., 2009). As nanopartículas podem migrar mais facilmente em sistemas biológicos, como o corpo humano, e serem capazes de atravessar as barreiras biológicas no pulmão, intestino, ou do cérebro e, portanto, causar exposição inesperada e não experimentada de forma tão usual como se prever acontecer com o uso e grande exposição aos nanomateriais (LÖVESTAM et al., 2010).

Recente estudo sobre as formas de exposição indica que nanomateriais ou nanopartículas podem chegar à corrente sanguínea por inalação ou ingestão, e alguns podem penetrar a pele, sendo capazes de atravessar membranas biológicas e atingir células, tecidos e órgãos (ALDROVANDI, 2013).

Logo se verifica que as possíveis rotas de entrada no corpo, incluem a absorção através da pele ou inalação, ambas as possibilidades de exposição podem ocorrer em função do uso de cosmético (CROSERÁ et al., 2009).

A pele é o maior órgão do corpo humano equivale a 10% da massa corpórea e tem uma importante função de barreira, protegendo de agressores externos. Quatro vias de penetração através da pele têm sido identificadas dependendo da propriedade físico-química do composto, são estas: intercelular, transcelular, duas penetrações através de apêndices da pele, que são o folículo piloso e as glândulas sudoríferas. É sabido que moléculas lipofílicas muito pequenas podem facilmente penetrar a pele, além disso, uma variedade de fatores pode influenciar na extensão da absorção dérmica: a integridade da barreira da pele, contaminantes na superfície, a anatomia do local, e presença de doenças de pele como alergia, irritação, dermatite de contato, eczema atópico e psoríase. Outros fatores ainda, podem também interferir, como por exemplo, a flexão mecânica, e a irritação com o uso de detergentes, pois podem aumentar a absorção na pele (LARESE et al, 2009).

A absorção dérmica de produtos cosméticos deve ser considerada como uma avaliação de risco, em particular, uma vez que os cosméticos são produtos de livre acesso e são usados diariamente e em grande quantidade. Segundo dados de Hamilton e Gannes (2011) as mulheres e os homens têm usado diariamente, em média, 12 produtos (até 168 ingredientes) e seis produtos cosméticos (85 ingredientes), respectivamente.

Muito pouco se sabe sobre a permeabilidade da pele à nanopartículas ou sobre a interação das células da epiderme com estas. O risco do contato dérmico baseia-se na hipótese de que nanopartículas possam atingir a corrente sanguínea e assim circularem por todo o organismo, sendo distribuídas para células e órgãos PASCHOALINO, MARCONE ; JARDIM, 2010.

Há dados que sugerem que as exposições a partículas ultrafinas, que, também se encontram disponíveis em produtos cosméticos, podem ser especialmente prejudiciais, induzindo o desenvolvimento de patologias tais como cardiovasculares, respiratórias e do sistema nervoso central (MATOS, SANTOS ; BARBOSA, 2011).

É improvável que consigamos prever e esgotar todas as formas de interações possíveis, mas ainda assim é imprescindível construir um marco conceitual de forma a orientar esta exploração e reduzir as variáveis (NEL et al., 2009).

Observamos que os efeitos benéficos da nanotecnologia estão bem descritos, apesar de ainda não totalmente explorado, contudo a alta velocidade com a qual os produtos de consumo estão sendo inseridos no mercado, urge a necessidade de entender melhor sobre os impactos negativos que as nanopartículas podem ter sobre o sistema biológico, e também meio ambiente. São poucos os estudos sobre os aspectos negativos, mas alguns dos recentes estudos têm mostrado que há razões para suspeitar que as nanopartículas possam provocar efeitos toxicológicos sobre o sistema biológico trazendo risco a saúde humana (BOUWMEESTER et al., 2009).

A associação entre efeitos tóxicos e dose é outra questão pendente para esta área em ascensão. A dose está ligada a quantidade de material envolvida na exposição que no passado se referia essencialmente à massa. Para o caso específico de nanopartículas muitos pesquisadores tem evidenciado que a

superfície dos nanomateriais é a métrica adequada para definição da dose, assim com a dose definida é possível buscar a melhor associação com o efeito resultante de uma curva dose-efeito significativo. Isto tem estimulado pesquisadores na busca desta correlação de modo a assegurar a segurança de uso da nanotecnologia (SAVOLAINEN et al., 2010).

3.3 NANOPARTÍCULAS DE PRATA

Prata (Ag, número atômico 47, peso atômica 107, 8682u) em sua forma metálica é um material dúctil, cujo ponto de fusão é 961,93°C, ponto de ebulição 2212°C, gravidade específica é 10.50 (20 ° C). A prata está presente, em produtos de consumo e no ambiente natural, em diferentes estados de oxidação química (prata metálica ou cátions de prata, mais comumente Ag⁺).

A prata é um elemento metálico branco e brilhante, possui a maior condutividade térmica e elétrica em relação aos demais metais, bem como a menor resistência de contato (CHEN ; SCHLUESENER, 2008). De acordo com Behra (2013) a prata tem sido vastamente utilizada há milhões de anos na história humana, como jóia, em utensílio doméstico, moeda, fotografia e explosivos. Vasos de prata foram usados nos tempos antigos para preservar a água e vinho e o pó de prata foi considerado por Hipócrates, o pai da medicina moderna, a cura para algumas doenças, suas propriedades eram indicadas para o tratamento de úlceras (CHEN ; SCHLUESENER, 2008).

Há indícios de que nanoprata sempre existiu na natureza, enquanto a produção deliberada de nanoprata tem sido praticada há mais de cem anos. Dependendo dos métodos de produção utilizados, diversos tamanhos e formas de nanoprata pode ser produzido. O principal desafio na produção de nanoprata e nanomateriais em geral, é o controle de suas propriedades físicas. Um exemplo é a temperatura de fusão, a qual é dependente do tamanho e pode ser inferior a 200 ° C quando a prata encontra-se na escala nanométrica, enquanto que a temperatura de fusão da prata em escala macro é 962°C (QIN et al., 2007).

Há mais de 120 anos atrás, em 1889, a prata coloidal já tinha sido desenvolvida por Lea de Carey, por meio da síntese de um citrato de prata

coloidal estabilizado. O diâmetro médio das partículas obtida por este método é entre 7 e 9 nm. a estabilização pelo citrato são idênticos aos relatórios recentes sobre a formação de nanop prata usando nitrato de prata e citrato. Um tipo de nanop prata sob o nome "Collargol" foi fabricado comercialmente desde 1897, e tem sido utilizada para fins médicos até hoje. É importante notar que os inventores de formulações de nanopartículas de prata nas décadas atrás determinaram que para eficácia da tecnologia, a nanop prata teria que ser dispersa na forma de partículas coloidais de tamanho inferior a 25nm em tamanho de cristalito (NOWACK, KRUG ; HEIGHT, 2011).

Então logo se verifica que apesar da nanotecnologia ser sempre citada como uma tecnologia nova, em se tratando da nanop prata isto não é verdade, (NOWACK, KRUG ; HEIGHT, 2011; BEHRA et al., 2013)

A retomada do interesse pela nanop prata foi, inicialmente, motivado pelo surgimento de bactérias resistentes aos antibióticos e aumento da prevalência de infecções adquiridas em hospitais (ARORA et al., 2008; PETICA et al., 2008; RAI, YADAV ; GADE, 2009; CHALOUPKA, MALAM ; SEIFALIAN, 2010).

As aplicações recentes utilizando nanop prata como agente antimicrobiano consistem em: suplementos alimentares, materiais para a embalagem de alimentos, revestimentos em dispositivos médicos, desinfetantes de água, filtros de ar, eletrônicos, eletrodomésticos, tecidos resistente ao odor e cosméticos em produtos tais como desodorantes. É importante notar que apesar de décadas de uso, a evidência de toxicidade de prata ainda não é clara (ABOU EL-NOUR et al., 2010; BEHRA et al., 2013)

Alt (2004) quando estudou partículas de prata na escala nanométrica a definiu como partículas de prata de tamanho que variam de 5 à 50nm com área de superfície ativa da nanop prata de $4\text{m}^2 / \text{g}$ em comparação com $2\text{m}^2 / \text{g}$ de pó de prata comercial, formam agregados de 2 à 5 mm, e a porosidade da nanop prata varia de 85% a 95% em comparação com 0% de porosidade na prata comercial. Tais características colocam a nanop prata em uma posição vantajosa em relação à prata em tamanho macro, pois amplia as aplicações deste material, além de tornar ainda mais eficiente a sua propriedade antimicrobiana, em função do menor tamanho de partícula, e, portanto maior área superficial e maior reatividade (LI et al., 2008). Devido a estas

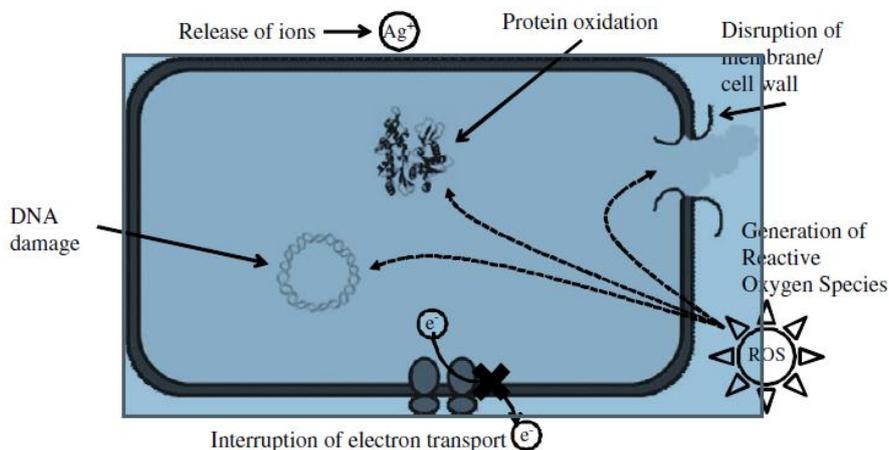
propriedades antimicrobianas a nanoprata, em comparação, inclusive, a outros metais é atualmente a nanopartícula mais usada em produtos de consumo e aplicações industriais (AHAMED, ALSALHI ; SIDDIQUI, 2010; FEITOSA, 2012; BEHRA et al., 2013).

Foi estimado que em 2011 cerca de 320 mil toneladas/ ano de nanoprata foram produzidas e utilizadas em todo o mundo, dados relativos à sua produção histórica não estão disponíveis (NOWACK, KRUG ; HEIGHT, 2011).

Apesar da certeza que se tem sobre a eficácia antimicrobiana desta nanopartícula, o seu efeito inibitório e bactericida, bem como o amplo espectro de atividades antimicrobianas, ainda não estão bem esclarecidos, o mecanismo de ação sobre as bactérias ainda gera incertezas (CHO et al., 2005), porém muitos mecanismos têm sido postulados até os dias de hoje, tentando explicar a propriedade antimicrobiana das nanopartículas de prata, como por exemplo: adesão das nanopartículas a superfície alterando as propriedades da membrana; as nanopartículas de prata têm sido reportadas degradar moléculas de lipopolissacarídeos; se acumula dentro da membrana formando poços e causa grande aumento na permeabilidade da membrana; as nanopartículas penetram na célula bacteriana causando danos ao DNA; a dissolução de nanopartícula de prata libera íons de prata antimicrobianos (LI et al., 2008).

Na Figura 1, estão retratados os possíveis mecanismos de ação antimicrobiana da nanoprata sobre os microorganismos.

Figura 1. Mecanismos da atividade microbiana, atribuído, a nanoprata.



Fonte: LI et al;2008

As propriedades físico-químicas desempenham um papel importante na atividade antimicrobiana da nanop prata. Em geral, partículas menores que 10nm são mais tóxicas as bactérias como *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa*. Nanop prata na taxa de tamanho de 1 a 10nm inibe certos vírus de se ligar a células hospedeiras, preferencialmente por ligação aos vírus gp120 glicoproteínas. Além do mais nanop prata triangular contém mais planos (1, 1, 1) reativos foi descoberta ser mais tóxica do que nanop prata em haste ou esféricas ou íons de prata (LI et al., 2008).

A prata e compostos inorgânicos de prata se ionizam na presença de água, fluidos corporais e exsudatos teciduais, isso reforça que um dos mecanismos de ação da nanop prata por meio da liberação de íons de prata (FEITOSA, 2012).

De acordo com Li et al (2008) a dissolução de nanop prata é fortemente dependente do tamanho da partícula, em que os tamanhos de partículas menores liberam uma quantidade maior de íons de prata, devido à sua maior área superficial em relação à massa. Outros estudos com nanop prata também, comprovaram a eficiente ação antiinflamatória da nanop prata, promovendo a cicatrização mais rápida de feridas (CHALOUPKA, MALAM ; SEIFALIAN, 2010).

A nanop prata possui potencial para ser aplicada em tratamento de doenças que requerem manutenção da concentração da droga em circulação, ou direcionamento para órgãos ou células específicas. É o caso que tem sido demonstrado, por ensaios in vitro, a habilidade da nanop prata de interagir com vírus HIV-1 e inibir a capacidade desse vírus de ligar-se a célula hospedeira (AHAMED, ALSALHI ; SIDDIQUI, 2010).

Em biomateriais também podemos encontrar aplicações com nanop prata. Os biomateriais possuem um risco elevado de infecção quando implantado no corpo humano, então, por exemplo, o cimento ósseo baseado em polimetilmetacrilato deve possuir uma carga de antibiótico para reduzir a taxa de infecção, mas apesar disso as taxas de infecção ainda chega a atingir 1% a 3% no total de procedimentos comuns, mas recentes estudos revelam que o cimento ósseo carregado com nanop prata (com um tamanho de 5-50 nm) é mais eficaz contra bactérias resistentes, do que o cimento ósseo carregado com o

antibiótico, comumente utilizado nestes biomateriais, a gentamicina (ALT et al., 2004).

A medicina tem demonstrado que a prata é capaz de combater mais de 650 microorganismos patogênicos (SEGALA, 2009).

Apesar de todos os benefícios e vários estudos científicos demonstrando o grande potencial deste agente antimicrobiano ainda há muitas preocupações quanto à segurança de uso da nanop prata, é importante notar que a nanop prata em função da sua maior reatividade em relação à prata em escala macro deve ter maior efeito tóxico (CHEN ; SCHLUESENER, 2008).

