

Nanotecnologia Aplicada à Odontologia

Nanotechnology Applied to Dentistry

Débora Máximo das Neves Luna¹
César Augusto Souza de Andrade²

1 -Cirurgiã-Dentista, Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Saúde Humana e Meio Ambiente, Centro Acadêmico de Vitória – UFPE

2-Docente do Programa de Pós-Graduação em Saúde Humana e Meio Ambiente, Centro Acadêmico de Vitória - UFPE

Correspondência:

César Augusto Souza de Andrade
Endereço: Centro Acadêmico de Vitória,
Universidade Federal de Pernambuco,
Rua Alto do Reservatório, S/N – Bela
Vista, 55608-680, Vitória de Santo Antão,
Pernambuco, Brasil. Phone/Fax: +55(81)
3523-3351.
E-mail: csrandrade@gmail.com

INTRODUÇÃO

A nanotecnologia se caracteriza por ser uma técnica que exige um conhecimento transversal da inter e multidisciplinaridade, abrangendo uma diversidade de áreas estratégicas para a pesquisa mundial, tais como a Física, Química, Biologia, Ciências da Saúde e Ciência de Materiais, tendo com o principal objetivo a manipulação da matéria em escala nanométrica e, algumas vezes,

RESUMO

A nanotecnologia é uma ciência multidisciplinar que visa, principalmente, à obtenção de estruturas em escala nanométrica para as mais diversas aplicações. Devido ao reduzido tamanho, surgem modificações nas propriedades físico-químicas e, desta forma, novas funções são evidenciadas. A nanobiotecnologia é a aplicação da nanotecnologia nas áreas das ciências da vida e biológicas. Nos últimos anos, o desenvolvimento deste campo científico na odontologia tem avançado rapidamente. Dentre as aplicações na odontologia, podemos destacar a criação de placas, parafusos e implantes com maior afinidade pelo tecido original, aceleração do crescimento ósseo, incorporação de fármacos, utilização de células-tronco e hormônio do crescimento, além de aumentar a longevidade e biocompatibilidade de dispositivos cirúrgicos e próteses. A terapêutica medicamentosa, através da utilização de nanossistemas para o carreamento de fármacos, promove o aumento da biodisponibilidade, liberação controlada e ainda existe a possibilidade de direcionamento para um tecido-alvo. Tais sistemas de liberação controlada podem ser utilizados no tratamento de periodontopatias, na endodontia e no diagnóstico de patologias. Portanto, a presente revisão visa promover uma discussão a respeito da nanotecnologia e suas potenciais aplicações na pesquisa odontológica, a fim de estimular a pesquisa nesta área.

Palavras-chave: Nanotecnologia; Nanobiotecnologia; Nanopartículas; Nanoestruturas; Odontologia.

ABSTRACT

Nanotechnology is a multidisciplinary science that aims primarily to obtain nanoscale structures for many different applications. Given the small size, there are changes in physicochemical properties and, thus, new functions are indicated. Nanobiotechnology is the application of nanotechnology in the areas of life sciences and biology. In recent years the development of this scientific field in dentistry has advanced rapidly. Among the applications in dentistry we can highlight the creation of plates, screws and implants with higher affinity for the original tissue, acceleration of bone growth, incorporation of drugs, besides increasing the longevity and biocompatibility of devices surgical and prosthetic. Drug therapy through the use of nanosystems for controlled drug delivery, promotes an increased the drug bioavailability, controlled release and there is the possibility of being target to the specific tissue. Such controlled delivery systems can also be used in the treatment of periodontopathies, endodonthy, and diagnosis of pathologies. Therefore, this review aims to provide a discussion regarding nanotechnology and its potential applications in the dentistry research, in order to stimulate the research in this area.

Keywords: Nanotechnology; Nanobiotechnology; Nanoparticles; Nanostructures; Dentistry.

em escala atômica visando uma aplicação prática¹⁻³.

O campo de estudo da nanotecnologia se concentra na faixa de 0,1-100 nm em, pelo menos, uma dimensão⁴. Ao reduzir a dimensão para a nanoescala, aumenta-se consideravelmente a área de contato, rugosidade da superfície e os átomos passam a adquirir características peculiares, suas propriedades físicas passam a ser superiores, como por exemplo, propriedades mecânicas, elétricas, ópticas, catalíticas,

magnéticas, área superficial ativa, reatividade química e atividade biológica⁵. A partir daí, estas excelentes propriedades têm sido extensivamente investigadas para as mais variadas aplicações.

O campo multidisciplinar da nanotecnologia permite a inserção desta ciência, quase incompreensivelmente pequena, para mais próximo da realidade e mantém uma promissora possibilidade de oferecer o maior avanço tecnológico na história mundial⁶⁻¹⁰.

A aplicação da nanotecnologia na saúde, também denominada de nanobiotecnologia ou nanomedicina, além de criar inúmeras oportunidades para a progressão das ciências médicas no tratamento das doenças e na atenção à saúde humana, possibilita a ampliação dos limites no diagnóstico molecular atual, permitindo uma maior especificidade e o desenvolvimento de uma medicina personalizada^{6, 9, 10}.

