

OSMOPORAÇÃO E ELETROPORAÇÃO PARA INSERÇÃO DE DNA - UMA ANÁLISE DE NEGÓCIOS TECNOLÓGICOS

Michele da Conceição Oliveira, - shellyoliver143@gmail.co

Universidade Federal do Rio Grande do Norte - UFRN

Gabriella Oliveira da Silva - gaby092009@hotmail.com

Universidade Federal do Rio Grande do Norte - UFRN

Nathália Gabrielly Souza - nathalia.gbrl@gmail.com

Universidade Federal do Rio Grande do Norte - UFRN

Felipe Macedo Zumba - felipezumba@gmail.com

Universidade Federal do Rio Grande do Norte - UFRN

Zulmara Virgínia de Carvalho - zvcarvalho@gmail.com

Universidade Federal do Rio Grande do Norte - UFRN

Resumo—Uma das maiores aplicações que um país pode fazer é investir em inovação, gerando um retorno para a economia do país, tendo início pela inovação, seguido por lucros excessivos, ocorrendo a difusão tecnológica, reduzindo os lucros e, logo após, causando a recessão. Assim, se tem um ciclo q cada vez mais movimenta a economia do país, tendo desenvolvimento de novos produtos e novas empresas. A partir de uma pesquisa que está em desenvolvimento na UFRN, este trabalho visa métodos de eletroporação e osmoporação que facilite a permeabilidade de macromoléculas in vivo para que se tenha mais eficácia em diversos tratamentos. Bem como a análise mercadológica da pesquisa e a melhor forma de transbordá-la para o mercado.

Palavras-chave— Eletroporação, inovação, mercado, membrana plasmática, osmoporação.

Abstract—One of the biggest applications a country can make is to invest in innovation, generating a return to the country's economy, starting with innovation, followed by excessive profits, occurring the technological diffusion, reducing profits and soon causing the recession. Thus, if there is a cycle that increasingly moves the economy of the country, having development of new products and new companies. From research that is under development at UFRN, this work aims at electroporation and osmoporation methods that facilitate the permeability of macromolecules in vivo to be more effective in several treatments. As well as market research analysis and the best way to spill it into the marketplace.

Keywords—Electroporation, innovation, market, plasma membrane, osmoporation.

1 INTRODUÇÃO

A osmoporação está em grande escala no mercado, por exemplo, na indústria de papel e celulose, permitiu o desenvolvimento pioneiro de um papel de cópia sem carbono, na década de 1950. Na indústria farmacêutica, propiciou o desenvolvimento de medicamentos com distribuição controlada no organismo, aumentando a eficiência e prolongando o efeito destes. No setor agroindustrial, possibilitou o aumento na eficácia e a liberação controlada dos pesticidas aplicados às plantações, reduzindo sua degradação e evaporação, e proporcionando uma redução no volume de agrotóxicos que era utilizado. Adicionalmente, na indústria de alimentos, tem aplicações no desenvolvimento de formulações diversas, melhorando a estabilidade, propriedades físico-químicas e otimizando a utilização de ingredientes, mascarando características organolépticas desagradáveis de alguns insumos e, mais recentemente, controlando a liberação, e favorecendo a resistência de microrganismos de interesse e a biodisponibilidade de substâncias bioativas nos produtos (SAHU, 2011; SUAVE, 2006).

A osmoporação é um método inovador que pode ser usado com células de levedura de grau alimentício de *S. cerevisiae* como matrizes encapsulantes naturais. Esta técnica supera as barreiras que dificultam o encapsulamento e permite a internalização de moléculas bioativas frágeis como a fisetina em leveduras.

Com aplicabilidades congêneres, a eletroporação consiste na aplicação de pulsos elétricos curtos de alta

voltagem que aumentam o potencial de transporte de membrana, promovendo uma formação transitória de poros aquosos (“aquaporinas”) na bicamada lipídica, permitindo que macromoléculas migrem através desses poros. A eficácia do transporte depende dos parâmetros elétricos (frequência de pulso, formato de onda, intensidade do campo elétrico e outros) e das propriedades físico-químicas das drogas.

Muitos mercados são atingidos com essas tecnologias, e existe o processo inovativo que tem um papel de grande importância, criando capacidades produtivas e tendo assim uma maior competitividade internacional. Dessa forma tendo um maior desenvolvimento econômico e social.

Devido ao crescente mercado de alimentos enriquecidos com compostos bioativos, a osmoporação tem, gradativamente, atraído maior interesse tecnológico (ZUIDAM e SHIMONI, 2010).