O único registro confirmadamente prejudicial à saúde com relação à exposição à prata é uma desordem estética denominada Argiria que provoca o escurecimento da pele tornando-a azulada (ARORA et al., 2008; CHEN ; SCHLUESENER, 2008; RAI, YADAV ; GADE, 2009). A argiria é causada pela ingestão da prata elementar, prata na forma de pó ou compostos a base de prata, ocorre quando partículas micrométricas causam a obstrução das camadas celulares causando envenenamento por prata. Isso não acontece com o uso de partículas de prata em escala nanométrica, porque estas partículas estão finamente dispersas e estão em tão baixa concentração, que são capazes de circularem pelas membranas celulares sem ocasionar danos a organismos superiores, visto que a concentração efetiva de prata para atuação contra microorganismos é de $0,1 \text{ ug.L}^{-1}$ e a concentração considerada tóxica a seres humanos é de 10 mg.L^{-1} (SEGALA, 2009) .

A toxicidade de nanop prata para os sistemas vivos tem sido investigada utilizando, tanto sistema *in vitro* quanto sistemas *in vivo*. Resultados de estudos *in vitro* revelam que os nanomateriais de prata induziram citotoxicidade e geração de espécies reativas de oxigênio (ROS) (AHAMED, ALSALHI ; SIDDIQUI, 2010; SAVOLAINEN et al., 2010; LANFREDI, 2012; TUTTLE, 2013). É importante ressaltar que ROS, sob determinadas circunstâncias, podem causar um estresse oxidativo, que podem danificar constituintes celulares. Há evidências de que o stresse oxidativo está relacionado com diversas doenças como doenças cardiovasculares, por exemplo (BARREIROS, DAVID ; DAVID, 2006).

Estudos *in vitro* tem demonstrado ainda, que a nanop prata tem potencial para induzir toxicidade em células derivadas de uma variedade de órgãos, incluindo pulmão, fígado, cérebro, sistema vascular e órgãos reprodutivos, tais estudos foram realizados em células de mamíferos (AHAMED, ALSALHI ; SIDDIQUI, 2010).

É importante citar aqui alguns destes estudos de modo a observar que há ainda muitas incertezas quanto à toxicidade das nanopartículas de prata, devemos observar que esta toxicidade dependerá de uma variedade de características da própria partícula, por exemplo, muitos estudos *in vitro* relata que a toxicidade da nanop prata tem deixado evidente a forte relação entre tamanho de partícula e o grau de toxicidade, é tanto que o tamanho de partícula tem sido estabelecido como uma característica física da nanopartícula que é frequentemente preditiva da toxicidade (TUTTLE, 2013).

Ahamed (2010) com o interesse de realizar uma avaliação crítica de recentes descobertas sobre a exposição à nanop prata e os riscos associados à saúde humana, elencou uma série de estudos observando que os resultados dos estudos sugerem que os danos e riscos serão diferentes em função da superfície química da nanopartícula de prata (revestimento), da dose, do tempo de exposição, do tamanho da partícula, observou-se, por exemplo, no ensaio *in vitro* onde utilizou células de hepatoma humano (HepG2), que apesar da dose não citotóxica (<0,5 ug/ml) usada no ensaio, as nanopratas provocaram formação de micronúcleos, que indica a indução de dano ao DNA; nanopartículas de prata com tamanhos 15, 30 e 55nm, geraram ROS e estresse oxidativo e tal toxicidade foi verificado ser dependente do tamanho da partícula, este resultado foi verificado expondo macrófagos alveolares de rato as nanop prata; nanopartículas de prata revestidas com polissacarídeo versus nanop prata não revestida, neste estudo foi utilizado células estaminais embrionárias e fibroblastos de ratos, constatou-se que ambas tanto nanop prata revestida quanto a sem revestimento induziram dano ao DNA e apoptose, porém a nanop prata revestida produziu um efeito mais severo; por outro lado em um outro estudo onde foi testada nanop prata revestida com carbono versus nanop prata não revestida, constatou-se que as partículas revestidas não eram tóxicas enquanto que as não revestidas resultou na diminuição da viabilidade

celular, sendo também dose-dependente, este estudo expos células de queratinócitos epidérmico humano (AHAMED, ALSALHI ; SIDDIQUI, 2010).

A toxicidade pode, potencialmente, ser uma função do tamanho das partículas, devido à sua relação com a velocidade de dissolução, a quantidade de área de superfície reativa, ou a biodisponibilidade (TUTTLE, 2013).

Metais pesados são elementos de transição, com preenchimento incompleto das orbitas d, que proporcionam cátions com a habilidade de formar componentes complexos que podem ou não ser oxidantes ativos. Em altas concentrações íons de metais pesados como a prata formam fortes complexos tóxicos o que os torna perigosos para funções fisiológicas (LANFREDI, 2012).

O estabelecimento de princípios e procedimentos de teste para garantir a fabricação segura e uso de nanomateriais no mercado é urgentemente necessária (NEL et al., 2006).

Conforme demonstrado nos estudos *in vitro* é fica claro que existe possibilidade das nanopartículas de prata produzir danos ao organismo humano, entretanto poucos são os estudos que tratam especificamente do uso dessas nanopartículas em cosméticos, ou da possibilidade de se ter um efeito sistêmico caso seja aplicado sobre a pele, por meio do uso de um cosmético.

Apesar dos produtos cosméticos serem produtos de baixo potencial de risco é importante lembrar que outras questões tornam estes produtos de relevante importância, questões como facilidade de lançamento destes produtos no mercado, em relação a um medicamento ou até alimento, cujas as exigências pelas autoridades sanitárias para que sejam liberados para comercialização são menores, possibilitando assim um maior número de produtos, anualmente, sendo disponibilizados no mercado, além disso, produtos cosméticos são utilizados diariamente e concomitantemente e não há restrição para o consumo de cosméticos, são produtos de livre acessibilidade (ANVISA, 2013). Temos que considerar ainda, que a segurança de um ingrediente é baseada, também, no potencial de exposição e rotas de exposição, e embora a maioria dos produtos cosméticos seja aplicados diretamente sobre a pele, alguns produtos podem ser aplicados por pulverização, além de outros serem aplicados em uma área onde há a

possibilidade de exposição oral ou ocular, logo se verifica que ainda que seja um produto cosmético, dependendo de algumas características da nanopartícula a absorção sistêmica pode ocorrer como resultado de uma exposição dérmica, por inalação e exposição oral e ocular (FDA, 2014).

Apolinário, (2011) relata sobre a preocupação do uso variado de produtos cosméticos, concomitantemente, claro que atualmente nem todos esses cosméticos tem nanopartícula em suas formulações, porém até quando, considerando a velocidade de desenvolvimento de produtos de consumo com nanopartícula, o aumento de produtos cosméticos com estas nanopartículas disponível no mercado é iminente, até porque a propriedade antisséptica tem sido demonstrada de grande interesse para o setor de cosméticos. Isso é verificado observando que é comum conter algum ingrediente antisséptico na formulação de produtos cosméticos (ANVISA, 2013).

Há estudos *in vitro* que demonstram que células como fibroblastos de ratos; carcinoma e fibrosarcoma de pele humana, queratinócitos epidérmicos humanos, quando também expostas a nanopartícula resulta em efeitos tóxicos como: apoptoses, indução de dano ao DNA, redução da disponibilidade celular, estresse oxidativo, fragmentação do DNA, alta atividade da caspase-3. Foi observado, inclusive, que quando restos cirúrgicos de pele abdominal humana foi exposta por 24h a nanopartícula num tamanho de 25nm e revestidas com polivinilpirrolidone, a nanopartícula foi capaz de permear a pele danificada em um sistema de célula de difusão *in vitro*. Evidências como estas preocupam, pois apesar da dificuldade que a pele impõe sobre a permeação de substâncias impedindo que estas atravessem epiderme e derme e tenham um efeito sistêmico, as alterações na fisiologia da pele poderia promover esta permeação, até porque neste caso específico as nanopartícula estaria num tamanho de 25nm, é uma partícula de tamanho muito pequeno aumentando as chances de acessibilidade desta partícula ao sistema sanguíneo (CROSER, et al., 2009).

A exposição, em curto prazo, de camundongos e ratos a diversos tamanhos e diferentes doses de nanopartícula por inalação e injeção intraperitoneal foi relatado induzir estresse oxidativo e inflamação (SCENIHR, 2013).

Muitos estudos tem sugerido que a liberação de prata dissolvida é a principal causa da toxicidade em humanos, no ambiente e em aplicações higiênicas, mas que, apesar desta observação um número crescente de estudos tem demonstrado que isto não pode por si só ser responsável pelos os efeitos tóxicos (SCENIHR, 2013), como observado na Tabela 01.

Foi observado que após a inalação, a absorção de prata foi mostrado pela presença de prata em vários tecidos. Isto, no entanto, não exclui a possibilidade de que a prata ter sido recolhido através do trato gastro-intestinal, foi depois eliminado do pulmão (NAZARENKO, 2011). Exposição por inalação via sprays, ou exposição oral é considerado de maior risco.

Quadro 1 Ranking do Potencial de Exposição Humana a Nanoprata

Produtos	Rota de Exposição	Potencial de Exposição
Limpeza	Inalação/dérmica	alto
Utensílio para cozinha	dérmica	baixo
Revestimento	dérmica	baixo
Suplemento alimentar	oral	alto
Cosmético para cuidado da pele	dérmica	alto
Higiene Oral	oral	alto
Produto Capilar	dérmica	baixo
Produto Infantil	dérmica	alto
Curativo	dérmica	alto
OTC (protetor solar e desodorante antitranspirante)	dérmica	alto
Brinquedo	dérmica/ oral	?
Computadores	dérmica	baixo
Saneantes	Inalação/ dérmica	alto

Fonte: SCENIHR, 2013

O fato de uma categoria de produto ser classificado com alto ou baixo potencial de exposição, na tabela acima referida, não deve ser visto como evidência para exposições elevadas absolutas, mas como uma indicação de exposições potencialmente altas (WIJINHOVEN et al, 2009; DEKKERS et al. 2007).

3.4 Iniciativas das Autoridades no Brasil e no Mundo

A nanotecnologia tem gerado muitas discussões, além de ser motivo de várias iniciativas governamentais como: projetos, relatórios, congressos internacionais, grupos de trabalho, opiniões científicas, entre outros. E todo esse empenho tem ocorrido em grande parte do mundo, entre países desenvolvidos ou em desenvolvimento (HOCK, YING ; WASH, 2011).

A velocidade com que cresce produtos cosméticos que fazem uso da nanotecnologia, assim como a velocidade em que estão sendo liberados no mercado é uma preocupação daqueles que tem o compromisso em resguardar a saúde pública e ambiental de seu país. Os órgãos regulatórios de todo mundo corre contra o tempo para entender mais sobre os riscos destas tecnologias, principalmente em produtos que terão contato com sistemas biológicos. Os benefícios não são todos conhecidos, mas trata-se de uma abordagem mais atrativa e de grande interesse econômico para o setor industrial e em consequência há um maior número de pesquisa com este foco, e as pesquisas sobre as questões de segurança ainda são escassas, é preciso que uma regulamentação fomenta e imprima sobre o setor industrial também esta necessidade, de forma mais mandatória, e este é o papel das autoridades (FAUNCE ; WATAL, 2010).

As poucas, mas crescentes pesquisas existentes sobre qual impacto a saúde e sobre o ambiente poderia ter tal tecnologia leva a indícios que é preciso ter cautela quando se trata do uso de determinadas nanopartículas, uma das evidências é que estudos sobre o impacto na saúde de partículas no ar tem mostrado, que de uma forma geral, quanto menores são as partículas mais tóxicas elas poderão ser, Isto é devido também ao fato que, ainda em se tratando da mesma massa por unidade de volume, há um aumento em termos de número de partículas na superfície, quando se diminui o tamanho das partículas, implicando em maior reatividade e toxicidade (SAVOLAINEN et al., 2010).

O desafio para as autoridades governamentais é grande, uma vez que é preciso que o desenvolvimento de uma regulamentação inicialmente abrangente, contrabalanceie, cuidando para que os riscos potenciais da

nanotecnologia não ofusque seus potenciais benefícios. É sempre preciso ter cuidado com as abordagens, uma vez que uma abordagem restritamente preventiva para regulamentação poderia prejudicar o desenvolvimento no campo dos estudos de segurança deixando de lado uma grande oportunidade de compilar os resultados destes estudos para formar a base para regulamentações e suas melhorias (SCENIHR, 2013).

Não existem definições acordadas internacionalmente ou terminologia para a nanotecnologia, nem protocolos para testes de toxicidade de nanopartículas, e sem protocolos padronizados para avaliar os impactos ambientais e a saúde humana das nanopartículas, não é possível estabelecer limites de tolerância seguros a saúde humana e ao meio ambiente. Os Protocolos existentes para as mesmas substâncias em tamanho macro são inadequadas quando as substâncias encontram-se na escala nanométrica (BLEEKER et al., 2013).

Segundo dados do Pen (2013), até 2012 o número de produtos que possuem nanopartículas e circulam no mercado superou 1620, sendo que em torno de 50% destes produtos são de uso pessoal e de aplicação na área da saúde. Este dado ressalta sobre a necessidade de uma regulamentação para o uso de nanotecnologia.

No Brasil desde 2005 vem sendo apresentados Projetos de Lei no Congresso Nacional com o objetivo de legislar sobre a matéria de nanotecnologias. Até 2013 foram apresentados 04 projetos de lei, dentre os quais dois foram arquivados e dois ainda estão em tramitação (CÂMARA DOS DEPUTADOS, 2013).

Na esfera executiva, a Portaria nº 510 de 10 de julho de 2012, instituiu o Comitê Interministerial de Nanotecnologia, cuja finalidade é assessorar os ministérios na integração da gestão, na coordenação e no aprimoramento das políticas, diretrizes e ações voltadas ao desenvolvimento das nanotecnologias no Brasil. Foi instituído ainda, o Grupo de Trabalho de Regulação em Nanotecnologia, que se ocupa especificamente na coordenação e articulação de ações voltadas a criar um ambiente regulatório favorável ao desenvolvimento das nanotecnologias no Brasil, dando suporte ao Comitê Interministerial de nanotecnologia.

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) instituiu o Comitê Interno de Nanotecnologia (CIN), por meio da Portaria 993, de 10 de junho de 2013. De acordo com a Portaria uma das atribuições seria elaborar um diagnóstico institucional relacionado à dimensão da nanotecnologia para a vigilância sanitária. De acordo com este diagnóstico elaborado pelo CIN (2013), os cosméticos representam 94% do total, dentre os produtos que declararam usar nanotecnologia, são estes: alimentos, medicamentos, saneantes e produtos para saúde.