Porém, devido à necessidade da multidisciplinaridade, o principal desafio da nanotecnologia consiste no desenvolvimento e consolidação do conhecimento necessário para garantir a inovação tecnológica e a formação da força de trabalho necessária para exploração deste conhecimento¹¹.

Portanto, esta revisão da literatura tem como principal objetivo a elucidação das principais contribuições que a nanotecnologia pode oferecer à inovação em saúde na odontologia, principalmente no que diz respeito ao diagnóstico, terapêutica e utilização de nanomateriais, visando o estímulo pela busca do desenvolvimento científico nesta recente área de pesquisa odontológica.

Nanotecnologia

"Há muito espaço lá em baixo" este foi o título dado pelo físico Richard Feynman à conferência proferida por ele na Reunião da Sociedade Americana de Física em 1959^{5, 12}. Apesar de ter sido vislumbrada com certo ceticismo pelos cientistas naquela época, esta conferência é considerada o marco para o surgimento da nanotecnologia. Feynman afirmava que existia a possibilidade de projetar e criar uma variedade de novos materiais mediante a manipulação direta dos átomos e que estes novos materiais apresentariam mudanças peculiares nas propriedades físicas e químicas.

Contudo, a terminologia "nanotecnologia" só deixou de ser ficção e veio a ser utilizada no meio científico em

1987, sendo atualmente considerada uma das áreas mais atraentes e promissoras para o desenvolvimento tecnológico e científico neste século^{13, 14}. Esta ciência objetiva o desenvolvimento de novos materiais funcionais, dispositivos e sistemas através do controle da matéria em escala nanométrica, explorando os novos fenômenos e propriedades físicas, químicas e biológicas adquiridas com esta modificação^{10, 14}. Pode-se dizer que a nanotecnologia é fruto do avanço científico e tecnológico, uma vez que, atualmente é possível visualizar e manipular moléculas e átomos^{15, 16}.

Na odontologia é possível utilizar a nanotecnologia para promover uma anestesia local de forma menos invasiva¹⁷, potencializar a terapêutica da desinfecção de canais radiculares¹⁸, movimentar os tecidos periodontais de uma forma automatizada durante o tratamento ortodôntico¹⁷, tratar a hipersensibilidade dentinária, aumentar a eficácia de medicamentos e enxertos no tratamento da periodontite^{17, 19}. Além disso, pode-se obter um diagnóstico precoce de doenças através da utilização de biossensores para moléculas presentes na saliva²⁰, pode-se ainda, realizar a biomineralização natural do esmalte dentário utilizando nanocristais de hidroxiapatita²¹ e fazer uso das nanopartículas sítio-específicas e/ou da magnetoterapia com nanopartículas magnéticas no tratamento do câncer de boca²².

Esta nova tecnologia tem sido divulgada pelas indústrias e pelos governos como sendo a próxima revolução industrial^{8, 23-27}. Na odontologia, diversas especialidades poderão ser beneficiadas e, desta forma, o principal objetivo deste trabalho consiste em elucidar as principais contribuições que a nanotecnologia pode oferecer à área da saúde no que concerne à prevenção de doenças, diagnóstico, terapêutica e cirurgia²⁵⁻²⁹, incluindo também, a utilização de nanomateriais, modificação da superfície de implantes e aperfeiçoamento dos materiais restauradores.

Terapêutica

As aplicações da nanotecnologia na medicina implicam na utilização de materiais e dispositivos projetados para interagir com o corpo em escala molecular e com um elevado grau de especificidade. Dentre estas aplicações na área médica e odontológica

podemos salientar que a nanotecnologia viabiliza a encapsulação de fármacos em sistemas nanoparticulados, como por exemplo, os lipossomas. Estes nanossistemas funcionam como carreadores protegem o princípio ativo da degradação e/ou inativação pelo sistema retículo endotelial (SRE) e promovem a manutenção dos níveis plasmáticos, ampliando assim, o potencial terapêutico³⁰⁻³². Além disso, tais sistemas permitem a liberação do fármaco na dosagem ideal por longos períodos e, desta forma, aumenta-se o tempo de meia-vida do fármaco, o que resulta na diminuição da frequência de dosagem estimulando a adesão ao tratamento pelo paciente³³. A modificação da superfície das partículas pela adição de moléculas como o polietilenoglicol pode ainda, fornecer um caráter furtivo, isto é, impedir o reconhecimento pelo SRE, prolongando a permanência na circulação sanguínea. Pode-se também, adicionar anticorpos, marcadores e moléculas para promover um direcionamento sítio-específico diminuindo os potenciais efeitos colaterais na utilização de formulações convencionais^{6,9,34,35}.