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 ELETROPORAÇÃO

O uso da eletroporação popularizou-se, durante a década de 1980, onde diversos estudos do uso da eletroporação para carrear moléculas para células eucariontes *in vitro* foram publicados; no início dos anos 90, estudos de eletroporação *in vivo* também foram relatados. Inicialmente desenvolvida para a transferência genética, foi então usada para carregar uma ampla variedade de moléculas: de íons a drogas, pigmentos, anticorpos e oligonucleotídeos para DNA e RNA (DOS SANTO BORGES, FÁBIO, 2007). Com o passar dos anos teve um aumento do número de trabalhos focados na eficiência da transferência de moléculas para dentro da célula, e consequentemente, nos estudos dos fatores que influenciam a eletroporação.

Essa técnica tem sido utilizada para o transporte de quimioterápicos em pacientes com câncer, que é a eletroquimioterapia, e se mostra promissora na eliminação de tumores locais, como os de pele, por exemplo. No início esse processo de eletroporação causava uma considerável lesão celular. A eletroquimioterapia compreende a utilização conjunta de fármacos antineoplásicos e aplicação regional de pulsos elétricos (eletroporação), maximizando a concentração intracelular destes fármacos, assim propiciando maior ação citotóxica (LÚCIA M.G. SILVEIRA, 2016).

Nesse método usasse a aplicação de pulsos elétricos de alta voltagem, e é algo que pode ser bem suportável. O eletrodo e o design do aplicador são bem importantes, o campo elétrico é mais alto no ponto de contato entre o tecido e o eletrodo. Eletrodos de placa plana geram campo elétrico mais homogêneo comparado com agulha eletrodos, enquanto os eletrodos de agulha mais finos produzem maior variação na intensidade do campo elétrico no tecido. A possibilidade de causar danos irreversíveis nos tecidos locais do eletrodo deve ser levado em consideração quando projetar protocolos de entrega de genes. Devido ao desenvolvimento desses novos projetos de eletrodos que pode acomodar o tamanho, forma, estrutura e a localização anatômica de vários tecidos-alvo, aumentou recentemente o uso de eletroporação para a entrega de genes em aplicações de pesquisa, e também a enorme variedade de tecidos na qual a entrega genética é bem-sucedida foi alcançada. Esse método é reversível, não é invasivo, nem químico, e não altera a estrutura biológica ou funções das células alvos.

A eletroporação *in vivo* tem sido realizada em diferentes espécies, ela é capaz de carrear uma ampla variedade de íons, fármacos, pigmentos, anticorpos e oligonucleotídeos, a eficácia deste transporte depende de parâmetros elétricos, das propriedades físico-químicas dos fármacos e de aspectos relacionados à formulação (DOS SANTO BORGES, FÁBIO, 2017).

Ocorre um favorecimento da permeação cutânea quando um desses parâmetros aumenta: voltagem, número e comprimento do pulso, carga do fármaco e ionização da formulação. Por sua vez, se observa um decréscimo da permeação quando aumenta a massa molecular, a lipofilicidade do fármaco ou a viscosidade da formulação. (VIANNA, D. R, 2010)

Um novo aspecto da eletroporação é o uso de pulsos extremamente curtos na faixa de nano segundos em voltagens muito altas, as organelas celulares podem ser eletroporadas sem que a membrana celular seja permeabilizada. Isto é possível porque quando se usam pulsos tão curtos, o tempo de carga da membrana celular não é alcançado. O equipamento para esse tipo de eletroporação ainda está em fase experimental (DOS SANTO

BORGES, FÁBIO, 2017).

Dependendo da voltagem e do tempo do pulso o transporte do fármaco pode ocorrer via transcelular ou intercelular. Na via intercelular o fármaco se difunde ao redor dos corneócitos, já na via transecular o fármaco passa diretamente através dos corneócitos e da matriz lipídica. (VIANNA, D. R, 2011).

Cientistas do Instituto Karolinska e da Universidade de Oxford têm feito eletroporação de exossomas para transportar siRNAs, oligonucleótidos anti-sense, agentes quimioterápicos e proteínas específicos para neurónios após a sua injeção sistemática no sangue. Como estes exossomas têm a capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica, esta técnica tem resolvido o problema da baixa taxa de difusão dos fármacos para o sistema nervoso central, podendo ser usada para o tratamento da doença de Alzheimer, Parkinson, cânceres cerebrais, entre outras. (RODRIGUES, JOÃO, 2015).

2.2 OSMOPORAÇÃO

A partir dos estudos de Sebastien Dupont em 2010 e 2011, que descreveram a criação de permeabilidade temporária na estrutura da membrana plasmática de células de *S. cerevisiae* como resultado de alterações osmóticas brandas e não-letais no meio extracelular sem impacto significativo na viabilidade destas células, foram capazes de propor um método alternativo de incorporação de moléculas hidrofílicas de alto peso molecular em células de levedura, a osmoporação.

Nessa técnica, a célula de levedura é tratada com solução de glicerol de baixa atividade de água, a etapa posterior é de reidratação com solução isotônica de glicerol acrescida do componente a ser encapsulado, com isso a membrana plasmática se torna temporariamente permeável e ocorre a penetração do composto em todo o citoplasma (MACÊDO, FÁBIO GONÇALVES, 2017).