Em 2013, o Brasil e a China aceitaram o convite do International Cooperation on Cosmetics Regulation (ICCR) para participar das reuniões do ICCR. Inicialmente o Brasil e China participavam como países observadores. Em 2014, o Brasil foi inserido como membro e somente a China permanece como país observador. O ICCR é um grupo de cooperação internacional em regulação para cosméticos, composto por representantes do governo e a iniciativa privada, foi estruturado em 2007 por: Canadá (Health Canada, Canadian Cosmetic Toiletry na Fragrance Association - CCTFA); Comunidade Europeia (EC, CE), Estados Unidos da América (Food and Drug Administration - FDA, Personal Care Products Council - PCPC) e o Japão (Ministry of Health, Labour and Welfare -MHLW, Japanese Cosmetic Industry Association -JCIA).O Brasil está representado pela Gerência Geral de Cosméticos (GGCOS/Anvisa) e Associação Brasileira da Indústria de Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos (ABIHPEC), representando o setor privado.

De acordo com pesquisa feita pela Anvisa, por meio da Assessoria de Assuntos Internacionais (Ainte), os países e organismos internacionais que possuem normas legais que tratam ou regulamentam sobre a matéria nanotecnologia são: União Europeia (UE), Estados Unidos da América (EUA), Canadá, Reino Unido, China, Tailândia, Japão e Austrália (AINTE, 2014).

A Comunidade Europeia já tem publicado uma série de estudos e relatórios sobre nanotecnologia com opiniões de Comitês Científicos e recomendações, que são usados como referências para a regulação desta tecnologia (EU, 2011).

Para cosméticos, especificamente, foi publicada a Regulação (EC) N° 1223/2009 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 30 de novembro de

2009, relativo a produtos cosméticos. De acordo com a norma nanomaterial é um material insolúvel ou biopersistente, fabricado intencionalmente e dotado de uma ou mais dimensões externas ou de uma estrutura interna, numa escala de 1 a 100nm. A regulamentação determina que, 6 meses antes da colocação de um produto cosmético no mercado, que contenha nanomaterial, a pessoa responsável deve informar à Comissão Europeia sobre a presença de substâncias sob a forma de nanomateriais e a respectiva identificação e as condições de exposição razoavelmente previsíveis, e deverá indicá-las na lista de ingredientes do rótulo, inserindo a palavra, nano, entre parêntesis a seguir dos nomes destes ingredientes.

Nos Estados Unidos, o órgão governamental responsável pelo controle dos cosméticos, e outros produtos, é o FDA, este órgão publicou em junho de 2014 um Guia orientativo para as indústrias sobre a Segurança de Nanomateriais em Produtos Cosméticos. O objetivo do documento é fornecer orientação para a indústria e outras partes interessadas (por exemplo, universidades, outros grupos regulamentares) sobre a opinião do FDA sobre a avaliação da segurança dos nanomateriais em produtos cosméticos. O documento de orientação destina-se a apoiar a indústria e outras partes interessadas na identificação dos potenciais problemas de segurança dos nanomateriais em produtos cosméticos e desenvolver um quadro de avaliação.

Os países têm um interesse em comum no que diz respeito à nanomateriais, que é de estabelecer uma definição, que seja adotada internacionalmente, para nanomateriais, este ponto sendo definido será possível estabelecer normas que garantam uma maior proteção aos consumidores, a livre circulação de mercadorias e a segurança jurídica dos fabricantes.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 MATERIAIS

4.1.1 Sistema de Informação da ANVISA (Datavisa) a cerca dos Produtos Cosméticos que se encontram Regularizados no Brasil.

4.1.2 Produtos Cosméticos usados como Amostra para Avaliação do Dossiê Protocolado na ANVISA e Caracterização dos Produtos.

Para melhor organização e facilitar a identificação das amostras dos produtos, estas foram identificadas por códigos. No Quadro 2 encontram-se os significados das abreviações.

Quadro 2 - Significados das abreviações das amostras.

Abreviações	Significado
A1	Desodorante Antitranspirante roll on com citrato de prata
A2	Desodorante Antitranspirante aerossol com citrato de prata
B1	Desodorante Antitranspirante roll on com cloreto de prata
B2	Desodorante Antitranspirante aerossol com cloreto de prata

Fonte: Própria

4.1.2.1 Produto Cosméticos com Citrato de Prata

- Desodorante Antitranspirante: foi adquirido no comércio brasileiro oito produtos desodorante antitranspirante, identificados previamente no Datavisa, com citrato de prata em sua formulação. Os produtos continham as seguintes características:

- 1) Forma de apresentação: aerossol e roll on.
- 2) Concentração do sal de prata na fórmula do produto: 0,00027 mg e 0,3 mg de citrato de prata, respectivamente.
- 3) Nomenclatura INCI: silver citrate

4.1.2.2 Produto Cosmético com Cloreto de Prata

- Desodorante Antitranspirante: foi adquirido no comércio brasileiro oito produtos desodorante antitranspirante, identificados previamente no Datavisa, com cloreto de prata em sua formulação. Os produtos continham as seguintes características:

- 1) Forma de apresentação: aerossol e roll on.
- 2) Concentração do sal de prata na fórmula do produto: 0,00002 mg de cloreto de prata, em ambos os produtos.
- 3) Nomenclatura INCI: silver chloride

4.1.2.3 Produto Cosmético com Prata Coloidal

- Creme Corporal: 2 produtos cremes para massagem*, identificados previamente no Datavisa, com prata coloidal em sua formulação. Os produtos continham as seguintes características:

- 1) Forma de apresentação: creme
- 2) Concentração da prata na fórmula do produto: 4 mg de prata coloidal.
- 3) Nomenclatura INCI: colloidal silver

*Estes produtos não foram encontrados no comércio, logo não foram submetidos à caracterização, mas somente tiveram seus dossiês analisados. Verificou que em seus dossiê não havia qualquer informação sobre a prata coloidal.

4.2 MÉTODOS

4.2.1 Compilação dos produtos cosméticos contidos no banco de dados da ANVISA que possuem em sua composição compostos de prata.

Produtos que podem conter nanopartículas de prata. Uma pesquisa realizada na ANVISA em 2013.

No Datavisa há vários critérios de busca um deles é pelo nome do produto. Então, inicialmente, a pesquisa foi realizada utilizando como critério de busca o termo “Nano” no nome do produto, foram encontrados 611 produtos que continham o termo Nano na denominação do produto, visando verificar quantos produtos entre esses teriam nanop prata, foi feita nova busca incluindo o termo “silver” no critério de busca que verifica as substâncias que compõem a fórmula dos produtos, foram encontrados 36 produtos com prata na fórmula. O termo silver foi utilizado e não prata, uma vez que de acordo com a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 4 de 30 de janeiro de 2014, os produtos cosméticos devem informar os ingredientes que compõem a fórmula, por meio da nomenclatura INCI, que é uma nomenclatura internacional para ingredientes cosméticos e segundo esta nomenclatura a prata está identificada como silver.

Após realizada a pesquisa no Datavisa, observou-se haver alguns sais de prata sendo utilizados nas composições dos produtos, dentre os sais foram escolhidos para o objeto desta pesquisa, citrato de prata e cloreto de prata, além da prata coloidal. Estas foram escolhidas por ter sido observado junto à literatura que são sais utilizados, normalmente, para obtenção de nanop prata. E a prata coloidal pela própria definição de sistemas coloidais que trata-se componentes que apresentam pelo menos uma das dimensões entre 1nm e 1µm.

4.2.2 Análise dos processos apresentados, pelas empresas, à Anvisa, de modo a verificar se entre os documentos havia informações sobre os sais de prata e a prata coloidal e se estariam ou não em escala nanométrica.

Foi solicitado junto a área de armazenamento de documentos da Anvisa, a UNDOC, todos os processos de registros referentes aos 36 produtos, os produtos dentre esses que se encontravam notificados foram analisados no próprio sistema eletrônico, Datavisa, já que para produtos notificados, os processos são montados eletronicamente, por meio do Sistema de Petição Eletrônico de Cosméticos, e o protocolo é online tratando-se portanto de um procedimento totalmente eletrônico, conforme instituído pela RDC nº 343 de 13 de dezembro de 2005, atualmente esta norma encontra-se

revogada e a nova norma que regulamenta sobre este tema é a RDC nº 44 de 30 de janeiro de 2014.

4.2.3 Caracterização dos produtos cosméticos com citrato de prata, cloreto de prata ou prata coloidal em sua formulação.

Neste item estão descritos os procedimentos experimentais, os métodos analíticos utilizados para realizar a caracterização dos produtos comerciais verificando a presença da nanopartícula de prata, concentração e tamanho de partícula. Os procedimentos experimentais foram realizados no Laboratório de Análises Térmicas da Universidade Federal de Campina Grande (UAEMa/UFCG), e no Laboratório de Síntese de Materiais Cerâmicos (LabSMaC) da UFCG. As amostras que seriam utilizadas no MEV e DRX foram preparadas sendo submetidas à secagem uma vez que se trata de produtos em solução pouco viscosa, e para esta técnica somente amostras secas podem ser utilizadas no equipamento. As amostras foram desidratadas no microondas por 5 minutos. Todas as amostras tanto as submetidas a secagem e as demais foram separadas em triplicata e caracterizadas por meio de difração de raios X, Espectrometria de Infravermelho com Transformada de Fourier, Microscopia Eletrônica de Varredura/Energia Dispersiva de raios X, Análise Termogravimétrica, Calorimetria Exploratória Diferencial e Distribuição Granulométrica.

4.2.3.1 Difração de Raios X (DRX)

As amostras foram caracterizadas estruturalmente a partir dos dados de difração utilizando um difratômetro de raio X SHIMADZU (modelo XRD 7000, radiação $\text{CuK}\alpha$).

4.2.3.2 Espectrometria de Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR)

Os espectros de FTIR foram obtidos usando um espectrômetro modelo 400 FT-IR/FT-NIR da marca Perkin Elmer, com varredura de espectro na faixa

de 4000 e 650 cm^{-1} , com resolução de 4 cm^{-1} e cada espectro corresponde a média de 20 varreduras. Esta técnica é utilizada para observar as bandas características dos materiais avaliados. A presença de bandas vibracionais, localizadas na região de um número de onda, indica o tipo de grupos funcionais presente na estrutura de uma molécula.

4.2.3.3 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)

A caracterização por MEV é uma técnica utilizada para análise microestrutural da morfologia e da topografia sobre superfícies dos sólidos e foi utilizado, para esta pesquisa, o equipamento da marca PHENOM, modelo MEV PROX, fabricante PHENOM WORD aumento máximo de 40000x, profundidade de foco 1mm, resolução de 30nm, tensão de 5, 10 e 15 KV, baixo vácuo e pressão variada (1 a 270 Pa), sem recobrimento metálico, mesmo em amostras não condutoras.

34.2.3.4 Análise Termogravimétrica (TG)

As curvas termogravimétricas foram obtidas utilizando uma termobalança, modelo SHIMADZU TGA-60, operada a uma taxa de aquecimento de 10 $^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$, numa faixa de temperatura que variou da ambiente até 1000 $^{\circ}\text{C}$, sob atmosfera de nitrogênio com vazão de 50 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$. As amostras analisadas foram adicionadas em cadinho de alumina. As análises foram realizadas no Laboratório de Análises Térmicas da Universidade Federal de Campina Grande (UAEMa/UFCG).

A estabilidade térmica dos materiais foi avaliada através de análises termogravimétricas (TG/DTA).

4.2.3.5 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

As análises de Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) foram conduzidas utilizando os equipamentos DSC Q20 da TA Instruments e DSC 8500 da marca Perkin Elmer. A aplicação desta técnica de Calorimetria

Exploratória Diferencial determina a pureza e mede as transições entálpicas da amostra. Operado com a taxa de aquecimento de $10\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ em atmosfera de nitrogênio e fluxo igual a $50\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$. As análises foram realizadas em placas de alumínio com uma massa de amostra de aproximadamente 1,7 mg.

4.2.3.6 Distribuição Granulométrica (DG)

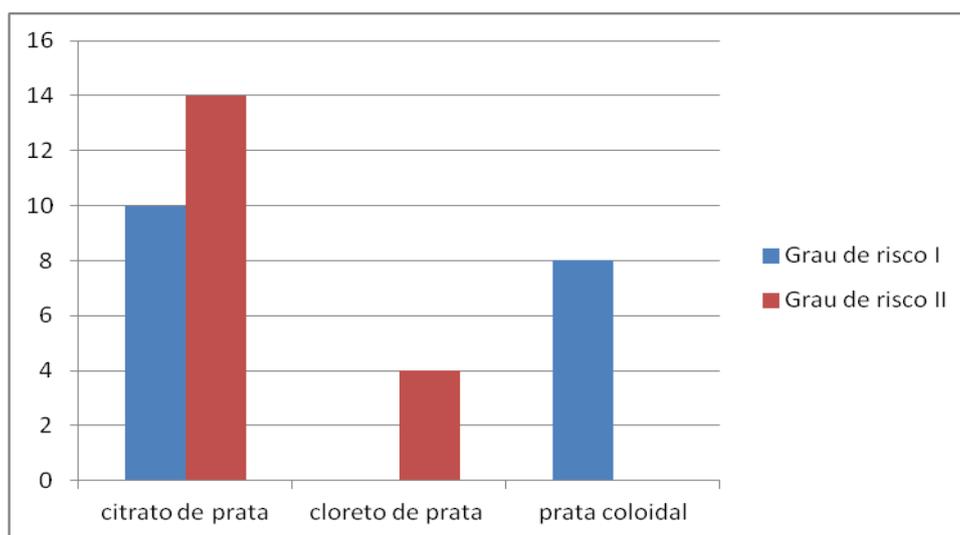
Com a finalidade de se verificar a distribuição do tamanho de partículas das amostras analisadas, foi utilizado a técnica de difração Laser para realizar a caracterização. Foi utilizado o equipamento analisador de nanopartículas SZ-100 series (HORIBA Scientific), que mede a granulometria na faixa de 0,3 nm a $8\mu\text{m}$. O SZ-100 utiliza a técnica de dispersão dinâmica da luz para determinar o tamanho das partículas. Espalhamento de luz dinâmica é a medição de flutuações na intensidade de luz dispersa com o tempo. A leitura ocorre através do movimento Browniano das partículas em um dispersante adequado. Esse ensaio foi realizado no laboratório de síntese de materiais cerâmicos (LabSMaC) da UFCG.

