



Do laboratório para a vida real:

Como nanopartículas estão revolucionando tratamentos e diagnósticos

Edison Barbieri



CENTRO UNIVERSITÁRIO
SÃO CAMILO

Reitor e Diretor Administrativo

Anísio Baldessin

Diretora Acadêmica

Celina Camargo Bartalotti

Produção editorial

Coordenadora Editorial

Bruna San Gregório

Analista Editorial

Cintia Machado dos Santos

Assistente Editorial

Bruna Diseró

Autor

Edison Barbieri

© Copyright 2026. Centro Universitário São Camilo.

TODOS OS DIREITOS RESERVADOS.

Do laboratório para a vida real: como nanopartículas estão revolucionando tratamentos e diagnósticos.

B191

Barbieri, Edison

Do laboratório para a vida real: como nanopartículas estão revolucionando tratamentos e diagnósticos / Edson Barbieri. -- São Paulo: Setor de Publicações - Centro Universitário São Camilo, 2026.

163 p.

ISBN 978-65-84146-17-4

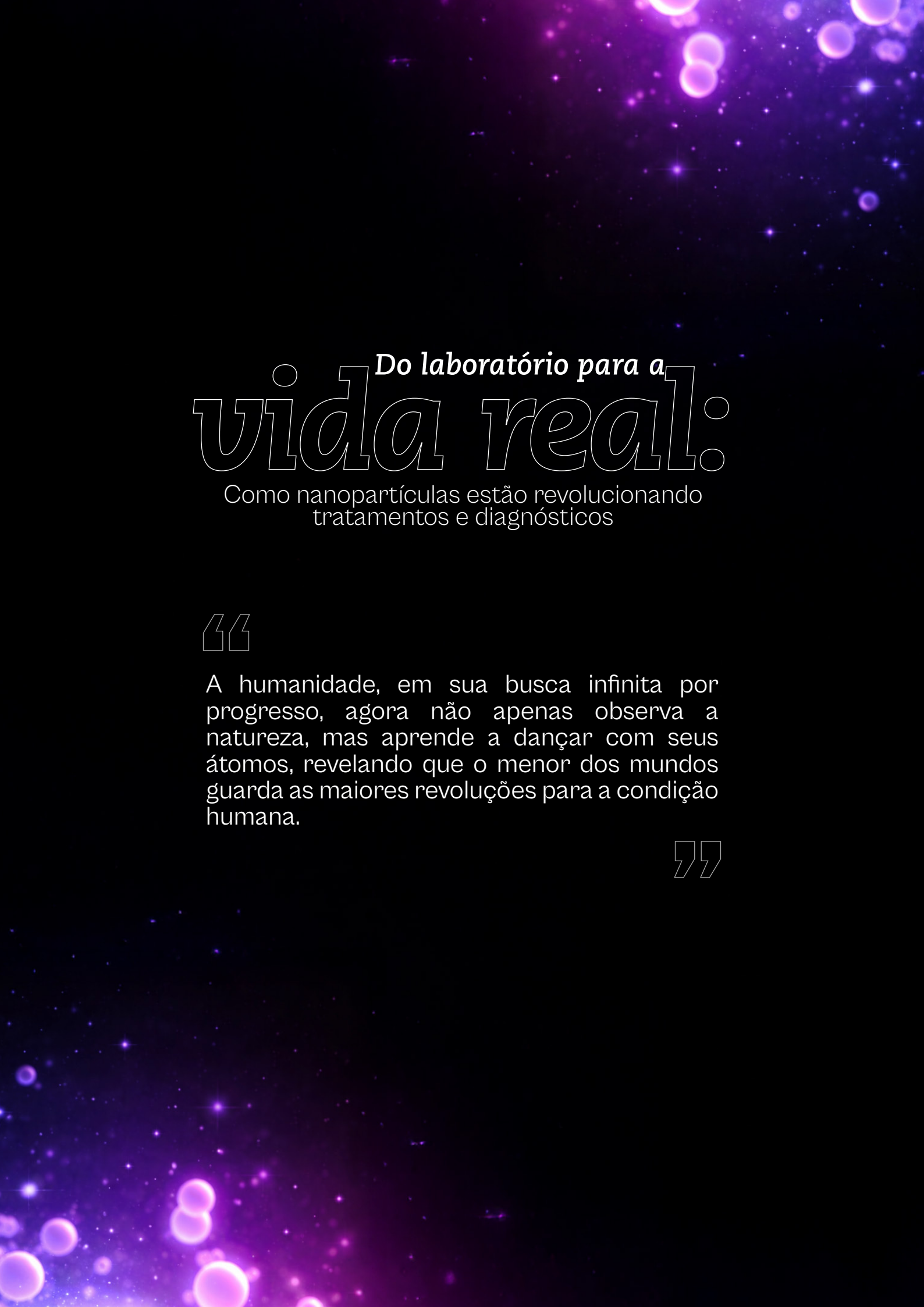
1. Nanopartículas 2. Saúde 3. Medicina 4. Farmácia 5. Aplicação I. Título