Os nanossistemas são considerados veículos em potencial na terapia contra o câncer³⁶. A falha no tratamento quimioterápico ocorre principalmente devido ao desenvolvimento de resistência às drogas. Alguns tumores mostram resistência intrínseca à quimioterapia, enquanto outras adquirem resistência através da exposição aos medicamentos. Sendo o último fenômeno denominado de resistência multidroga (*MultiDrug Resistance - MDR*) e ocorre devido à resistência da membrana celular a entrada do fármaco, ocasionado diminuição da concentração intracelular. Diversos métodos têm sido propostos para superar a MDR e alguns apresentam variados efeitos colaterais. Uma das abordagens para reduzir estes efeitos colaterais sistêmicos de agentes anticancerígenos é a entrega seletiva do fármaco às células cancerígenas através de nanossistemas³⁷.

Além das vantagens da utilização de nanossistemas, as células tumorais geralmente desenvolvem uma hipervascularização e diminuição da drenagem linfática, o que facilita o acúmulo preferencial na região tumoral quando comparado ao tecido normal. Este efeito é chamado de aumento da permeabilidade e retenção³⁸, sendo mais pronunciado nos

sistemas nanométricos quando comparado à terapia convencional^{25,39}.

Classificação dos nanossistemas aplicáveis à odontologia

Lipossomas

Lipossomas são vesículas aquosas circundadas por bicamada concêntrica de fosfolípidios podendo servir como veículo de fármacos, sendo os mesmos encapsulados na cavidade aquosa da vesícula ou inseridos na bicamada lipídica⁴⁰. Eles têm a vantagem de serem biodegradáveis, atóxicos e envolvem mínima resposta antigênica pois sua constituição é a mesma das membranas biológicas⁴¹.

Nanopartículas poliméricas

As nanopartículas poliméricas são sistemas carreadores de fármacos que apresentam diâmetro entre 10-100 nm⁴². O termo nanopartícula polimérica inclui as nanocápsulas e as nanoesferas, as quais diferem entre si segundo a composição e organização estrutural. As nanocápsulas são constituídas por um invólucro polimérico disposto ao redor de um núcleo oleoso, podendo o fármaco estar dissolvido neste núcleo e/ou adsorvido à parede polimérica. Por outro lado, as nanoesferas, que não apresentam óleo em sua composição, são formadas por uma matriz polimérica, onde o fármaco pode ficar retido ou adsorvido^{42,43}.

Nanopartículas magnéticas

As nanopartículas magnéticas (NPM) incorporadas em lipossomas (magnetolipossomas) têm recebido especial atenção devido à possibilidade de incorporação do fármaco e direcionamento a um sítio específico por campos magnéticos externos e, desta forma, promover a liberação controlada de agentes quimioterápicos de forma mais efetiva⁴⁴. Com o objetivo de aumentar a especificidade, o conjugado NPM-fármaco pode ser associado à outra molécula capaz de reconhecer e se ligar especificamente ao sítio-alvo. Tais moléculas podem ser anticorpos, proteínas, lectinas e hormônios, entre outras¹¹.

Em adição ao tratamento, pode-se ainda utilizar a hipertemia. Hipertermia é o procedimento terapêutico empregado para proporcionar aumento de temperatura em

uma região do corpo que esteja afetada por uma neoplasia, com o objetivo de causar a lise das células cancerígenas⁴⁵. Seu funcionamento se baseia no fato de que a temperatura entre 41°C e 42°C tem o efeito deletério em células tumorais, uma vez que estas são menos resistentes a aumentos bruscos de temperatura que as células normais circunvizinhas⁴⁰.

O aumento de temperatura requerido pela hipertermia pode ser atingido, entre outros métodos, pelo uso de NPM. Quando submetidas à ação de um campo magnético externo de frequência alternada as NPM são aquecidas⁴⁷. A utilização de NPM é preferível às micropartículas magnéticas, porque as NPM respondem mais eficientemente a campos externos absorvendo mais energia e minimizando danos aos tecidos normais circunvizinhos⁴⁸. No processo de magneto-hipertermia, as NPM podem ser associadas a anticorpos monoclonais específicos para proteínas da membrana de células tumorais, possibilitando o diagnóstico precoce⁴⁹.

Nanopartículas de prata

Na literatura, os metais têm sido extensivamente relatados por suas propriedades bactericidas e bacteriostáticas. Dentre os metais mais utilizados se destaca a prata, ouro e zinco, cada um com diferentes propriedades e espectros de atividades biológicas⁵⁰⁻⁵³. A atividade antibacteriana dos metais depende da sua área de contato superficial, porque quanto maior for a área de superfície das nanopartículas maior será o número de interações com moléculas orgânicas ou inorgânicas⁵⁴. A utilização de nanopartículas envolve aumento da área superficial e implica na redução da quantidade, custos e toxicidade.

A prata por sua vez, tem um importante efeito antimicrobiano porque age inibindo os sistemas enzimáticos da cadeia respiratória e altera a síntese de DNA. A desvantagem na utilização da prata em odontologia reside nas alterações antiestéticas, no entanto, o uso da nanotecnologia pode eliminar este inconveniente, uma vez que, o aumento da superfície de contato proporciona baixas concentrações de prata para que haja efetividade de ação.