No setor agroindustrial, possibilitou o aumento na eficácia e a liberação controlada dos pesticidas aplicados às plantações, reduzindo sua degradação e evaporação, e proporcionando uma redução no volume de agrotóxicos que era utilizado. Adicionalmente, na indústria de alimentos, tem aplicações no desenvolvimento de formulações diversas, melhorando a estabilidade, propriedades físico-químicas e otimizando a utilização de ingredientes, mascarando características organolépticas desagradáveis de alguns insumos e, mais recentemente, controlando a liberação, e favorecendo a resistência de microrganismos de interesse e a biodisponibilidade de substâncias bioativas nos produtos

As cadeias produtivas e mercados impactados pelo método estudado são as mais variadas tais como o ramo de alimentos: em leveduras, tratamento de doenças (tumores) em animais, entre outros.

3 METODOLOGIA

Para obter os resultados acerca dos métodos apresentados neste trabalho, foi usada metodologia da pesquisa exploratória. Foram escolhidas informações que apresentam significativa importância na construção dos conceitos discutidos neste trabalho. Ela foi feita usando o portal European Patent Office (EPO) de patentes e o The Observatory of Economic Complexity: OEC de dados de comércio internacional. E tivemos o uso das palavras chaves: Osmoporação, eletroporação, membrana plasmática, choque osmótico, permeabilidade.

4 CENÁRIO CIENTÍFICO-TECNOLÓGICO E MERCADOLÓGICO DO CAMPO DA OSMOPORAÇÃO E DA ELETROPORAÇÃO

4.1 TRAJETÓRIA CIENTÍFICO-TECNOLÓGICA

A eletroporação é uma técnica que consiste na aplicação de ondas eletromagnéticas na pele para facilitar a permeação de ativos. Ela foi consagrada em 2003 com o Prêmio Nobel de Química e é sucesso em tratamentos estéticos. Por meio de aparelhos como o Neurodyn High Volt, substâncias com finalidades específicas são introduzidas em camadas mais profundas da pele, agindo até 400 vezes mais rápido do que quando utilizadas sozinhas (CASA DA ESTÉTICA, 2017).

A IBRAMED lançou o novo Neurodyn High Volt, o único equipamento no mercado nacional que realiza a verdadeira eletroporação através da Corrente Pulsada de Alta Voltagem. A corrente pode induzir a formação de canais de aquaporina - poros aquosos temporários na membrana celular. O novo Neurodyn Eletroporação

High Volt oferece acessórios para aplicações faciais e corporais. Para aplicações faciais o produto disponibiliza dois pares de ponteiros de diferentes tamanhos. Para aplicações corporais, há dois pares de ponteiros de diâmetros diferentes onde é possível a eletroporação simultânea, através do uso de dois canais, garantindo a uniformidade da aplicação. (CASA DA ESTÉTICA 2019).

A tecnologia impulsionou a eletroporação por meio da Technology Push, que é baseado num estilo de comunicação na internet onde um pedido para determinada operação é iniciada pelo publicador.

Vantagens:

Técnica totalmente indolor, potencializa efeitos terapêuticos e pode ser utilizado associado à outras técnicas terapêuticas: massagens, drenagem linfática, mobilizações etc.

Efeitos terapêuticos:

A Eletroporação consiste na aplicação de pulsos elétricos de alta voltagem que aumentam o potencial de transporte da membrana da célula, promovendo a penetração de ativos sem o uso da agulha. A corrente pode induzir a formação de canais de aquaporina - poros aquosos temporários na membrana celular. Através da Eletroporação esses ativos são realmente absorvidos pela pele potencializando o tratamento (DOS SANTO BORGES, FÁBIO, 2017)).

A área estética eletroporação pode auxiliar em protocolos de hidratação, revitalização da pele e tratamentos rejuvenescedores. celulite, gordura localizada e flacidez. Na área de reabilitação física, o Neurodyn Eletroporação High Volt otimiza o controle inflamatório, cicatrização tecidual em casos de úlceras cutâneas e pós-operatório, drenagem de edema, descongestão tecidual e também o controle da dor aguda e crônica. Para essas aplicações são usados os eletrodos condutivos de borracha e o eletrodo autoadesivo que acompanham o equipamento (CASA DA ESTÉTICA, 2019).