CDD: 615.1

Ficha catalográfica elaborada pela Bibliotecária Ana Lucia Pitta.

CRB 8/9316





Do laboratório para a **vida real:**

Como nanopartículas estão revolucionando
tratamentos e diagnósticos

“

A humanidade, em sua busca infinita por progresso, agora não apenas observa a natureza, mas aprende a dançar com seus átomos, revelando que o menor dos mundos guarda as maiores revoluções para a condição humana.

”



Apresentação

O estudo das nanopartículas representa uma das fronteiras mais dinâmicas da ciência contemporânea, com implicações diretas para áreas estratégicas, como Medicina, Biotecnologia, Eletrônica e Engenharia de materiais. Definidas como estruturas com dimensões na faixa de 1 a 100 nanômetros, as nanopartículas apresentam propriedades físico-químicas e biológicas singulares, que não se manifestam em escalas macroscópicas. Entre essas propriedades, destacam-se a elevada razão área/volume, a reatividade química diferenciada e o surgimento de efeitos quânticos, os quais conferem funcionalidades inéditas aos materiais.

Nesta obra, serão discutidos tanto os fundamentos teóricos que sustentam o campo da Nanotecnologia quanto os avanços mais recentes no desenvolvimento e na aplicação de nanopartículas. A abordagem inclui desde a síntese e caracterização até as aplicações práticas em diferentes setores, com ênfase na contribuição dessas estruturas para a melhoria de processos industriais, para o desenvolvimento de novos dispositivos eletrônicos e, sobretudo, para inovações disruptivas na área da Saúde.

O objetivo central é fornecer ao leitor uma visão abrangente e atualizada sobre o potencial transformador das nanopartículas, destacando como sua utilização tem redefinido paradigmas científicos e tecnológicos. Ao explorar casos emblemáticos e aplicações emergentes, pretende-se evidenciar o impacto profundo dessas estruturas na construção de soluções mais eficazes, seguras e sustentáveis.

Assim, este livro propõe uma reflexão crítica e fundamentada sobre o papel das nanopartículas no avanço da ciência e da tecnologia, situando-as como protagonistas de uma nova era de descobertas e inovações.

SU MÁ RIO

Parte I **Fundamentos e síntese**

- 1. Introdução às nanopartículas _____ **8**
- 2. Métodos de síntese – Abordagens química, física, biológica e híbrida_ **11**
- 3. Caracterização de nanopartículas: técnicas e aplicações _____ **17**

Parte II **Tipos de nanopartículas**

- 4. Nanopartículas inorgânicas: metálicas, magnéticas e de sílica _____ **26**
- 5. Nanopartículas orgânicas, lipídicas e poliméricas _____ **34**
- 6. Nanomateriais de carbono e sistemas híbridos _____ **41**