5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

5.1 LEVANTAMENTO DOS PRODUTOS COSMÉTICOS, A PARTIR DO DATAVISA, QUE POSSUEM EM SUA COMPOSIÇÃO COMPOSTOS DE PRATA E PRATA COLOIDAL.

Como observado na Figura 2 foram encontrados 24 produtos com citrato de prata, sendo que 14 são classificados com grau de risco II e 10 são classificados com grau de risco I; foram encontrados ainda, 4 produtos grau de risco II com cloreto de prata e 8 produtos grau de risco I com a prata coloidal. Um total de 36 produtos foram encontrados (DATAVISA, 2014)

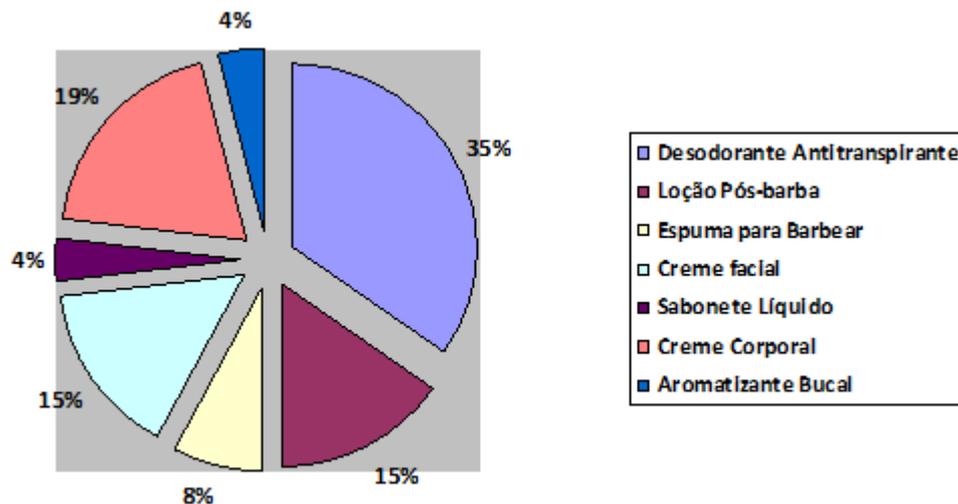
Figura 2- Quantidade de produtos cosméticos contendo citrato de prata, cloreto de prata e prata coloidal em sua composição.



Fonte: Própria.

A Figura 3 ilustra a proporção de cada categoria de produtos cosméticos contém sais de prata e prata coloidal.

Figura 3- Classificação, por categoria, dos produtos cosméticos contendo citrato de prata, cloreto de prata e prata coloidal em sua composição.



Fonte: Própria.

Observa-se que 35% dos produtos são desodorante antitranspirante, logo o maior número de produtos encontra-se nesta categoria de produtos, 15% loção pós-barba e 8% espuma de barbear, verifica-se que 58% do total deste tipo de produto cosmético, mais da metade, está sendo direcionado ao público masculino, talvez porque o apelo antisséptico seja mais aceito por esse público ou porque para essas categorias haja um interesse maior pela ação antisséptica.

De acordo com a RDC nº04 de 30 de janeiro de 2014, Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes, são preparações constituídas por substâncias naturais ou sintéticas, de uso externo nas diversas partes do corpo humano, pele, sistema capilar, unhas, lábios, órgãos genitais externos, dentes e membranas mucosas da cavidade oral, com o objetivo exclusivo ou principal de limpá-los, perfumá-los, alterar sua aparência e ou corrigir odores corporais e ou protegê-los ou mantê-los em bom estado.

Nesta mesma norma está estabelecido a definição para produtos grau I e grau II. Os produtos com grau de risco II são produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes que possuem indicações específicas, cujas características exigem comprovação de segurança e/ou eficácia, bem como informações e cuidados, modo e restrições de uso. Os produtos com grau de

risco I são produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes que se caracterizam por possuírem propriedades básicas ou elementares, cuja comprovação não seja inicialmente necessária e não requeiram informações detalhadas quanto ao seu modo de usar e suas restrições de uso, devido às características intrínsecas do produto.

É importante esclarecer ainda, que quando citamos produtos registrados estaremos nos referindo a produtos com grau de risco II e quando mencionamos produtos notificados estaremos nos referindo a produtos com grau de risco I. Esta é uma nomenclatura, usualmente, utilizada pelo órgão de vigilância sanitária, em se tratando de produtos cosméticos.

5.2 ANÁLISE DOS PROCESSOS PROTOCOLADOS, PELAS EMPRESAS, JUNTO À ANVISA, COM O PROPÓSITO DE VERIFICAR SE A DOCUMENTAÇÃO TINHA INFORMAÇÕES SOBRE OS SAIS DE PRATA E A PRATA COLOIDAL E SE ESTARIAM OU NÃO EM ESCALA NANOMÉTRICA.

No Quadro 3 encontram-se compilados os dados encontrados nos processos.

Quadro 3 - Informações disponibilizadas nas petições para pedido de registro/notificação referentes aos 36 produtos cosméticos com sal de prata e/ou prata coloidal.

	Citrato de Prata	Cloreto de Prata	Prata Coloidal
São Empresas de Grande Porte?	Sim	Sim	Não
Foi apresentado estudo para comprovação da nanotecnologia?	Não	Não	Não
Quantidade de Produto Nacional	10	X	08
Quantidade de Produto Importado	14	04	x
Existe Apelo no rótulo sobre “nano”?	Não	Não	Não
Há nos Processos informações sobre a matéria-prima estar na escala nanométrica?	Não	Não	Não

Fonte: Própria.

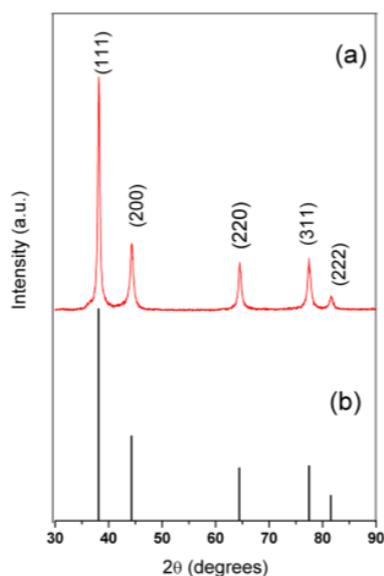
Verifica-se que as informações prestadas nos processos protocolados na Anvisa para autorização de fabricação/exposição a venda dos produtos cosméticos são restritas e pouco claras, dificultando construir um banco de dados que possa ser objeto de um regulamento no futuro. Nenhum dos processos analisados traziam quaisquer informações sobre a matéria-prima estar na escala nanométrica, ou qualquer outra informação sobre nanotecnologia.

5.3 CARACTERIZAÇÃO DOS PRODUTOS COSMÉTICOS COM CITRATO DE PRATA E CLORETO DE PRATA EM SUA FORMULAÇÃO

5.3.1 Difração de raios X

Nas Figuras 05, 06, 07 e 08 têm-se os difratogramas de raios X dos produtos cosméticos (desodorantes antitranspirantes) com citrato de prata (amostras A1 e A2) e com cloreto de prata (amostras B1 e B2).

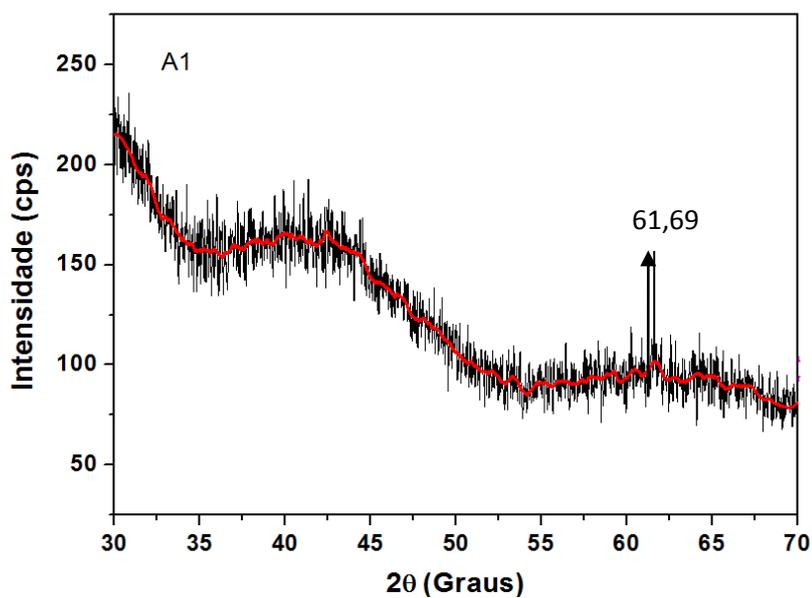
Figura 4- Reflexões de Bragg características das nanopartículas de prata e os seus planos cristalinicos. (a) Padrão de DRX para nanopartícula. (b) Joint Committee on Powder Diffraction Standards (JCPDS) arquivo de prata No. 04-0783



Fonte: LANJE et al.,2010

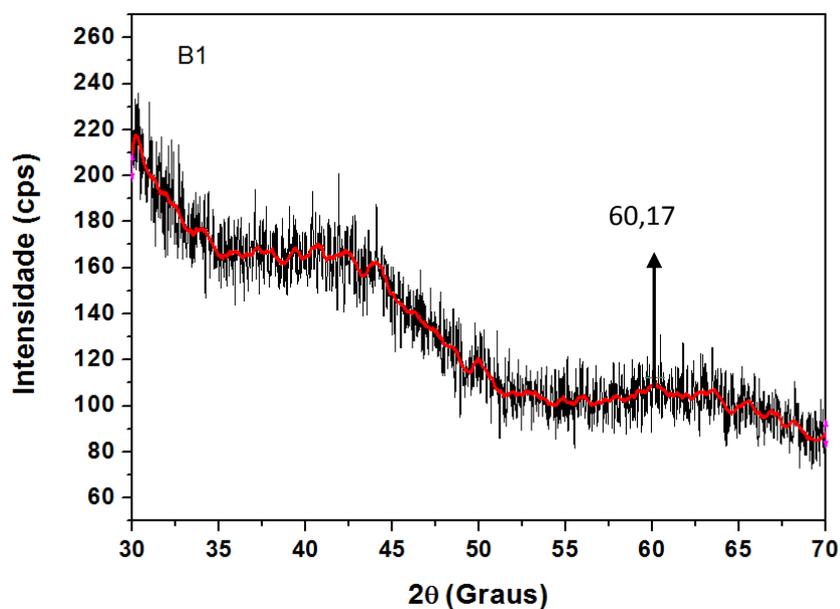
Na Figura 4 está demonstrado todos os planos cristalinos para nanop prata, onde o de maior intensidade (1 1 1), se refere ao mais cristalino.

Figura 5: Difratoograma de Raios X do produto desodorante antitranspirante aerossol com cloreto de prata - amostra A1



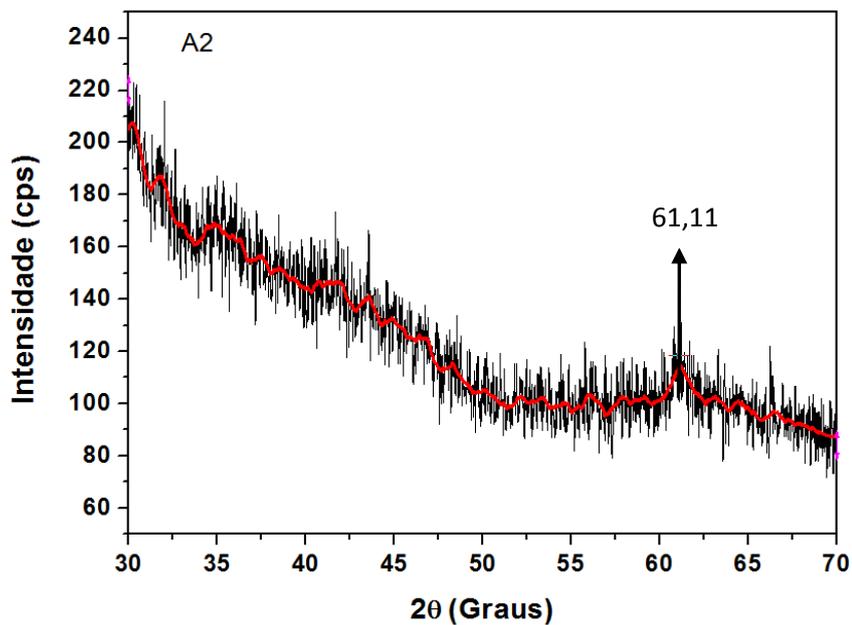
Fonte: Própria

Figura 6 - Difratoograma de Raios X do produto desodorante antitranspirante roll on com cloreto de prata - amostra B1



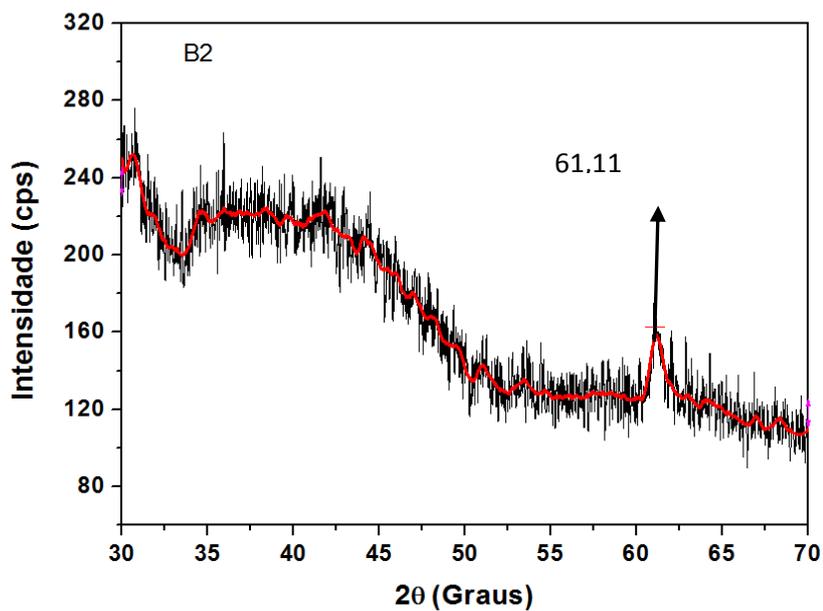
Fonte: Própria

Figura 7 - Difratoograma de raios X do produto desodorante antitranspirante aerossol com citrato de prata - amostra A2



Fonte: Própria

Figura 8 - Difratoograma de Raios X do desodorante antitranspirante roll on com cloreto de prata – amostra B2



Fonte: Própria.