4.2 MAPEAMENTO TECNOLÓGICO

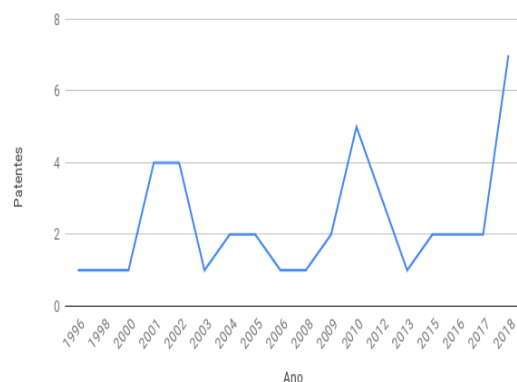
Esta prospecção tem como objetivo principal fazer a busca de anterioridade e apresentar uma visão geral do estado atual de desenvolvimento científico e tecnológico relacionados ao uso de métodos de osmoporação e de eletroporação para criar a permeabilidade da membrana plasmática celular.

A metodologia de pesquisa de osmoporação constitui na palavra-chave “osmotic” com “membrane permeability”, já a eletroporação na palavra-chave “electroporation” com “membrane”, ambas visando especificar o tipo de amostra para membrana. A base de dados usada foi a European Patent Office (EPO). A EPO é uma base mundial de acesso livre usualmente escolhida para prospecção.

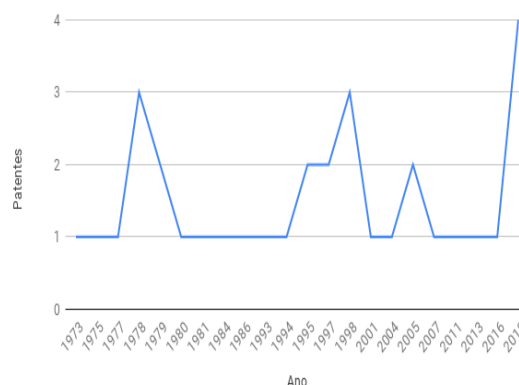
Foram encontradas 33 patentes para o método de osmoporação e 43 patentes para o de eletroporação. A figura 1 mostra o número de patentes com o passar dos anos do método de osmoporação, e a figura 2 do de eletroporação.

Figura 1: Evolução temporal do número de patentes do método de osmoporação (à esquerda) e do método de eletroporação (à direita)

Patentes por ano:



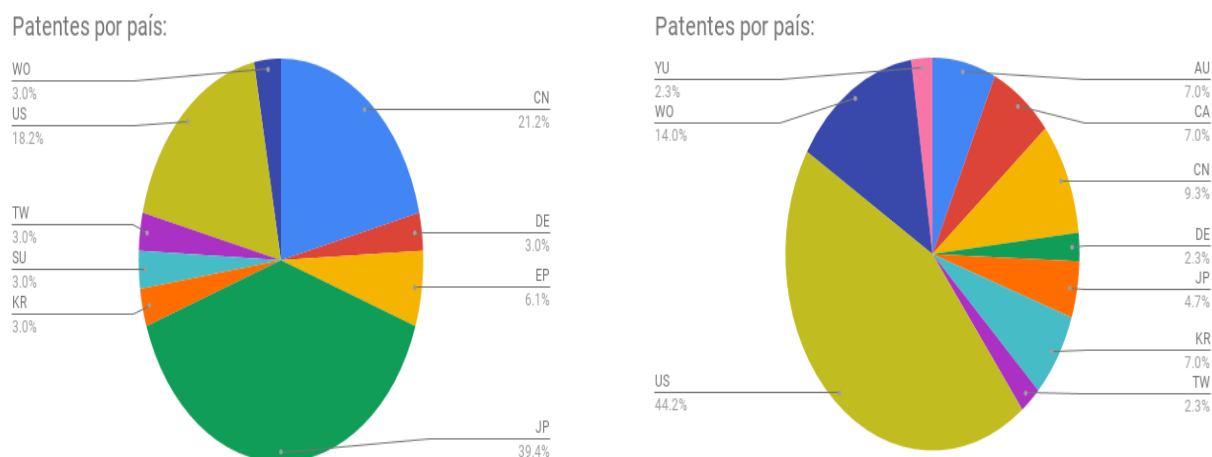
Patentes por ano:



Fonte: Adaptado de Espacenet (2019)

O Japão é o maior possuidor da tecnologia de osmoporação, já da tecnologia de eletroporação, os Estados Unidos é o maior possuidor dela, como se pode verificar na Figura 3 e 4. O Brasil não aparece entre eles

Figura 2: Percentual de patentes por país do método de osmoporação (à esquerda) e do método de eletroporação (à direita)



Fonte: Adaptado de Espacenet (2019)

4.3 DINÂMICA ECONÔMICA

A osmoporação celular é uma técnica inovadora e estudos prévios mostraram resultados positivos para a inclusão de compostos bioativos em leveduras *S. Cerevisiae*.