Além disso, recentemente, Hernández-Sierra, et al. (2008)⁵⁵ relataram maior eficácia antibacteriana frente ao *Streptococcus mutans* para nanopartículas de prata (NPP) em relação a nanopartículas

de ouro ou zinco, permitindo a otimização dos efeitos clínicos com uma toxicidade reduzida. Ficou constatado também, que a presença de NPP potencializa a inibição bacteriana das nanopartículas de óxido de cobre⁵⁶.

Diagnóstico

Na área do diagnóstico, a nanotecnologia permite que a patologia seja evidenciada de forma rápida, com baixo custo e em estágios iniciais, pois existe a possibilidade de detecção das alterações responsáveis pela patogênese da doença a nível molecular, possibilitando a tomada de medidas eficazes em tempo hábil para a ação^{25, 41}. Em adição, esta ciência proporciona a identificação de potenciais biomarcadores presentes nos fluidos corporais como saliva e sangue⁵⁷.

A saliva é um fluido corporal de grande importância para a determinação do estado fisiológico e patológico do corpo humano⁵⁰⁻⁶⁰. Em diversas situações, a saliva contribui para a investigação laboratorial de doenças infecciosas, neoplasias malignas, dentre outras. As vantagens da utilização da saliva no diagnóstico laboratorial é que ela está facilmente disponível, é de fácil coleta, não-invasiva, tem um armazenamento simples e de baixo custo⁵⁷.

O primeiro biomarcador para o câncer encontrado na saliva foi o HER2/neu, sendo o mesmo específico para o câncer de mama. Alguns autores sugerem que a glândula salivar poderia servir como um amplificador de sinal relativo às células tumorais. Através de estudos ficou demonstrado que os níveis de citocinas pró-inflamatórias e pró-angiogênicas (TNF- α , IL-1 α , IL-6 e IL-8) foram significativamente elevados em todas as amostras de saliva de indivíduos com carcinoma oral de células escamosas quando comparados a pacientes com lesões pré-malignas orais e grupo controle⁶¹.

Um inconveniente na aplicação da saliva como diagnóstico é o fato das concentrações de seus marcadores biológicos serem encontrados em níveis mais baixos quando comparados com o plasma e o fato de seus valores não serem utilizados como referência. A nanotecnologia poderia resolver esta situação, pois oferece a possibilidade de se utilizar biossensores na detecção de patologias necessitando de uma quantidade mínima da amostra, pois detecta informações a nível molecular⁵⁷.

Nanomateriais

Nos últimos anos, diversos produtos nanotecnológicos foram desenvolvidos para o controle da formação do biofilme bucal, dentre eles podemos destacar as pastas e enxaguatórios bucais contendo nanopartículas de apatita, associados ou não a aditivos protéicos. Estes produtos são eficazes na redução da formação do biofilme oral devido à interação com adesinas bacterianas, reduzindo a sua aderência e, em adição, apresentam melhor eficácia na re-mineralização do esmalte quando comparadas ao fluoreto de sódio normalmente contido em pastas de dentes⁶².

Atualmente, também se tem utilizado os recursos da nanotecnologia para a fabricação de enxertos a fim de mimetizar detalhes dimensionais do osso natural. Sabe-se que materiais a base de fosfato de cálcio ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$) são preferíveis para utilização como enxertos ósseos devido à alta biocompatibilidade e bioatividade. Entretanto, este sal apresenta pobre desempenho mecânico o que limita as suas aplicações. O fosfato de cálcio em escala nanométrica apresenta propriedades biomecânicas e biológicas superiores⁶³.

O uso de nanomateriais na medicina regenerativa como substituintes ósseos e cartilagosos podem apresentar propriedades superficiais únicas, tais como topografia, superfície química, molhabilidade superficial e energia de superfície. Estas propriedades ocorrem devido ao aumento da área de superfície e rugosidade. Como se sabe as propriedades superficiais dos materiais exerce influência na adsorção de proteínas específicas e bioatividade estimulando eficientemente a neoformação óssea comparada com outros materiais⁵.

Modificação da Superfície de Implantes

Durante os primeiros 10 – 20 anos de utilização clínica dos implantes, o sucesso da osteointegração era atribuído à biocompatibilidade do titânio. Atualmente sabe-se que seu sucesso clínico depende da maneira como é modificada a sua superfície. Para aplicações odontológicas, a superfície do implante dentário deve conter irregularidades para reduzir as possibilidades de rejeição, bem como estimular a produção de osteoblastos. Além disso, quando esta modificação é realizada

em nanoescala, ocorre maior indução das células osteoprogenitoras e conseqüentemente melhora na osteointegração quando comparado à topografia convencional⁶⁴⁻⁶⁶.

Tal fato ocorre porque a superfície natural do osso contém regiões funcionais que possuem um diâmetro de cerca de 100 nm. Contudo, se a superfície de um osso artificial fosse lisa, como é o caso dos implantes, o corpo tenderia a rejeitá-lo, pois provocaria o aparecimento de tecido fibroso que recobriria a superfície do implante. Esta camada reduz o contato osso-implante e resulta na soltura e inflamação^{5,11,65}. O titânio por sua vez, apesar de biocompatível, sofre com a falta de bioatividade, e diversas estratégias têm sido utilizadas para o recobrimento ou modificação de sua superfície para diminuir este inconveniente^{11, 66}.