Observam-se reflexões com picos largos de baixa intensidade que parecem se referir ao plano cristalino (2 2 0). Este pico é observado de forma mais evidente na Figura 8, referente à amostra B2, entretanto constatou-se que a reflexão de Bragg corresponde a $61,13^\circ$, o que revela não tratar-se de nanoprata que seria o correspondente a $64,52^\circ$ num plano cristalino (2 2 0) quando comparado com o cartão de difração de norma do Joint Committee on Powder Diffraction Standards (JCPDS), arquivo de prata N°. 04-0783, e com as reflexões também observadas em literaturas científicas, como por exemplo, os trabalhos publicados por Theivasanthi, Alagar (2012); Majeed Khan et al. (2011); Lanje et al. (2010) que caracterizaram a nanoprata.

Esta evidência não significa que não tenha nanoprata nas amostras, e pode nos levar a duas conclusões; uma que a concentração de nanoprata é muito pequena chegando a ppm e até ppb em algumas amostras, impossibilitando sua identificação por meio desta técnica, e outra que grande parte da prata poderá estar no estado iônico e por isto não apresentou nenhum pico de difração.

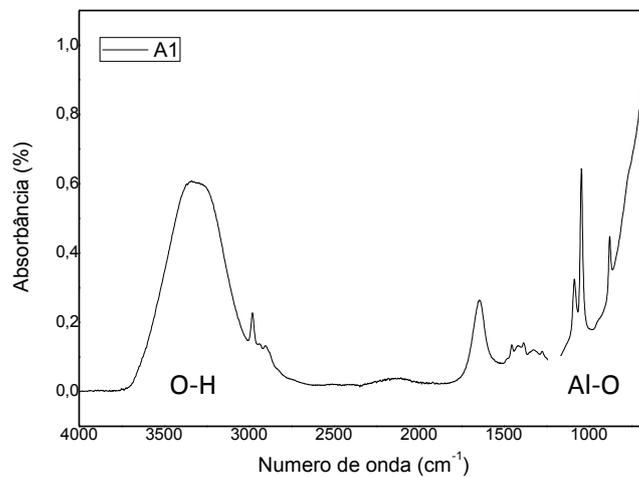
Observa-se ainda nas Figuras 5, 6, 7 e 8, a ausência de picos definidos, o que revela o caráter amorfo dos materiais analisados.

4.3.2 Espectrometria de Infravermelho com Transformada de Fourier - FTIR

Esta técnica foi utilizada para observar as bandas características dos materiais avaliados. A presença de bandas vibracionais, localizadas na região de um número de onda, indica o tipo de grupos funcionais presente na estrutura de uma molécula. Como as demais técnicas espectroscópicas, ela pode ser usada para identificar um composto ou investigar a composição de uma amostra.

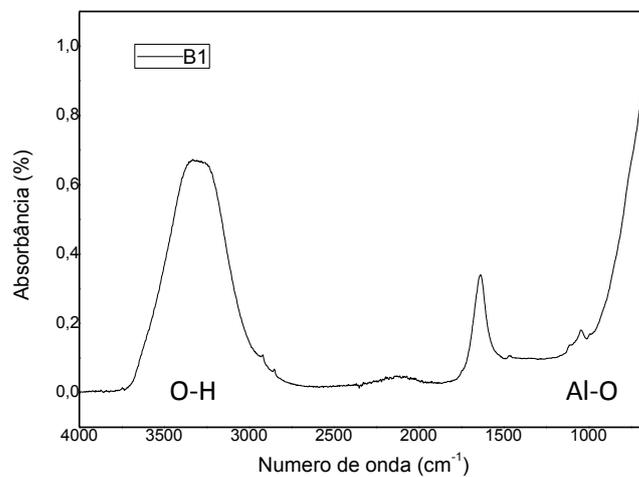
As Figuras 9, 10, 11 e 12 ilustram absorções e seus comprimentos de ondas, observadas para os materiais comerciais analisados.

Figura 9: Espectro de FTIR referente à amostra A1



Fonte: Própria.

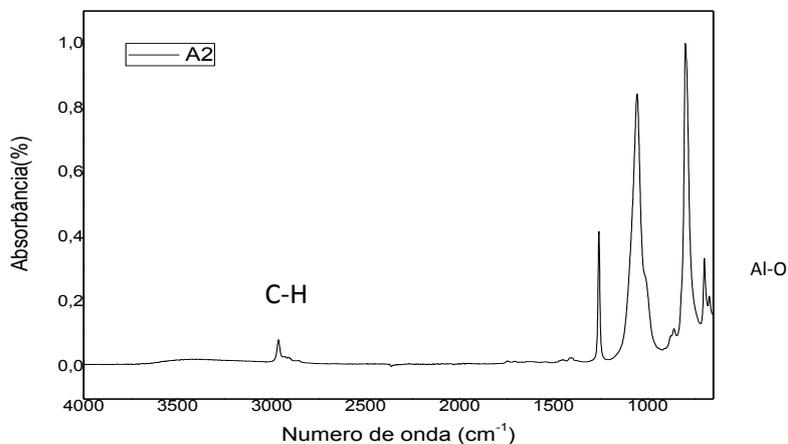
Figura 10: Espectro de FTIR referente à amostra B1



Fonte: Própria.

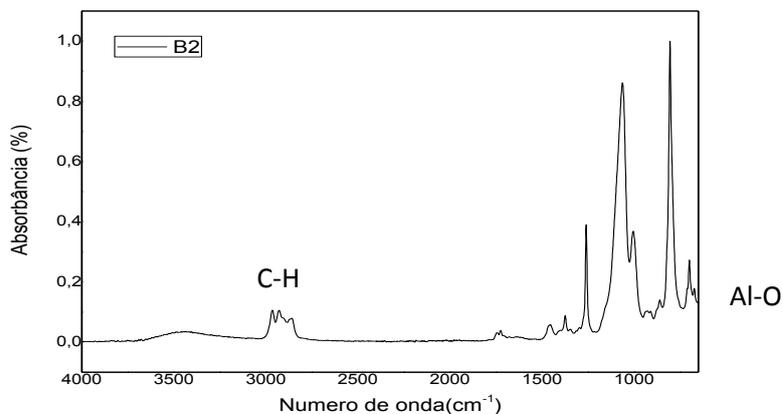
As Figuras 9 e 10 representam as amostras A1, B1, estes materiais apresentam bandas de OH relacionadas à água de hidratação em 3318cm⁻¹ também observado por DENADERI e CAVALHEIRO, (2012), este comportamento pode ser atribuído a alta proporção de água presentes na formulação das amostra em roll on.

Figura 11: Espectro de FTIR referente à amostra A2



Fonte: Própria.

Figura 12: Espectro de FTIR referente à amostra B2



Fonte: Própria.

Observa-se que as Figuras 11 e 12 que representam as amostras A2, B2 não se verificam o mesmo comportamento já que não há água adicionada a composição destes dois produtos. Verifica-se ainda, o estiramento da ligação C-H resultando uma banda de absorção de fraca intensidade na região entre 2850cm^{-1} a 2990cm^{-1} , característico dos alcanos. Por ser uma ligação de baixíssima polaridade, esta é uma absorção de baixa intensidade. Este perfil

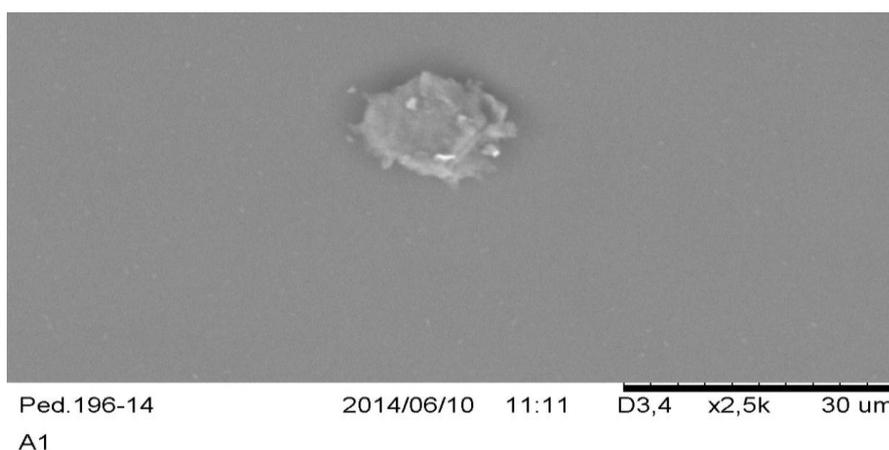
se deve a presença dos propelentes, o butano, isobutano e propano em ambas as amostras.

Em seu estudo, Oliveira (2004) observou vibrações Al-O em bandas abaixo de 950 cm^{-1} , este comportamento também pode ser verificado para as quatro amostras, em função da presença do agente antitranspirante na formulação, que sempre é um complexo de alumínio.

4.3.3 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)

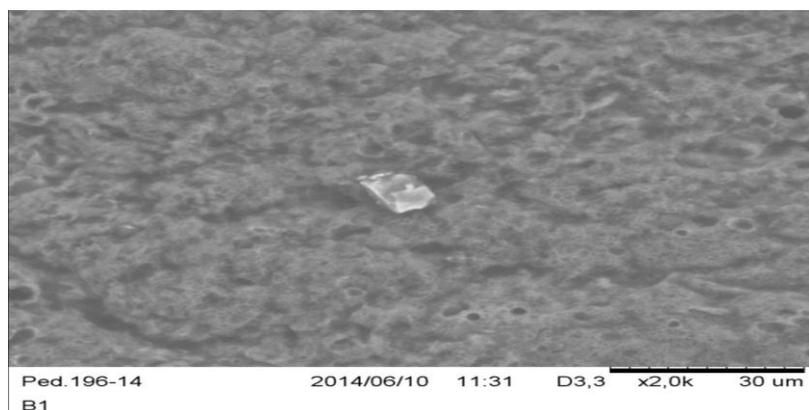
Na análise morfológica a partir da microscopia eletrônica de varredura observou-se que as imagens não são conclusivas, pois não é possível confirmar que as imagens se referem à nanopartículas, isto porque a forma como a amostra foi tratada não contribuiu para qualificação e quantificação de prata, nota-se inclusive que nestas imagens o tamanho das partículas observadas está em torno de 9 micrômetro (μm), porém foi verificado por difração de luz que o diâmetro das partículas em nanoescala está entre 200 e 1000nm, o que poderá ser observado na caracterização de distribuição granulométrica.

Figura 13: Micrografias, da amostra A1, obtidas por MEV



Fonte: Própria.

Figura 14: Micrografias, da amostra B1, obtidas por MEV



Fonte: Própria.

Figura 15: Micrografias, da amostra A2, obtidas por MEV

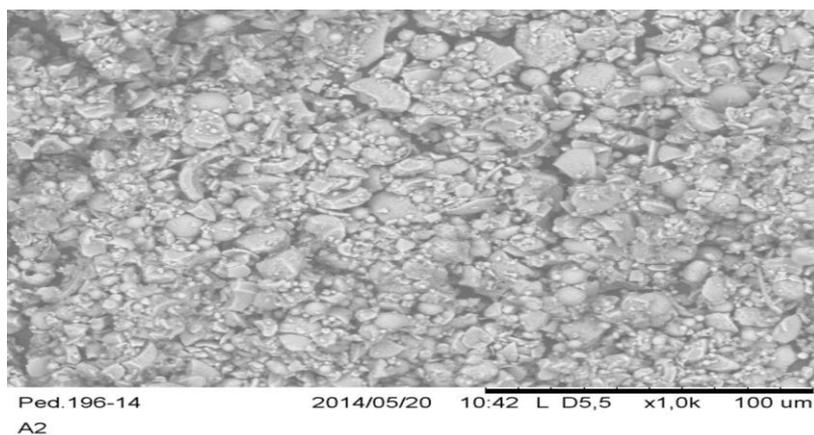
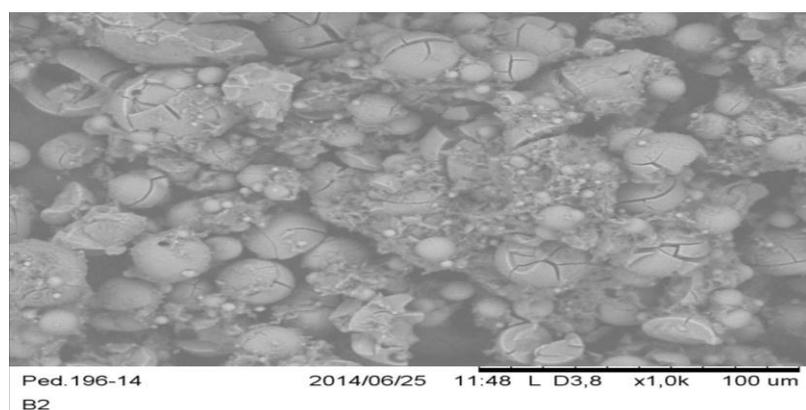


Figura 16: Micrografias, da amostra B2, obtidas por MEV

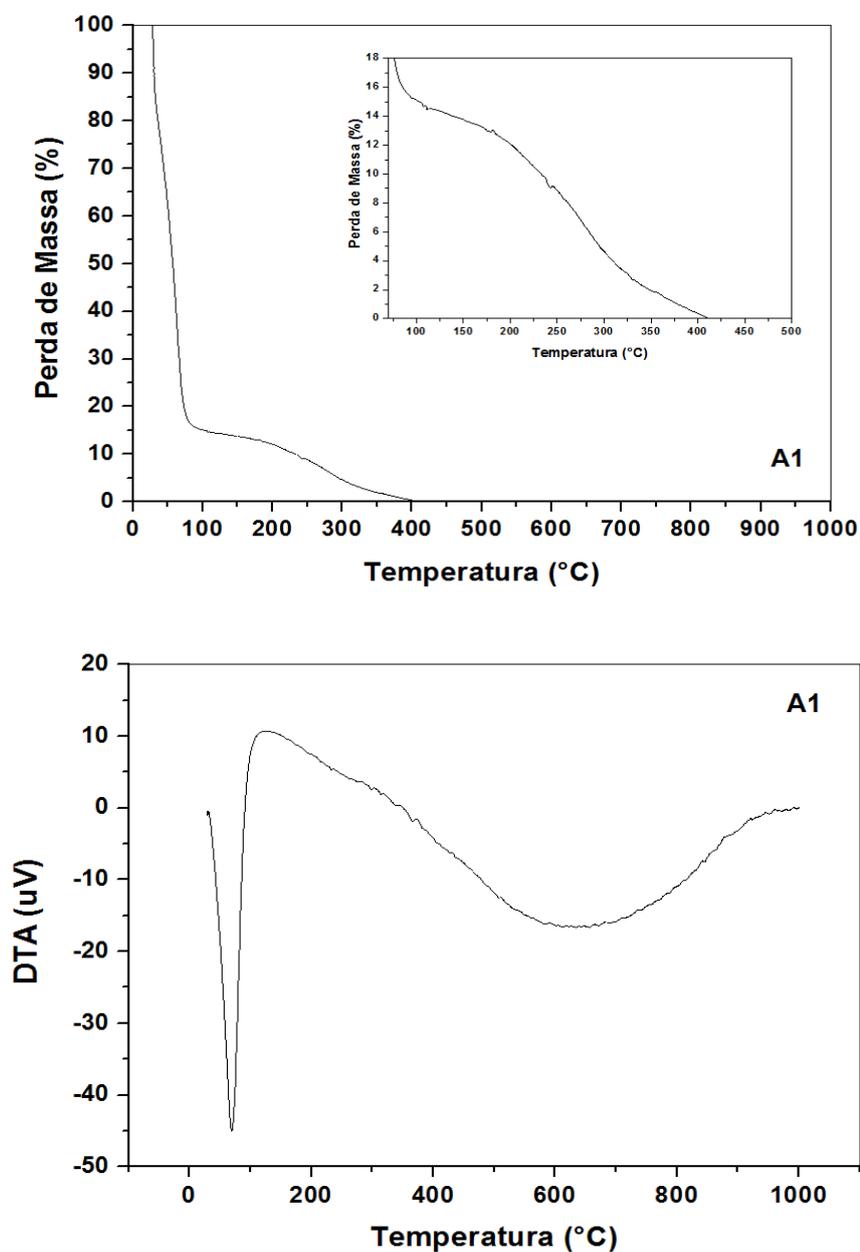


Fonte: Própria.