Parte III

Aplicações médicas: diagnóstico

7. Nanopartículas em diagnóstico por imagem: abordagens multimodais e aplicações clínicas _____ **52**

8. Biossensores e marcadores baseados em nanopartículas: diagnóstico de precisão e aplicações clínicas _____ **61**

Parte IV

Aplicações médicas: terapia

9. Sistemas de liberação controlada e direcionada de fármacos baseados em nanopartículas _____ **72**

10. Terapias avançadas baseadas em nanopartículas: hipertermia, fototerapia e abordagens gênicas _____ **84**

11. Estratégias de direcionamento e superação de barreiras biológicas para nanopartículas _____ **96**

Parte V

Segurança, toxicidade e aspectos translacionais

12. Biodistribuição, metabolismo e toxicidade de nanopartículas: fundamentos e avaliação de segurança _____ **108**

13. Projeto racional e avaliação de segurança de nanopartículas _____ **119**

14. Aspectos regulatórios, éticos e translacionais _____ **129**

Parte VI

Perspectivas futuras

15. Tendências emergentes e desafios no campo das nanopartículas na Medicina _____ **135**

Referências _____ **140**

Sobre o autor _____ **162**

CAPÍTULO 01

Introdução às nanopartículas

1. Introdução às nanopartículas

Os nanomateriais têm despertado crescente interesse devido às suas propriedades únicas e às diversas aplicações em áreas como Agricultura, Medicina, Eletrônica e Processos industriais. Quando suas dimensões variam entre 1 e 100 nanômetros, esses materiais são classificados como nanopartículas (NPs) (Sun *et al.*, 2017). Segundo Mohanraj e Chen (2006), as nanopartículas são “partículas dispersas ou sólidas no intervalo de 1 a 100 nm”. Seu tamanho reduzido confere propriedades físicas e químicas distintas, que as diferenciam significativamente dos materiais em escala macroscópica.

A principal característica que distingue as nanopartículas é a alta razão superfície-volume, o que resulta em uma maior quantidade de átomos ou moléculas localizados na superfície. Isso confere às NPs uma reatividade excepcional e propriedades físico-químicas únicas, muitas vezes influenciadas por efeitos quânticos e pela redução das interações na escala nanométrica.

Existem duas abordagens principais para a síntese de nanopartículas: *bottom-up* (de baixo para cima) e *top-down* (de cima para baixo). Na abordagem *bottom-up*, as NPs são formadas a partir da organização de átomos e moléculas, permitindo uma síntese rápida, em larga escala e com maior homogeneidade estrutural (Chee *et al.*, 2022; Durán *et al.*, 2015). Entre os métodos comuns estão: a síntese verde, o processo sol-gel, o *spinning* e processos bioquímicos (Ahmed; Ali, 2020; Melo *et al.*, 2019). Já a abordagem *top-down* envolve a fragmentação de materiais maiores, o que pode resultar em menor consistência nas propriedades das partículas (Ahmed; Ali, 2020).

A Nanotecnologia, campo que abrange a manipulação de materiais em nível molecular, tem se destacado especialmente em aplicações biológicas. Partículas nesse contexto são definidas como objetos microscópicos que se comportam como unidades em termos de transporte e propriedades. Atualmente, a Nanotecnologia é aplicada em diversas frentes, como filtros com nanotubos de carbono, nanocatalisadores para controle de poluição, nanosensores para detecção de substâncias tóxicas, dispositivos de sequenciamento genético por nanoporos, nanomembranas, argilas modificadas e polímeros nanoporosos para purificação de água (Luz *et al.*, 2011).