Recobrimentos de apatita são conhecidos por serem bioativos e permitirem a união com o osso. Várias técnicas foram utilizadas no passado para produzir uma camada de apatita sobre o titânio, porém, estes revestimentos apresentam espessura não-uniforme, pobre adesão e baixa resistência mecânica. Além disso, para uma osteointegração favorável, se faz necessário a utilização de uma estrutura estável e porosa para suportar o transporte de nutrientes através do crescimento celular¹¹.

A modificação da topografia em escala nanométrica oferece nova oportunidade na criação de superfícies com maior controle e leva a novos comportamentos físico-químicos o que favorece a aderência dos osteoblastos sua diferenciação e formação de matriz extracelular/mineralização fornecendo uma resposta rápida e confiável a osteointegração^{66, 67}. Além disso, este aumento da atividade promovido pela superfície do implante pode ser potencializado pela modificação da superfície do implante por células específicas tais como células progenitoras e proteína morfogenética óssea^{65,68}.

A nanotecnologia pode ainda proporcionar um tratamento da superfície do implante através do uso de filmes nanoestruturados de apatita, o que resulta na formação de uma camada uniforme e fortemente aderente, contendo nanoporos, estáveis e com bioatividade^{11,69}.

Outra abordagem da nanotecnologia envolve o processo de automontagem

molecular (self-assembled monolayers - SAMs). Nesta técnica, as camadas moleculares são formadas pela quimissorção espontânea das moléculas sobre alguns substratos específicos, expondo apenas a extremidade terminal cadeia na interface superfície/ar ou superfície/líquido. O grupo funcional exposto poder ser uma molécula osteoindutora ou molécula adesiva aplicada à superfície de implantes de titânio^{67,70-73}.

A deposição de nanopartículas sobre a superfície de titânio ainda resulta numa melhoria mecânica na interação do implante com o tecido ósseo e favorece a cicatrização uma vez que contribui para mimetizar o ambiente celular⁶⁵.

A hidroxiapatita nanocristalina pode também ser utilizada para promover melhor crescimento ósseo, quando comparada à hidroxiapatita convencional de tamanho em micrômetro, pois ela acelera a neoformação óssea^{5,69,74,75}.

Materiais restauradores

A utilização da nanotecnologia no aprimoramento das resinas compostas não é uma prática recente, materiais restauradores com características universais como resistência às forças oclusais e estética favorável ainda constitui um objetivo a ser alcançado⁷⁶.

As resinas nanoparticuladas apresentam uma grande energia livre de superfície o que confere um comportamento distinto nas propriedades mecânicas e nas propriedades físico-químicas^{77,78-81}, como por exemplo, excelente densidade de cor, menor contração de polimerização, brilho superficial satisfatório, menor rugosidade de superfície, resistência à fratura e melhor adesão ao tecido dentário^{76,79,81,82}.

Diversos estudos têm contribuído para o aperfeiçoamento das resinas compostas. Contudo, para a utilização de nanocompósitos como restauradores universais, pesquisas laboratoriais devem receber embasamento clínico com o intuito de elucidar a forma mais adequada para sua aplicação clínico-odontológica.

Conclusões

Diante do exposto, podemos concluir que a nanotecnologia é uma ciência nova e multidisciplinar que fornece soluções para as mais diversas áreas e principalmente para a saúde. E no que diz respeito à odontologia, a nanotecnologia pode ser utilizada tanto no

diagnóstico, terapêutica, reabilitação, na obtenção de nanomateriais inovadores e como solução para os desafios em todas as especialidades. Sendo, portanto, necessário o estímulo à pesquisa nesta grande área a fim de viabilizar a sua aplicação.

Agradecimentos

Os autores agradecem à Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia do Estado de Pernambuco (FACEPE).