Os mercados mais envolvidos são os de farmacêuticos e cosméticos. Contudo, a indústria de alimentos tem se mobilizado no sentido de atender uma demanda de mercado cada vez mais exigente por alimentos que não só nutram adequadamente como também tenham características funcionais e/ou nutracêuticas adequadas seja através do desenvolvimento de novos produtos que atraiam o interesse desse novo perfil de consumidor, seja através da inserção tecnológica de novas técnicas e conceitos em seus processos produtivos (MORAES e COLLA, 2006).

Apesar de hoje em dia haver grande variedade de produtos encapsulados disponíveis no mercado de produtos farmacêuticos e cosméticos, a encapsulação tem encontrado, até o momento, relativamente pouco espaço na indústria de alimentos. Uma das razões disso é o fator custo – enquanto os setores farmacêutico e de cosméticos geralmente suportam a utilização de técnicas de alto custo, a indústria de alimentos tipicamente trabalha com margens de lucro relativamente baixas, sendo imperativa a necessidade de redução dos custos de produção. Além disso, as indústrias apresentam muitas vezes forte resistência à adoção de novas tecnologias (AZEREDO M. C. HENRIETTE, 2005).

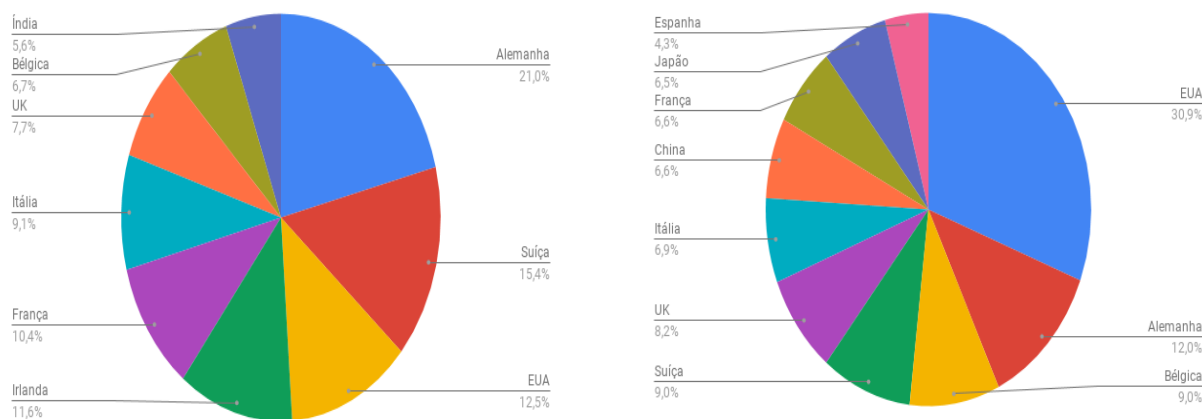
A Osmoporação é uma tecnologia endógena, além de ser um mercado regulamentado, que necessita de certificação.

Os fármacos é o 7º produto mais comercializado no mundo. O mercado movimenta \$332 bilhões de dólares no mundo e tem como seu maior exportador a Alemanha, detendo 15% do mercado de exportação (\$50,6 Bilhões), enquanto o Brasil possui 0,38% das exportações (US\$7,2 Bilhões) e 0,93% das importações (US\$3,1 Bilhões), sendo os Estados Unidos o maior importador. O comércio afeta por volta de 0,15% do PIB anual da Alemanha. O mercado de fármacos possui uma concorrência ampla, com a comercialização de vários países.

(OEC)

Com informações tiradas do The Observatory of Economic Complexity: OEC, abaixo estão os 10 maiores exportadores e os 10 maiores importadores, respectivamente dos fármacos que são criados no processo de osmoporação, e atinge muitos mercados pelo mundo todo.

Figura 3: Os 10 principais exportadores (à esquerda) e importadores (à direita) de fármacos.



Fonte: Adaptado de OEC (2019)

5 DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

O nível dos testes clínicos em seres humanos, com novas moléculas de fármacos, somente pode ocorrer se os estudos não-clínicos, em modelos *in vitro* e/ou *in vivo*, em animais de experimentação, tiverem sido realizados, com avaliação do potencial mínimo de toxicidade e observação sobre a ocorrência de carcinogenicidade, teratogenicidade e mutagenicidade (ANVISA, 2013). Assim, a escala NMT é uma ferramenta apropriada para a avaliação do status da maturidade tecnológica em um determinado momento e não oferece, entretanto, indicação do esforço ou custo a ser despendido para alcançar o próximo nível (ISO 16290:2003).

O objeto de estudo foi analisado a partir da calculadora TRL NBR ISO, e se encontra no NMT 4, pois é uma inovação que ainda está passando por testes laboratoriais e assim ainda tem que passar por várias etapas até chegar no nível mais alto para chegar ao mercado.

A eletroporação pode tornar a membrana celular temporariamente permeável, no entanto, este método há formação de canais aquosos em excesso e isso pode causar perda significativa da substância internalizada pelo extravasamento do conteúdo intracelular e a morte da célula. Os dois métodos são muito eficazes, mas a osmoporação, mostra um melhor resultado nas pesquisas por motivos que nas células elas causam também a permeabilidade temporária da membrana celular, porém, tem o benefício de manter sua integridade até o final do processo.