4.3.4 Análise Termogravimétrica (TGA)

Nas Figuras 17, 18, 19 e 20 observa-se que as curvas de TGA e DTA para as amostras de antitranspirante, apresentaram comportamento diferente evidenciado pelo número de eventos de perda de massa, isso deve ter se dado devido à composição química dos antitranspirantes serem diferentes.

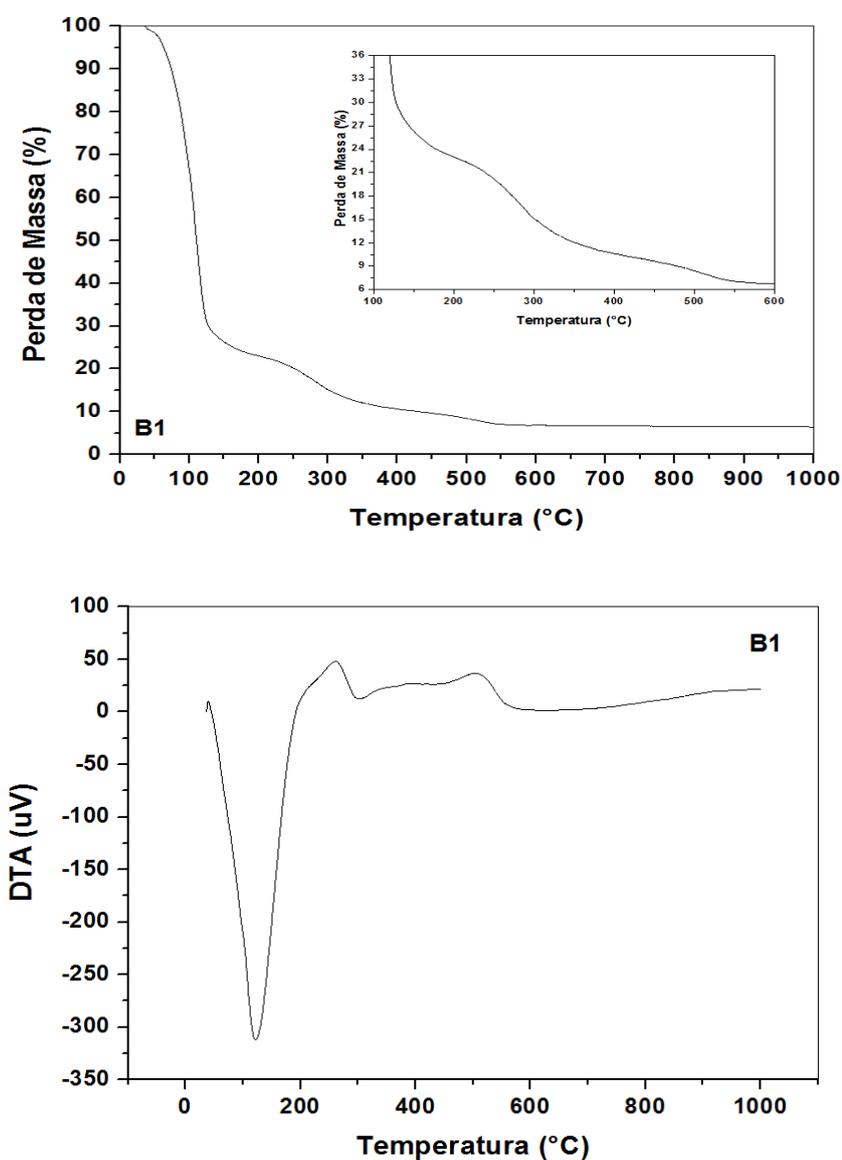
Figura 17: Resultados da análise termogravimétrica da amostra A1



Fonte: Própria.

Na amostra A1 observa-se um evento de perda de massa. Essa perda de massa ocorre entre 28 e 124,24°C, com perda de massa de 84,5%. Essa perda de massa foi representada na curva DTA por um pico endotérmico em 69°C e foi causado pela volatilização de álcool. Acima de 124,24°C observa-se uma segunda perda de massa referente à decomposição da fase orgânica.

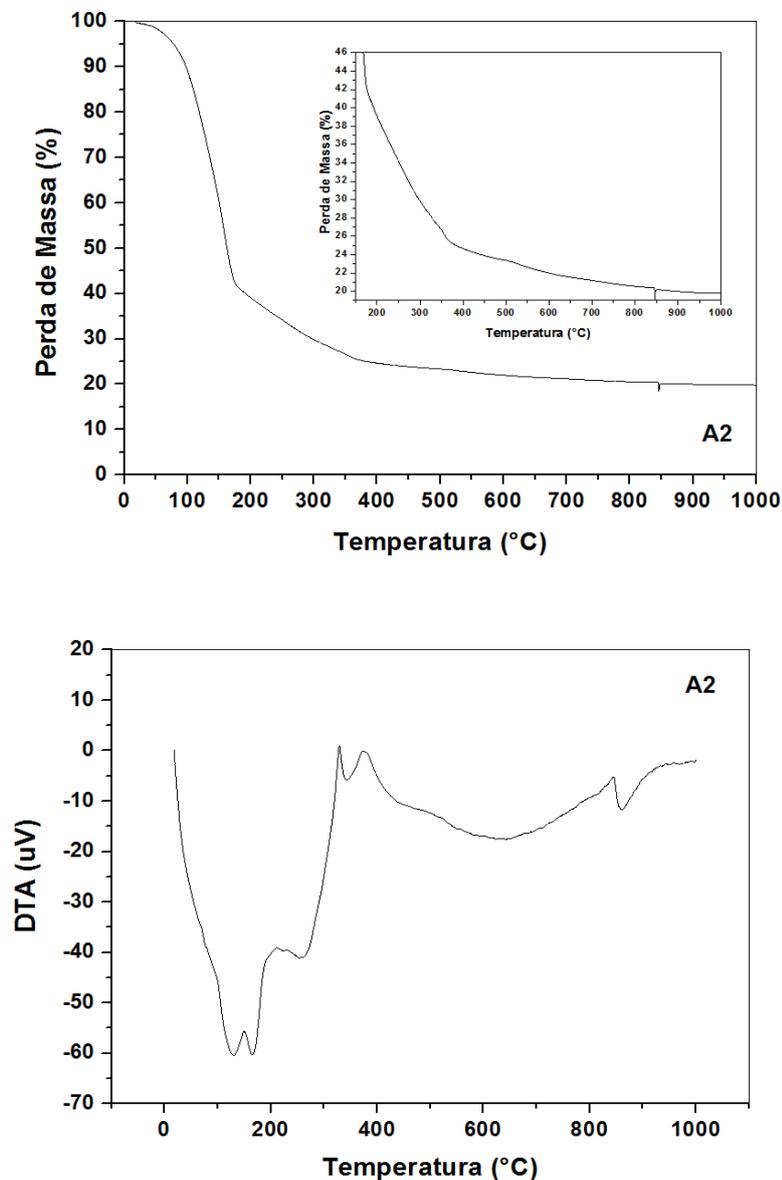
Figura 18 - Resultados da análise termogravimétrica da amostra B1



Fonte: Própria.

Para a amostra B1 observam-se três eventos de perda de massa. O primeiro evento ocorre entre 35,64°C e 216,35°C, com perda de massa de 77,67%. Essa perda de massa foi representada na curva DTA por um pico endotérmico em 122,13°C. O segundo evento ocorre entre 216,35°C e 300,28°C com perda de massa de 7,22%. Essa perda de massa foi representada na curva DTA por um pico endotérmico em 260,7°C. O terceiro evento ocorre entre 450,95°C e 543,46°C com perda de massa de 2,84%. Essa perda de massa foi representada na curva DTA por um pico endotérmico em 501,5°C. Acima de 543,46°C observa-se um patamar de estabilidade térmica.

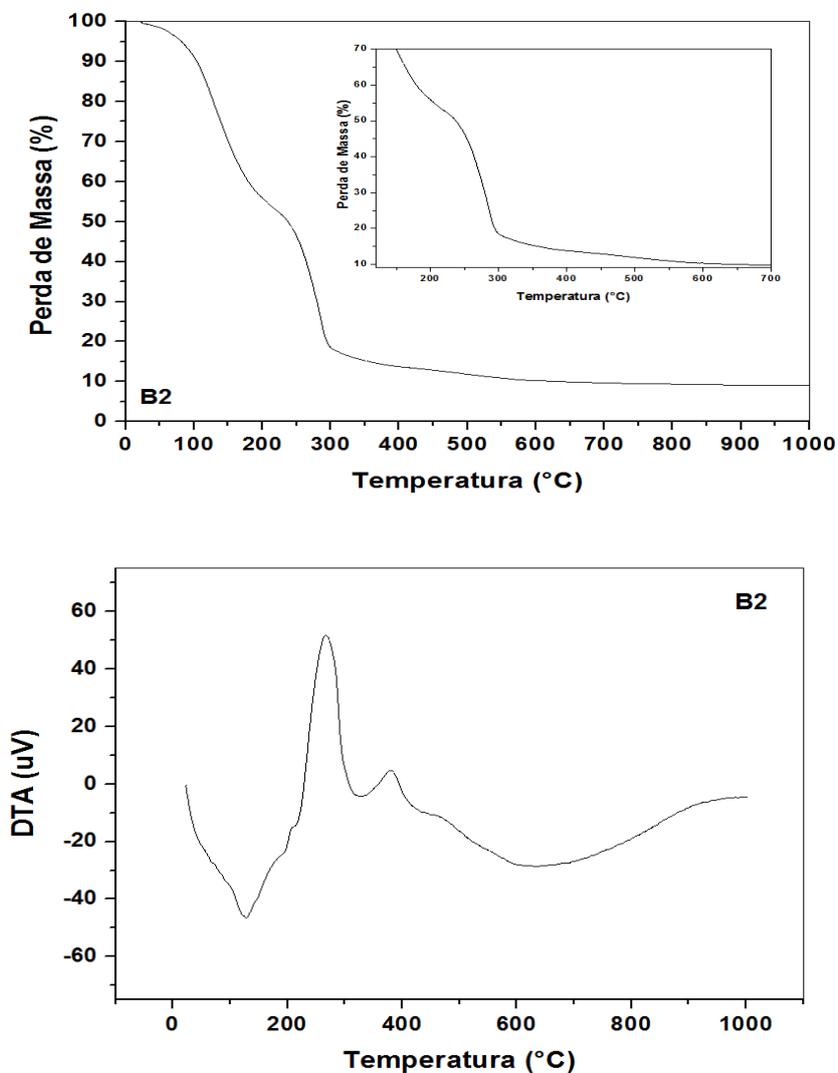
Figura 19: Curva Resultados da análise termogravimétrica da amostra A2.



Fonte: Própria.

Para a amostra A2 observam-se dois eventos de perda de massa. O primeiro evento ocorre entre 25°C e 221,44°C, com perda de massa de 62,72%. Essa perda de massa foi representada na curva DTA por um pico endotérmico em 150°C. O segundo evento ocorre entre 221,44 °C e 527,83°C com perda de massa de 13,98%. Essa perda de massa foi representada na curva DTA por um pico exotérmico em 342°C. Acima de 527,83°C observa-se um patamar de estabilidade térmica.

Figura 20: Resultados da análise termogravimétrica da amostra B2.



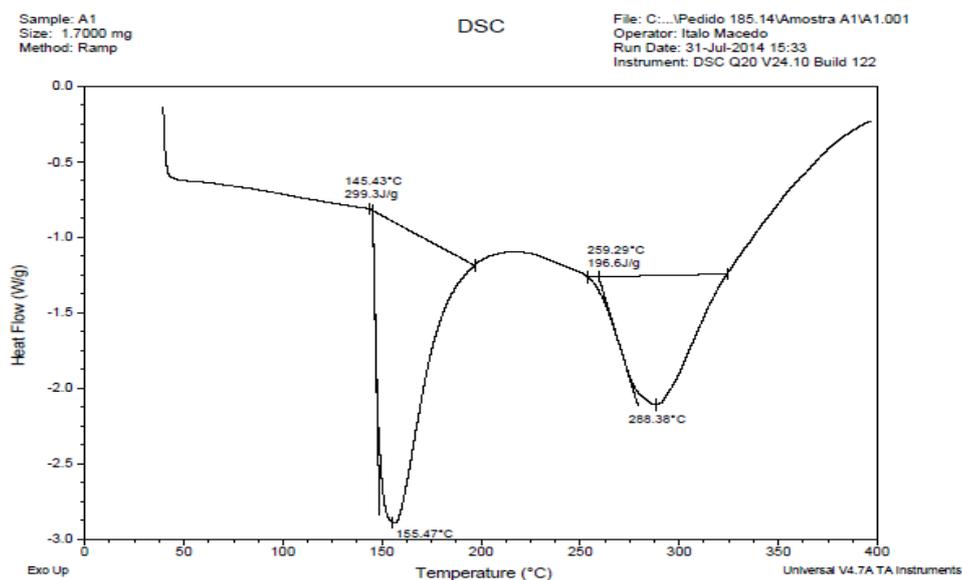
Fonte: Própria.