REFERÊNCIAS

1. Uskoković V. What we do not know. *Technol Soc* 2007; 29: 43-61.
2. Emerich DF, Thanos CG. Nanotechnology and medicine. *Expert Opin Biol Ther* 2003; 3:655 – 63.
3. Sahoo SK, Labhasetwar V. Nanotech approaches to drug delivery and imaging. *Drug Discov Today* 2003; 8:1112-20.
4. Siegel RW, G.E. Fougere. Mechanical properties of nanophase metals. *Nanostruct Mater* 1995; 6:205.
5. Zhang L, Webster, TJ. Nanotechnology and nanomaterials: Promises for improved tissue regeneration. *Nano Today* 2009; 4:66-80.
6. Sahoo SK; Parveen S; Panda JJ. The present and future of nanotechnology in human health care. *Nanomedicine* 2007; 3:20-31.
7. Williams D. Nanotechnology: a new look. *Med Device Technol* 2004; 15:9 – 10.
8. Cheng MM, Cuda G, Bunimovich YL, Gaspari M, Heath JR, Hill HD, et al. Nanotechnologies for biomolecular detection and medical diagnostics. *Curr Opin Chem Biol* 2006; 10:11 – 19.
9. Farokhzad OC, Langer R. Nanomedicine: Developing smarter therapeutic and diagnostic modalities. *Adv Drug Deliv Rev* 2006; 58:1456-59.
10. Bystrzejewska-Piotrowska G, Golimowski J, Urban PL. Nanoparticles: Their potential toxicity, waste and environmental management. *Waste Manag* 2009; 29:2587-95.
11. Salata OV. Applications of nanoparticles in biology and medicine. *J Nanobiotechnology* 2004; 2:1-6.
12. Feynman RP. There's plenty of room at the bottom. *J Microelectromech Syst* 1992; 1:60-66.
13. Webster TJ. "IJN's second year is now a part of nanomedicine history," invited editorial for the *Int J Nanomedicine* 2007; 2(1):1-2.
14. Höland W, Rheinberger V, Apel E, Ritzberger C, Rothbrust F, Kappert H, Krumeich F, Nesper R. Future perspectives of biomaterials for dental restoration. *J Eur Ceram Soc* 2009; 29: 1291-297.
15. Silva, EZ da. Nanociência: A próxima grande idéia? *Rev.USP* 2007; 76:78-87.
16. Toma, HE. O Mundo Nanométrico: a Dimensão do Novo Século. São Paulo, Oficina de Textos, 2004.
17. Patil M, Mehta DS, Guvva S. Future impact of nanotechnology on medicine and dentistry. *J Indian Soc Periodontol*. 2008; 12:34-40.
18. Kishen A, Shi Z, Shrestha A, Neoh KG. An Investigation on the Antibacterial and Antibiofilm Efficacy of Cationic Nanoparticulates for Root Canal Disinfection. *J Endod* 2008; 34:1515 -20.
19. Freitas Jr. RA. Nanodentistry. *J Am Dent Assoc*. 2000; 131:1559-65.
20. Garcia I, Tabak LA. A View of the Future: Dentistry and Oral Health in America. *J Am Dent Assoc* 2009; 140:44S-48S.
21. Chen HF, Clarkson BH, Sun k, Mansfield JF. Self assembly of synthetic hydroxyapatite nanorods into