O mercado de utilização dos métodos de osmoporação e eletroporação podem crescer muito por existir procedimentos não apenas de estética, mas também auxiliar em tratamentos de pessoas com câncer, assim trazendo maior benefício aos pacientes e talvez até melhores resultados em seu processo de tratamento. Como o método de osmoporação que possui diversas aplicações nas mais variadas áreas da pesquisa como saúde, biológicas, alimentícia, está sendo muito bem-sucedido e atende as expectativas dos pesquisadores até o presente momento. Mas é importante que o profissional da área saiba escolher o melhor procedimento para cada tratamento, porque nem sempre o que atua melhor de uma forma vai resolver aquela determinada situação, logo a especialização é de grande relevância para atuar no mercado de trabalho e assim ter os melhores resultados

possíveis.

A eletroporação é usada para facilitar a permeação de ativos, sendo mais comum em tratamentos estéticos, utilizando aparelhos específicos e capaz de introduzir substâncias específicas atingindo camadas mais externas e assim tendo melhor resultado durante o processo. Ela foi impulsionada por meio da Technology Push. A IBRAMED que lançou o equipamento capaz de realizar a verdadeira eletroporação, chamado de Neurodyn High Volt.

O Nível de Maturidade da Tecnologia (NMT) é uma sistemática métrica, com nove etapas, desenvolvida pela National Aeronautics and Space Administration (NASA) [Administração Nacional de Aeronáutica e Espaço dos Estados Unidos] em 1974 e que permite ordenar as novas tecnologias, com os objetivos fundamentais de possibilitar a comparação com outras e de facilitar o entendimento sobre o estágio atual de desenvolvimento, além de sustentar decisões de fomento de recursos para a inovação e aquelas relacionadas à transição da tecnologia (VELHO K. R. SÉRGIO, 2017).

O nível de maturidade da tecnologia (NMT) é uma sistemática métrica, com nove etapas, com intuito de facilitar o entendimento dos estágios em que certas tecnologia se encontra é utilizado o (NMT), e com essa ferramenta concluímos que o objeto de estudo se encontra no nível. Sendo assim, uma tecnologia ainda em nível laboratorial. Para a tecnologia ser definida como o nível nove, que é o mais alto, ela deve ter passado por várias alterações ao decorrer de sua pesquisa, e todas as etapas são de grande importância para o seu desenvolvimento.

Mercados como farmacêuticos e cosméticos são os mais comuns, mas não são os únicos existentes, encontra-se também mercado de alimentos utilizando para diversos perfis de consumidores, porém ainda é pouco encontrado. Osmoporação é definida como uma tecnologia endógena. Seu mercado é regulamentado e para ter acesso é necessário certificação. De acordo com pesquisas realizadas, os fármacos é o sétimo produto mais comercializado no mundo. O mercado movimenta \$332 bilhões de dólares no mundo e tem como maior exportador a Alemanha, sendo 15% do total do mercado de exportação. Enquanto o Brasil tem 0,38% das exportações.

Os Estudos de Prospecção têm como propósito descobrir o que deve ser feito e as escolhas que devem ser tomadas para que tenhamos um futuro melhor e nela vimos que existem mais patentes sobre o uso método de eletroporação, apesar disso o método de osmoporação tem patentes mais antigas, datando a partir dos anos 70. Depois de toda a pesquisa feita, o método de osmoporação é o melhor meio de permeabilizar a membrana plasmática, havendo menos desvantagens e com um nível maior de maturidade.

O Estado tem o papel de unir os conhecimentos entre empresas, universidades e instituições de pesquisa montando um Sistema Nacional de Inovação capaz de dar condições para a realização de catching-up. Apesar de no Brasil ter o Programa de Tecnologia e Inovação, desenvolvido para a união entre universidades e empresas, até hoje sente-se a necessidade de facilitar a interação entre universidade-empresa, para que as instituições científicas e tecnológicas continuem expandindo.

AGRADECIMENTOS

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA - ANVISA. Guia para a condução de estudos não clínicos de toxicologia e segurança farmacológica necessários ao desenvolvimento de medicamentos. Brasília, 31 de janeiro de 2013.

Avanços tecnológicos no mercado estético movimentam mais de 135 bilhões. 18 de abril de 2018. Disponível em: <<http://www.dino.com.br/releases/avancos-tecnologicos-no-mercado-estetico-movimentam-mais-de-135-bilhoes-em-2016-dino890170054131>> Acesso em: 15 de abril de 2019.

AZEREDO M. C. Henriette. ENCAPSULAÇÃO: APLICAÇÃO À TECNOLOGIA DE ALIMENTOS. v. 16, n. 1, p. 89-97, jan./mar. 2005.