Para a amostra B2 observam-se dois eventos de perda de massa. O primeiro evento ocorre entre 24,14°C e 326,16°C, com perda de massa de 83,3%. Essa perda de massa foi representada na curva DTA por dois picos, um pico endotérmico em 130,33°C e um exotérmico 267,21°C. O segundo evento ocorre entre 326,16 e 446,49°C com perda de massa de 3,46%. Essa perda de massa foi representada na curva DTA por um pico endotérmico em 380,7°C. Acima de 446,49°C observa-se um patamar de estabilidade térmica.

4.3.5 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

Na calorimetria diferencial exploratória são determinadas transições térmicas, como fusão, transição vítrea ou gelificação. Quando componentes de uma mistura apresentam interação molecular, podem ocorrer mudanças nas propriedades térmicas. A seguir as transições térmicas demonstradas nas Figuras: 21, 22, 23 e 24.

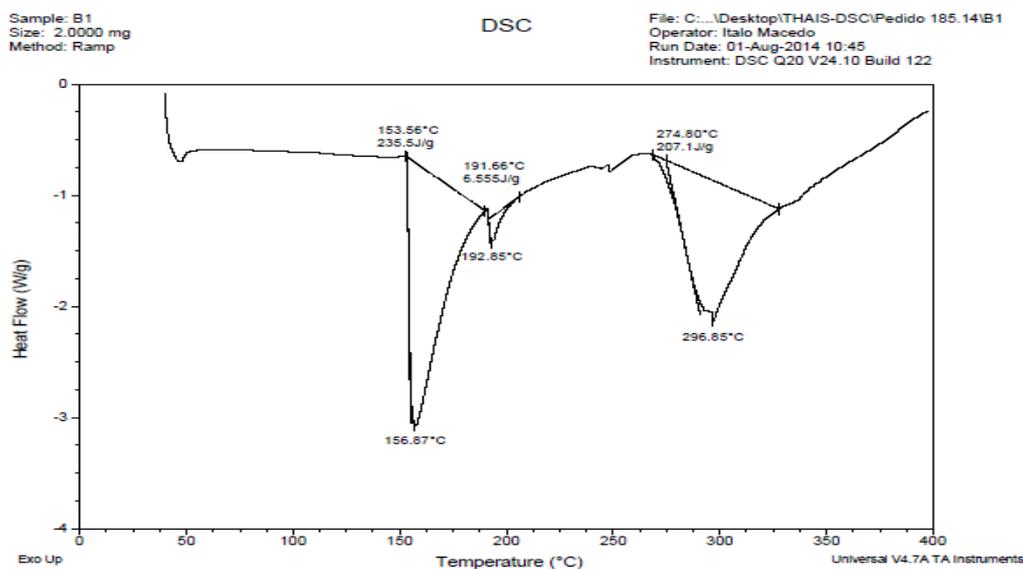
Figura 21: Curva de DSC para amostra A1



Fonte: Própria

A presença dos dois picos endotérmicos na Figura 21 sugere a existência de compostos que sofreram transições térmicas em seus respectivos pontos de fusão, ou alto grau de polidispersidade.

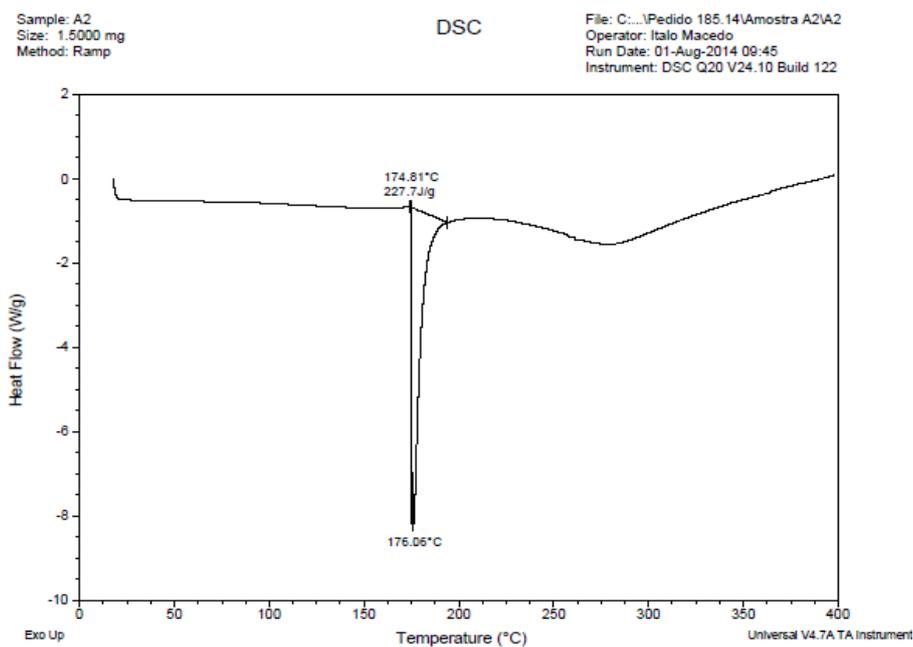
Figura 22: Curva de DSC para amostra B1



Fonte: Própria

A ausência de temperatura de cristalização, na curva DSC, exibida nas Figuras 21, 22, 23 e 24 indica que os materiais analisados são amorfo; em todas as curvas ainda é observada uma transição vítrea (T_g), característica de materiais amorfo.

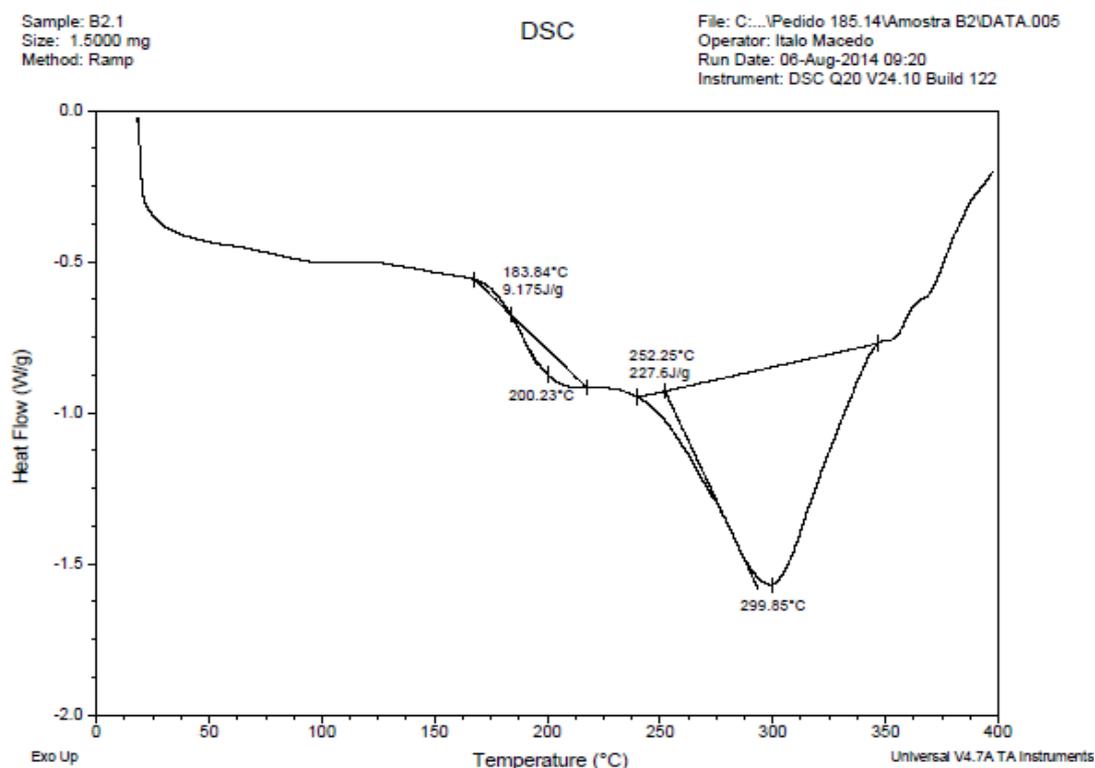
Figura 23: Curva de DSC para amostra A2



Fonte: Própria

Observa-se na Figura 23 um pico endotérmico bem definido em 176°C, o que poderia sugerir a presença de nanop prata, uma vez que, segundo Qint et al. (2007), a temperatura de fusão, a qual é dependente do tamanho, para a nanop prata pode ser inferior a 200 ° C, enquanto que a temperatura de fusão da prata em escala macro é 962°C. Contudo esta hipótese não foi confirmada por outras técnicas de caracterização, e logo este pico endotérmico deve ser atribuído a evento à fusão de outra substância presente na formulação.

Figura 24: Curva de DSC para amostra B2



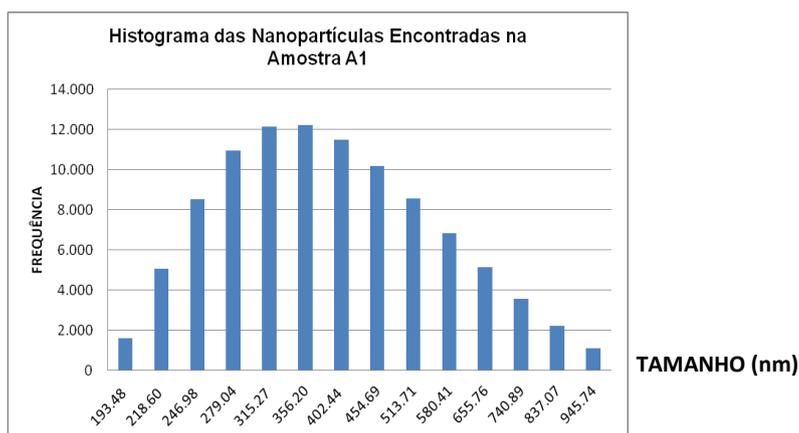
Fonte: Própria

O comportamento da curva para a amostra B2 revelou uma distribuição de tamanho de partícula, também, bimodal, considerando ter ocorrido fusão em pontos diferentes do gráfico. Esta distribuição bimodal pode ser atribuída à agregação das partículas que ocorre no ar, durante ou depois da pulverização (SCENIHR. 2013)

4.3.6 Distribuição Granulométrica (DG)

De acordo com as leituras realizadas obtivemos as Figuras 25, 26, 27 e 28. Para amostra A1 a média do tamanho das partículas foi 392,9nm.

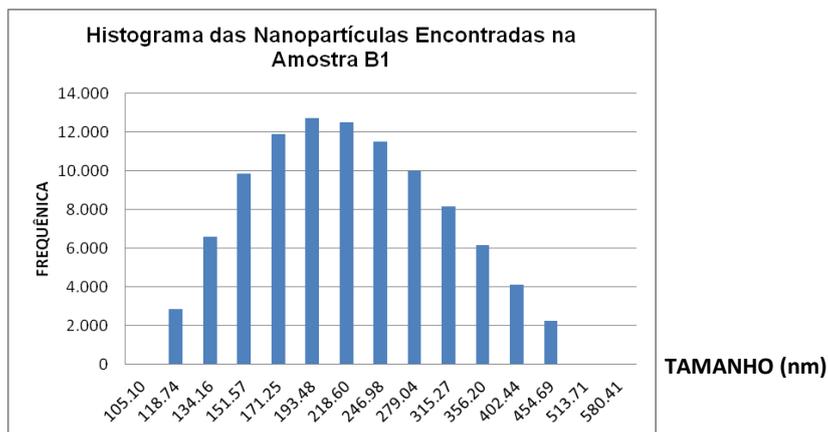
Figura 25: Histograma de distribuição de tamanho, para amostra A1



Fonte: Própria

Para amostra B1 a média do tamanho das partículas foi 221,4nm.

Figura 26: Histograma de distribuição de tamanho para amostra B1



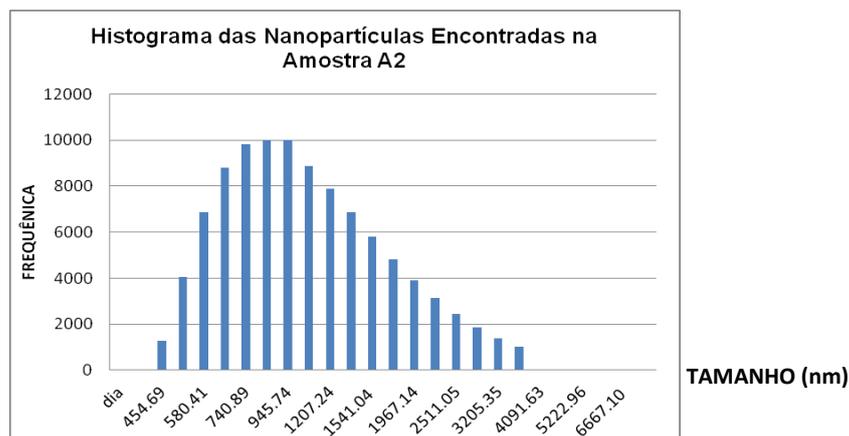
Fonte: Própria

Nas Figuras A2 e B2, que estão em aerossol, verifica-se que o tamanho das partículas são maiores, talvez porque, segundo SCEHNR (2013), ao pulverizar produtos, durante e após o processo de pulverização, as partículas

se aglomeram, e talvez por isso tenha culminado num tamanho médio das partículas maior que a formulação em roll on.

Para amostra A2 a média do tamanho das partículas foi 1169,3nm.