- enamel prism like structure. *J Colloid Interf Sci* 2005; 188:97-103.
22. Sekhon BS, Kamboj SR. Inorganic nanomedicine-Part 1. *Nanomedicine* 2010; 6:516-22.
 23. Galembeck F, Rippel MM. "Nanocompósitos poliméricos e nanofármacos: fatos, oportunidades e estratégias". *Revista Parcerias Estratégicas* 2004; 18:41-61.
 24. BRASIL. Ministério da Ciência e Tecnologia. 2010. Disponível em: < <http://www.mct.gov.br> >. Acesso em 07 Jul. 2010.
 25. Pavon LF, Okamoto OK. Aplicações de recursos nanobiotecnológicos em câncer. *Einstein* 2007; 5(1):74-77.
 26. Rossi-Bergmann B. A nanotecnologia: da saúde para além do determinismo tecnológico. *Cienc. Cult.* 2008; 60(2):54-57.
 27. Shaffer C. Nanomedicine transforms drug delivery. *Drug Discovery Today* 2005; 10(23-24):1581-1582.
 28. Jain KK. Nanodiagnostics: application of nanotechnology in molecular diagnostics. *Expert Rev Mol Diagn* 2003; 3:153 - 61.
 29. Lik C, Pandit S.D, Guccione S, Guccione S, Bednarski MD. Molecular imaging applications in nanomedicine. *Biomed Microdevices* 2004; 6:113-16.
 30. Feng SS, Mu L, Win KY, et al. Nanoparticles of biodegradable polymers for clinical administration of paclitaxel. *Curr Med Chem* 2004;11:413 - 24.
 31. Kattan J, Droz JP, Couvreur P, et al. Phase I clinical trial and pharmacokinetic evaluation of doxorubicin carried by polyisohexylcyanoacrylate nanoparticles. *Invest New Drugs* 1992; 10:191-99.
 32. Kozak Y de, Andrieux K, Villarroja H, Klein C, Thillaye-Goldenberg B, Naud MC, et al. Intraocular injection of tamoxifen-loaded nanoparticles: a new treatment of experimental autoimmune uveoretinitis. *Eur J Immunol* 2004; 34:3702-12.
 33. Orive G, Hernandez RM, Rodriguez Gascon A, Dominguez-Gil A, Pedraz JL. Drug delivery in biotechnology: present and future. *Curr Opin Biotechnol* 2003; 14:659-64.
 34. Bergstrand N, Arfvidsson MC, Kim JM, Thompson DH, Edwards K. Interactions between pH-sensitive liposomes and model membranes. *Biophys Chem* 2003; 104:361-79.
 35. Sapro P, Allen TM. Ligant-target liposomal anticancer drugs. *Prog. Lipid Res.* 2003; 42:439-62.
 36. Wei C, Wei W, Morris M, Kondo E, Gorbounov M, Tomalia DA. Nanomedicine and Drug Delivery. *Med Clin N Am* 2007; 91:863-70.
 37. Kang KW, Chun M-K, Kim O, Subedi RK, Ahn S -G, Yoon J -H, Choi HK. Doxorubicin-loaded solid lipid nanoparticles to overcome multidrug resistance in cancer therapy. *Nanomedicine* 2010 (Article in press).
 38. Lyer AK, Khaled G, Fang J, Maeda H. Exploiting the enhanced permeability and retention effect for tumor targeting. *Drug Discov Today* 2006; 11:812-18.
 39. Vasir JK, Reddy MK, Labhasetwar V. Nanosystems in drug targeting: opportunities and challenges. *Curr Nanosci* 2005;1:47- 64.
 40. Lasic DD. Novel application of liposomes. *Trends Biotechnol* 1998; 16:307-21.
 41. Brewer M, Zhang T, Dong W, Rutherford M, Tian ZR. Future Approaches of Nanomedicine in Clinical Science. *Med Clin N Am* 2007; 91:963-16.
 42. Brigger I, Dubernet C, Couvreur P. Nanoparticles in cancer therapy and diagnosis. *Adv Drug Del Rev* 2002; 54:631-51.
 43. Schaffazick SR, Guterres SS, Freitas LL, Pohmann AR. Caracterização físico-química e estabilidade de sistemas nanoestruturados para administração de fármacos. *Quim Nova*, 2003; 26(5):726-737.
 44. Jordan A, Scholz R, Wust P, Fähling H, Wust P. Magnetic Fluid Hyperthermia (MFH): cancer treatment with magnetic field induced excitation of biocompatible superparamagnetic nanoparticles. *J Magn Mater* 1999; 201:413-19.
 45. Wuust P, Hildebrandt B, Sreenivasa G, Rau B, Gellermann J, Riess H, et al. Hyperthermia in combined treatment of cancer. *Lancet Oncol* 2002; 3(8):487-97.
 46. Hildebrandt B, Wust P, Ahlers O, Dieing A, Sreenivasa G, Kerner T, et al. The cellular and molecular basis of hyperthermia. *Crit Rev Oncol Hematol* 2002; 43(1):33-56.
 47. Wust P, Gneveckow U, Johannsen M, Böhmer D, Henkel T, Kahmann F, et al. Magnetic nanoparticles for interstitial thermotherapy - feasibility, tolerance and achieved temperatures. *Int J Hyperthermia* 2006; 22(8):673-85.
 48. Jordan A, Maier-Hauff K, Wust P, Johannsen M. Nanoparticles for thermotherapy. in: Kumar CSSR, Nanomaterials for cancer therapy. Weinheim: Wiley-VCH, 2006, 242-58.
 49. Schütt W, Thomanek U, Grummer G, Kraeft SK, Reinholz F, Waldschlager U. New methods for investigation of blood biomaterial interaction. *Artif Organs* 1995; 19(8):847-51.
 50. Elsom AM, Hamilton-Miller JM, Brumfitt W, Noble WC. Antimicrobial activities in vitro and in vivo of transition element complexes containing gold (I) and osmium (VI). *J Antimicrob Chemother* 1996; 37:911-18.
 51. Phan TN, Buckner T, Sheng J, Baldeck JD, Marquis RE. Physiologic actions of zinc related to inhibition of acid and alkali production by oral streptococci in suspensions and biofilms. *Oral Microbiol Immunol* 2004; 19:31-8.
 52. Lansdown AB. Silver in health care: antimicrobial effects and safety in use. *Curr Probl Dermatol* 2006; 33:17-34.
 53. Weir E, Lawlor A, Whelan A, Regan F. The use of nanoparticles in antimicrobial materials and their characterization. *Analyst* 2008; 133:835-45.
 54. Holister P, Weener JW, Romas Vas C, Harper T. Nanoparticles: technology white papers 3. Cientific Ltd 2003, 2-11.
 55. Hernández-Sierra JF, Ruiz F, Pena DCC, Martínez-Gutiérrez F, Martínez AE, Guillén AJP et al. The antimicrobial sensitivity of *Streptococcus mutans* to nanoparticles of silver, zinc oxide, and gold. *Nanomedicine* 2008; 4:237-40.
 56. Ren G, Hu D, Cheng EC, Vargas-Reus MA, Reip P, Allaker RP. Characterisation of copper oxide nanoparticles for antimicrobial applications. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 33:587-90.
 57. Wu J-I, Yi C, Chung H-R, Wang D-J, Chang W-C, Lee C-Y et al. Potential biomarkers in saliva for oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2010 (Article in press).
 58. Streckfus CF, Dubinsky WP. Proteomic analysis of saliva for cancer diagnosis. *Expert Rev Proteomics* 2007; 4(3):329-32.
 59. Wong DT. Salivary diagnostics powered by nanotechnologies, proteomics and genomics. *J Am Dent Assoc* 2006; 137(3):313-21.
 60. Wong DT. Towards a simple, saliva-based test for the detection of oral cancer 'oral fluid (saliva), which is the mirror of the body, is a perfect medium to be explored for health and disease surveillance'. *Expert Rev Mol Diagn* 2006; 6(3):267-72.
 61. Rhodus NL, Ho V, Miller CS, Myers S, Ondrey F. NF-kappaB dependent cytokine levels in saliva of patients with oral preneoplastic lesions and oral squamous cell carcinoma. *Cancer Detect Prev* 2005; 29(1):42-5.