Biochimica et Biophysica Acta (BBA). Biomembranes. Volume 1798. Edição 5. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0005273610000325?via%3Dihub>> Acesso em: 15 março de 2019.

C MARA JÚNIOR, A. D. A. Microencapsulação de Fisetina em Células de Levedura (*Saccharomyces cerevisiae*) Através de Choque Osmótico. Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Natal, RN, p. 87. 2014. Disponível em: <https://repositorio.ufrn.br/jspui/bitstream/123456789/22730/1/AntonioDeAnchietaCamaraJuni_or_DISSERT.pdf> Acesso em: 15 março de 2019.

Casa da Estética - 4 tratamentos possíveis com a eletroporação. Disponível em: <<http://blogcasadaestetica.com.br/eletroporacao-tratamentos-esteticos/>> Acesso em: 15 de abril de 2019.

Casa da Estética - Neurodyn High Volt - Estimulador neuromuscular transcutâneo com dois canais. Disponível em: <<http://casadaestetica.com.br/estetica/equipamentos-estetica/neurodyn-high-volt---estimulador-neuromuscular-transcutaneo-com-dois-canais>> Acesso em: 15 de abril de 2019.

Dos Santo Borges, Fábio et al. Eletroporação: Uma revisão electroporation: A review Revista Fisioterapia Ser – Ano 2 – Nr 2 – abr/mai/jun – 2007. Disponível em: <http://www.proffabioborges.com.br/artigos/eletroporacao_uma_revisao.pdf> Acesso em: 16 março de 2019.

DUPONT, S. Nature of sterols affects plasma membrane behavior and yeast survival during dehydration. Biochimica et Biophysica Acta, 2011. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0005273610003858?via%3Dihub>> Acesso em: 14 de abril de 2019.

DUPONT, S. Lateral reorganization of plasma membrane is involved in the yeast resistance to severe dehydration. Biochimica et Biophysica Acta, 2010. 975-985. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0005273610000325>> Acesso em: 14 de abril de 2019.

ESCOFFRE, J.M., DEAN, D.S., HUBERT, M., ROLS, M.P. AND FAVARD, C. (2007). Membrane perturbation by an external electric field: A mechanism to permit molecular uptake. European Biophysics Journal, 36, 973–983. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00249-007-0194-7>> Acesso em: 15 março de 2019.

Encapsulation Technologies for Active Food Ingredients and Food Processing. 1. ed. New York: Springer, v. 1, 2010. Cap. 2, p. 3-29. ISBN 978-1-4419-1007-3.

Engenharia de matérias – Os TRL como ferramenta na avaliação tecnologica. Disponível em: <http://repositorio.lneg.pt/bitstream/10400.9/2771/1/Os%20TRL%20%28TECHNOLOGY%20READINESS%20LEVELS%29%20COMO%20FERRAMENTA%20NA%20AVALIAÇÃO%20TECNOLÓGICA_LGil.pdf>

Gehl J: Electroporation: Theory and methods, perspectives for drug delivery, gene therapy and research. Acta Physiol Scand (2003) 177(4):437-447. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1046/j.1365-201X.2003.01093.x>> Acesso em: 15 março de 2019.

ISO/TC 20/SC 14/FDIS 16290:2013. Space systems -definition of the Technology Readiness Levels (TRLs) and their criteria of assessment. 2013. 20p. Disponível em: <http://www.spacewx.com/Docs/ISO_FDIS_16290_%28E%29_review.pdf> Acesso em: 14 abril de 2019.

Lucia M.G. Silveira, Fernando M. Cunha, Carlos H.M. Brunner e José G. Xavier. Utilização de eletroquimioterapia para carcinoma de células escamosas tegumentar em felino. 297-302, abril 2016.

Macêdo, Fábio Gonçalves, Utilização de choques osmóticos sucessivos para encapsulação de curcumina e fisetina em células de levedura (*Saccharomyces cerevisiae*). 2017. 84f. Trabalho de conclusão de curso – Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal 2017. Disponível em: <https://monografias.ufrn.br/jspui/bitstream/123456789/3835/1/Utilizacaodechoques_Monografia> Acesso em: 16 março de 2019

Medeiros, F. G. M. Avaliação do impacto de sucessivos choques osmóticos sobre a viabilidade de células de levedura *Saccharomyces cerevisiae*. 2017 vol.1. Disponível em: <<http://www.proceedings.blucher.com.br/article-details/avaliacao-do-impacto-de-sucessivos-choques-osmticos-sobre-a-viabilidade-de-clulas-de-levedura-saccharomyces-cerevisiae-26118>> Acesso em: 16 março de 2019.