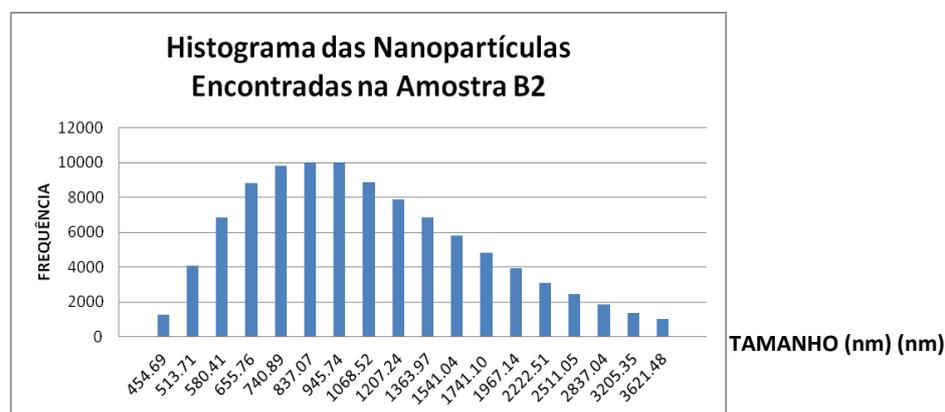
Figura 27: Histograma de distribuição de tamanho para amostra A2



Fonte: Própria

Para amostra B2 a média do tamanho das partículas foi 818,4 nm

Figura 28 Histograma de distribuição de tamanho para amostra B2



Fonte: Própria

Verificou-se por meio desta técnica que o tamanho das partículas é muito superior ao esperado, em se tratando de nanopartículas de prata, isto leva a concluir que não se trata de nanopartículas de prata, pois se verifica por meio da literatura que as nanopartículas de prata encontram-se em tamanhos em torno 20nm e Alt (2004) definiu que as partículas de prata se apresentam em tamanhos que variam de 5 à 50nm.

5 CONCLUSÕES

Foi observado, que os produtos de consumo, que já usam nanotecnologia, em maior volume, são os produtos cosméticos, representando 94% do total, dentre os produtos que declararam usar nanotecnologia. A parte correspondente aos produtos com prata coloidal representa 1% do total de produtos cosméticos que declararam usar nanotecnologia.

Após análise dos processos protocolados junto a Agência reguladora, ANVISA, foi verificado que nos processos não continha qualquer informações sobre a nanopartícula ou a nanotecnologia, com isso observa-se que é necessário tornar obrigatório que estas informações sejam apresentadas a ANVISA, para que seja possível construir um banco de dados consistente, pois somente baseado neste conhecimento será possível a construção de um marco regulatório que proteja o consumidor sem prejudicar o desenvolvimento industrial.

De acordo com os resultados, principalmente o de distribuição granulométrica, conclui-se que os produtos cosméticos com citrato e cloreto de prata, que hoje estão regulares junto à ANVISA, possivelmente não estão em escala nanométrica.

PERSPECTIVAS FUTURAS

Após a realização deste trabalho é possível fazer as seguintes sugestões para trabalhos futuros:

- Estudar os produtos cuja composição declara conter prata coloidal;
- Será importante, dado a diversidade de possíveis sintetizações, diversidade de propriedades e características das nanoprata, que podem ser produzidas, estudar e estabelecer qual forma de produção traria menor impacto ao meio ambiente e risco a saúde humana.

Assim será necessário um estudo mais aprofundado para elucidar estes aspectos.

REFERÊNCIAS

- ABOU EL-NOUR, K. M. M. et al. **Synthesis and applications of silver nanoparticles**. Arabian Journal of Chemistry, v. 3, n. 3, p. 135-140, 2010. ISSN 18785352.
- AHAMED, M.; ALSALHI, M. S.; SIDDIQUI, M. K.J. **Silver nanoparticle applications and human health**. Clin Chim Acta, v. 411, n. 23-24, p. 1841-8, Dec 2010. ISSN 1873-3492 .
- ALDROVANDI, A.; ENGELMANN, W. **O direito à informação sobre a toxicidade dos nanoalimentos**. Doi: 10.5020/23172150.2012. p. 672-698. Pensar-Revista de Ciências Jurídicas, v. 17, n. 2, p. 672-698, 2013. ISSN 2317-2150.
- ALENCAR M.S.M.;BOCHNER R.; DIAS M.F.F. **Nanotecnologia em Ciências da Saúde no Brasil: um olhar informétrico**. Revista Eletrônica de Comunicação, Informação & Inovação em Saúde,v. 8, n. 3, 2014. ISSN: 1981-6278
- ALT, V. et al. **An in vitro assessment of the antibacterial properties and cytotoxicity of nanoparticulate silver bone cement**. Biomaterials, v. 25, n. 18, p. 4383-91, Aug 2004. ISSN 0142-9612.
- APOLINÁRIO, A. C. et al. **Investigação de possíveis riscos à saúde advindos da utilização de cosméticos**. Rev Bras Farm, v. 92, n. 4, p. 323-26, 2011.
- ARIGA, K. et al. **Challenges and breakthroughs in recent research on self-assembly**. Science and Technology of Advanced Materials, v. 9, n. 1, p. 014109, 2008. ISSN 1878-5514.
- ARNIDA et al. **Geometry and surface characteristics of gold nanoparticles influence their biodistribution and uptake by macrophages**. Eur J Pharm Biopharm, v. 77, n. 3, p. 417-23, Apr 2011. ISSN 1873-3441.
- ARORA, S. et al. **Cellular responses induced by silver nanoparticles: In vitro studies**. Toxicology Letters, v. 179, n. 2, p. 93-100, 2008. ISSN 03784274.
- BARIL, M. B. et al. **Nanotecnologia Aplicada aos Cosméticos**. Visão Acadêmica, v.13, n.1, Mar 2012.ISSN 1518-5192.

BARREIROS, A. L.; DAVID, J. M.; DAVID, J. P. **Oxidative stress: relations between the formation of reactive species and the organism's defense.** Química Nova, v. 29, n. 1, p. 113-123, 2006. ISSN 0100-4042.

BEHRA, R. et al. **Bioavailability of silver nanoparticles and ions: from a chemical and biochemical perspective.** J R Soc Interface, v. 10, n. 87, p. 20130396, Oct 6 2013. ISSN 1742-5662.

BENN, T. M.; WESTERHOFF, P. **Nanoparticle silver released into water from commercially available sock fabrics.** Environmental Science & Technology, v. 42, n. 11, p. 4133-4139, Jun 1 2008. ISSN 0013-936X. .

BERNI NETO, E. A. **Desenvolvimento de nanobiocompósitos contendo nanopartículas de prata para aplicações bactericidas.** São Carlos: IFSC/USP, 2010.

BLEEKER, E. A. et al. **Considerations on the EU definition of a nanomaterial: science to support policy making.** Regul Toxicol Pharmacol, v. 65, n. 1, p. 119-25, Feb 2013. ISSN 1096-0295 .

BOUWMEESTER, H. et al. **Review of health safety aspects of nanotechnologies in food production.** Regul Toxicol Pharmacol, v. 53, n. 1, p. 52-62, Feb 2009. ISSN 1096-0295 .

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 4, de 30 de janeiro de 2014. Aprova Regulamento Técnico que estabelece a definição, a classificação, os requisitos técnicos, de rotulagem e procedimento eletrônico para regularização de produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes. **Diário Oficial da União**, Poder Executivo, Brasília, DF, 31 de janeiro de 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 29, de 1º de junho de 2012. *Aprova o Regulamento Técnico Mercosul sobre "Lista de Substâncias de Ação Conservante permitidas para Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes" e dá outras providências.* **Diário Oficial da União**, Poder Executivo, Brasília, DF, 4 de junho de 2012.

CASALS, E.; GONZALEZ, E.; PUNTES, V. F. **Reactivity of inorganic nanoparticles in biological environments: insights into nanotoxicity mechanisms.** Journal of Physics D-Applied Physics, v. 45, n. 44, Nov 7 2012. ISSN 0022-3727.

CEVC, G.; VIERL, U. **Nanotechnology and the transdermal route: A state of the art review and critical appraisal.** J Control Release, v. 141, n. 3, p. 277-99, Feb 15 2010. ISSN 1873-4995 .

CHALOUPKA, K.; MALAM, Y.; SEIFALIAN, A. M. **Nanosilver as a new generation of nanoproduct in biomedical applications.** Trends Biotechnol, v. 28, n. 11, p. 580-8, Nov 2010. ISSN 1879-3096 .

CHEN, X.; SCHLUESENER, H. J. **Nanosilver: a nanoproduct in medical application.** Toxicol Lett, v. 176, n. 1, p. 1-12, Jan 4 2008. ISSN 0378-4274 .

CHO, K.-H. et al. **The study of antimicrobial activity and preservative effects of nanosilver ingredient.** Electrochimica Acta, v. 51, n. 5, p. 956-960, 2005. ISSN 00134686.

CROSER, M. et al. **Nanoparticle dermal absorption and toxicity: a review of the literature.** International Archives of Occupational and Environmental Health, v. 82, n. 9, p. 1043-1055, 2009. ISSN 0340-0131 1432-1246.

SCENIHR. Parecer preliminar: Nanosilver:safety, health and environmental effects and role in antimicrobial resistance. **European Commission**, jun 2014. Seção Health and Consumers. Disponível em:< http://ec.europa.eu/dgs/health_consumer/dyna/enews/enews.cfm?al_id=1494> Acesso em:10 ago. 2014.

FDA.Guidance for Industry Safety of Nanomaterials in Cosmetic Products. **U.S Food and Drug Administration**, jun 2014. Seção Cosmetic. Disponível em:< <http://www.fda.gov/cosmetics/guidanceregulation/guidancedocuments/ucm300886.htm>> Acesso em: 11 set. 2014.

FEITOSA, M. A. A. **Citocompatibilidade de discos de titânio tratados com cobertura usando nanotecnologia de prata.** 2012.

HOCELLA, M. F.; MADDEN, A. S. **Earth's nano-compartment for toxic metals.** Elements, v. 1, n. 4, p. 199-203, 2005. ISSN 1811-5209.

JU-NAM, Y.; LEAD, J. R. **Manufactured nanoparticles: an overview of their chemistry, interactions and potential environmental implications.** Sci Total Environ, v. 400, n. 1-3, p. 396-414, Aug 1 2008. ISSN 0048-9697.

LANFREDI, C. B. **Análise in vitro da ação antibacteriana de filme nanoestruturado contendo partículas de prata aplicado em superfície de titânio,** 2012.

LI, Q. et al. **Antimicrobial nanomaterials for water disinfection and microbial control: potential applications and implications.** Water Res, v. 42, n. 18, p. 4591-602, Nov 2008. ISSN 0043-1354.

LOVE, S. A. et al. **Assessing nanoparticle toxicity.** Annu Rev Anal Chem (Palo Alto Calif), v. 5, p. 181-205, 2012. ISSN 1936-1335 .

LÖVESTAM, G. et al. **Considerations on a definition of nanomaterial for regulatory purposes.** Joint Research Centre (JRC) Reference Reports, p. 80004-1, 2010.

MANDAL, D. et al. **The use of microorganisms for the formation of metal nanoparticles and their application.** Appl Microbiol Biotechnol, v. 69, n. 5, p. 485-92, Jan 2006. ISSN 0175-7598.

MATOS, M. L. F.; SANTOS, P.; BARBOSA, F. **As nanopartículas em ambientes ocupacionais.** 2011.

NAZARENKO, Y. **Potential for exposure to engineered nanoparticles from nanotechnology-based consumer spray products.** J Expo Sci Environ Epidemiol, 21, 515-28

NEL, A. et al. **Toxic potential of materials at the nanolevel.** Science, v. 311, n. 5761, p. 622-7, Feb 3 2006. ISSN 1095-9203 .

NEL, A. E. et al. **Understanding biophysicochemical interactions at the nano-bio interface.** 2009.

NGOMSIK, A. F. et al. **Magnetic nano- and microparticles for metal removal and environmental applications: a review.** Comptes Rendus Chimie, v. 8, n. 6-7, p. 963-970, 2005. ISSN 16310748.

NOWACK, B.; KRUG, H. F.; HEIGHT, M. **120 years of nanosilver history: implications for policy makers.** Environmental science & technology, v. 45, n. 4, p. 1177-1183, 2011. ISSN 0013-936X.

OLIVEIRA, R. V. B. **Moldagem de alumina por injeção: estudo das interações entre os componentes e dos processos de remoção dos polímeros, parafina e surfactante em peças com diferentes geometrias.** 2004

PASCHOALINO, M. P.; MARCONE, G. P.; JARDIM, W. F. **Os nanomateriais e a questão ambiental.** Quím. nova, v. 33, n. 2, p. 421-430, 2010.

PETICA, A. et al. **Colloidal silver solutions with antimicrobial properties.** Materials Science and Engineering: B, v. 152, n. 1-3, p. 22-27, 2008. ISSN 09215107.

QIN, Y. et al. **Preparation and field emission properties of carbon nanotubes cold cathode using melting Ag nano-particles as binder.** Applied Surface Science, v. 253, , p. 4021–4024, Feb 2007. Issue 8

RAI, M.; YADAV, A.; GADE, A. **Silver nanoparticles as a new generation of antimicrobials.** Biotechnol Adv, v. 27, n. 1, p. 76-83, Jan-Feb 2009. ISSN 1873-1899 .

ROCHA, R. R. QUÍMICA VERDE: **Síntese de Nanopartículas de prata utilizando extratos vegetais.** 2012.

SAVOLAINEN, K. et al. **Risk assessment of engineered nanomaterials and nanotechnologies-a review.** Toxicology, v. 269, n. 2-3, p. 92-104, Mar 10 2010. ISSN 1879-3185 .

SCHMALTZ, C.; SANTOS, J.; GUTERRES, S. S. **Nanocápsulas como uma tendência promissora na área cosmética: a imensa potencialidade deste pequeno grande recurso.** Infarma, v. 16, n. 13-14, p. 80-85, 2005.

STOPA, L. C. B. **Quitosana magnética para remoção de urânio (VI).** 2007. Universidade de São Paulo

TUTTLE, G. R. **Size and Surface Area Dependent Toxicity of Silver Nanoparticles in Zebrafish Embryos (Danio rerio).** 2013.

VEJA, M. 2.2 EDUCAÇÃO INFORMAL E NANOCIÊNCIAS: ANÁLISE DA TEMÁTICA NAS REVISTAS VEJA E SCIENTIFIC AMERICAN.

NANOCIÊNCIAS, NANOTECNOLOGIA: uma visão desde seu nascimento até apresentação das temáticas à sociedade, p. 36,

VUIBERT, P.; BENSUADE-VINCENT, B. **Nanomedicina e Questões Éticas em Perspectiva.**

WIJNHOVEN, S. W. P. et al. **Nano-silver – a review of available data and knowledge gaps in human and environmental risk assessment.** Nanotoxicology, v. 3, n. 2, p. 109-138, 2009. ISSN 1743-5390 1743-5404.