62. Hannig C, Hannig M. Natural enamel wear – A physiological source of hydroxylapatite nanoparticles for biofilm management and tooth repair? *Med Hypotheses* 2009 (Article in press).
63. Kalita SJ, Bhardwaj A, Bhatt HA. Nanocrystalline calcium phosphate ceramics in biomedical engineering. *Mater Sci Eng C* 2007; 27:441–49.
64. Guo J, Padilla RJ, Ambrose W, Kok IJ, Cooper LF. The effect of hydrofluoric acid treatment of TiO₂ grit blasted titanium implants on adherent osteoblast gene expression in vitro and in vivo. *Biomaterials* 2007; 28:5418–25.
65. Mendonça G, Mendonça DBS, Aragão FJL, Cooper IF. Advancing dental implant surface technology – From micro- to Nanotopography. *Biomaterials* 2008; 29:3822–35.
66. Hori N, Iwasa F, Ueno T, Takeuchi K, Tsukimura N, Yamada M et al. Selective cell affinity of biomimetic micro-nano-hybrid structured TiO₂ overcomes the biological dilemma of osteoblasts. *Dent Mater* 2009 (Article in press).
67. Germanier Y, Tosatti S, Brogini N, Textor M, Buser D. Enhanced bone apposition around biofunctionalized sandblasted and acid-etched titanium implant surfaces. A histomorphometric study in miniature pigs. *Clin Oral Implants Res* 2006; 17:251–57.
68. Chen D, Zhao M, Mundy GR. Bone morphogenetic proteins. *Growth Factors* 2004; 22:233–41.
69. Kademani D, Schmidt BL, Blanchaert R, Lambert P. Oral and maxillofacial surgeons treating oral cancer: a preliminary report from the american association of oral and maxillofacial surgeons task force on oral cancer. *J Oral Maxillofac Surg* 2008; 66:2151–57.
70. Scotchford CA, Gilmore CP, Cooper E, Leggett GJ, Downes S. Protein adsorption and human osteoblast-like cell attachment and growth on alkylthiol on gold self-assembled monolayers. *J Biomed Mater Res* 2002; 59:84–99.
71. Spoerke ED, Stupp SI. Colonization of organoapatite- titanium mesh by preosteoblastic cells. *J Biomed Mater Res*. 2003; 67(3):960–69.
72. Dong W, Zhang T, Epstein J, Cooney L, Wang H, Li Y et al. Multifunctional nanowire bioscaffolds on titanium. *Chem Mater* 2007; 19:4454–59.
73. Tian ZR, Voigt JA, Liu J, McKenzie B, Xu H. Large oriented arrays and continuous films of TiO₂ – Based nanotubes. *J Am Chem Soc* 2004; 125:12384–85.
74. Balasundaram G, Sato M, Webster TJ. Using hydroxyapatite nanoparticles and decreased crystallinity to promote osteoblast adhesion similar to functionalizing with RGD. *Biomaterials* 2006; 27:2798–05.
75. Natarajan UV, Rajeswar S. Influence of calcium precursors on the morphology and crystallinity of sol-gel-derived hydroxyapatite nanoparticles. *J Cryst Growth* 2008; 310:4601–11.
76. Silva JMF da, Rocha DM da, Kimpara ET, Uemura ES. Resinas compostas: Estágio atual e perspectivas. *Rev. Odonto* 2008; 16:98–04.
77. Jandt KD, Sigusch BW. Future perspectives of resin-based dental materials. *Dent mater* 2009; 25:1001–06.
78. Curtis AR, Shortall AC, Marquis PM, Palin WM. Water uptake and strength characteristics of a nanofilled resin-based composite. *J Dentistry* 2008; 36:186 – 93.
79. Kim J-J Moon H-J, Lim B-S, Lee Y-K, Rhee S-H, Yang, H-C. The Effect of Nanofiller on the Opacity of Experimental Composites. *J Biomed Mater Res Pt B Appl Biomater* 2007; 80:332–38.
80. Turssi CP, Ferracane JL, Ferracane, LL. Wear and Fatigue Behavior of Nano-structured Dental Resin Composites. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2006; 78(1):196–03.
81. Ernst C-P, Brandenbusch M, Meyer G, Canbek K, Gottschalk F, Willershausen B. Two-year clinical performance of a nanofiller vs a fine-particle hybrid resin composite *Clin Oral Invest* 2006; 10: 119–25.
82. Mitra S.B, Wu D, Holmes BN. An application of nanotechnology in advanced dental materials. *J Am Dent Assoc*. 2003; 134:1382–1390.

Recebido em 30/08/2010

Aprovado em 20/04/2011