MANSANO, F H; PEREIRA, M F. Incubadoras de Empresas como mecanismos de apoio ao desenvolvimento econômico. In: CONFERENCIA ANPROTEC DE EMPREENDEDORISMO E AMBIENTES DE INOVAÇÃO, 25. 2015. Anais eletrônicos. Cuiabá –MT. 2015.

Miklavcic D, Semrov D, Mekid H, Mir LM (2000). A validated model of in vivo electric field distribution in tissues for electrochemotherapy and for DNA electrotransfer for gene therapy. *Biochim Biophys Acta* 1523:73–83. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11099860>> Acesso em: 15 março de 2019.

MORAES, F. P.; COLLA, L. M. Alimentos funcionais e nutracêuticos: Definições, legislação e benefícios à saúde. *Revista eletrônica de Farmácia*, 2006. 109-122.

Palazon, L. In vivo gene expression: DNA electrotransfer. 2003. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/297786777_In_vivo_gene_expression_DNA_electrotransfer> Acesso em: 16 março de 2019.

Portal da Educação: Tratamentos estéticos: eletroporação. Disponível em: <<https://www.portaleducacao.com.br/conteudo/artigos/fisioterapia/tratamentos-esteticos-eletroporacao/21141>> Acesso em: 15 de abril de 2019.

Regueira, Clara. Eletroporção: Uma revisão. Disponível em: <<https://docplayer.com.br/16692976-Eletroporacao-uma-revisao.html>> Acesso em: 16 março de 2019

Ribeiro, Luana; Andrade, Hugo; Lima, Faíque. Instituições científicas e tecnológicas no Brasil. Volume 5, n. 2 (2019). Disponível em: <<http://revista.ibict.br/p2p/article/view/4510/4010>> Acesso em: 03 de junho de 2019

Rodrigues, João. Eletroporação – Laboratório Online. 28 de janeiro de 2015. Disponível em: <<https://www.fcencias.com/2015/01/29/eletroporacao-laboratorio-online/>> Acesso em: 15 de abril de 2019.

Rubinsky, Boris. Irreversible Electroporation: A New Ablation Modality -- Clinical Implications. 2007. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/6562176_Irreversible_Electroporation_A_New_Ablation_Modality_-_Clinical_Implications> Acesso em: 16 março de 2019.

SAHU, A. et al. Encapsulation of Curcumin in Pluronic Block Copolymer Micelles for Drug Delivery Applications. *Journal of Biomaterials Applications*, 25, 2011. 619-639.

Shop Fisio – Eletroporação. Disponível em: <<https://www.shopfisio.com.br/aparelhoseletroterapia/eletroporacao>> Acesso em: 15 de abril de 2019.

SUAVE, J. et al. Microencapsulação: Inovação em diferentes áreas. *Revista Saúde e Ambiente/Health and Environment Journal*, 7, n. 2, 2006. 12-20

Tecnologia Push. Disponível em: <https://pt.wikipedia.org/wiki/Tecnologia_Push> Acesso em: 15 de abril de 2019.

The Royal Swedish Academy, Prêmio Nobel de Química. 9 de outubro de 2003. Disponível em: <http://lqes.iqm.unicamp.br/canal_cientifico/lqes_news/lqes_news_cit/lqes_news_2003/lqes_news_novidades_310.html> Acesso em: 15 de abril de 2019.

Velho K. R. Sérgio; Simonetti L. Marcos; Souza R. P. Carlos e Ikegami Y. Márcio. Nível de Maturidade Tecnológica: uma sistemática para ordenar tecnologias. v. 22. n. 45. 2017.

Vianna, D. R. Silva, B. V.; Hamerski, L. *Rev. Virtual Quim.* Eletroporação e Iontoforese para Liberação de Fármacos Através da Pele. 2010, 2 (4), 271-279. Data de publicação na Web: 16 de janeiro de 2011. Disponível em: <<http://rvq.s bq.org.br/imagebank/pdf/v2n4a05.pdf>> Acesso em: 16 março de 2019.

WOLFFENBÜTTEL, A. Avaliação do Processo de Interação Universidade-Empresa em Incubadoras Universitárias de Empresas: um Estudo de Caso na Incubadora de Empresas de Base Tecnológica da UNISINOS. 2001. Dissertação (Mestrado em Administração) – UFRS, Rio Grande do Sul, 2001.

ZUIDAM, N. J.; SHIMONI, E. Overview of Microencapsulates for Use in Food Products of Processes and Methods to Make Them. In: ZUIDAM, N. J.; NEDOVIC, V. A. *Encapsulation Technologies for Active Food Ingredients and Food Processing*. 1. ed. New York: Spinger, v. 1, 2010. Cap. 2, p. 3-29. ISBN 978-1-4419-1007-3.

INTERNATIONAL
SYMPOSIUM ON
TECHNOLOGICAL
INNOVATION



SEPTEMBER 25TH TO 27TH, 2019
ARACAJU, SERGIPE, BRAZIL