Os nanomateriais podem

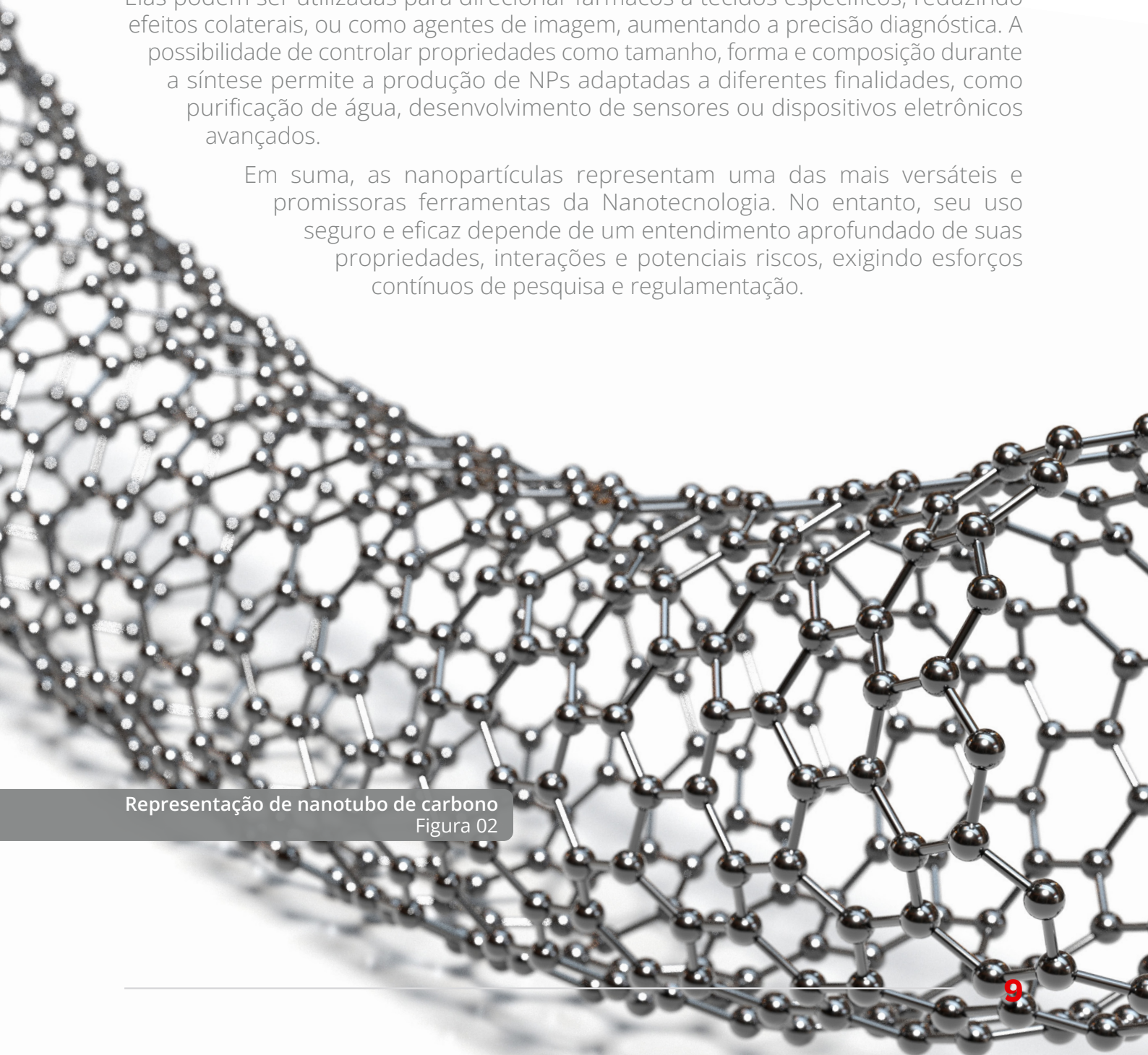
Representação de nanotubo de carbono
Figura 01

assumir diferentes formas e tamanhos, incluindo nanopartículas, nanofibras, nanotubos e nanoplaquetas. Suas propriedades estão diretamente relacionadas à estrutura e às dimensões. Com base na composição, as nanopartículas podem ser classificadas em três categorias principais: inorgânicas, orgânicas e à base de carbono (Coa *et al.*, 2017). Cada tipo apresenta características específicas que influenciam seu comportamento e aplicação.

Com o aumento do uso de produtos derivados da Nanotecnologia, cresce também a preocupação com os impactos ambientais e toxicológicos dos nanomateriais. Questões como a degradação, dispersão, solubilidade, estabilidade e interação com outros contaminantes ainda estão em aberto (Barbieri *et al.*, 2018). Isso reforça a necessidade de estudos sobre biodistribuição, metabolismo e segurança para garantir o uso responsável dessas tecnologias.

Na Medicina, as nanopartículas têm se mostrado promissoras em diversas frentes. Elas podem ser utilizadas para direcionar fármacos a tecidos específicos, reduzindo efeitos colaterais, ou como agentes de imagem, aumentando a precisão diagnóstica. A possibilidade de controlar propriedades como tamanho, forma e composição durante a síntese permite a produção de NPs adaptadas a diferentes finalidades, como purificação de água, desenvolvimento de sensores ou dispositivos eletrônicos avançados.

Em suma, as nanopartículas representam uma das mais versáteis e promissoras ferramentas da Nanotecnologia. No entanto, seu uso seguro e eficaz depende de um entendimento aprofundado de suas propriedades, interações e potenciais riscos, exigindo esforços contínuos de pesquisa e regulamentação.

A imagem mostra uma representação tridimensional de um nanotubo de carbono. O nanotubo é formado por uma rede hexagonal de átomos de carbono, enrolada em um tubo cilíndrico. Os átomos são representados por esferas cinzas, e as ligações químicas são mostradas como varas cinzas. O nanotubo se estende diagonalmente da parte inferior esquerda para a parte superior direita da imagem, com uma borda arredondada no lado esquerdo.

Representação de nanotubo de carbono
Figura 02

CAPÍTULO 02

Métodos de síntese – Abordagens química, física, biológica e híbrida

2. Métodos de síntese – Abordagens química, física, biológica e híbrida

2.1. Introdução

A síntese de nanopartículas é um campo central dentro da Nanotecnologia e tem atraído crescente atenção científica devido ao vasto espectro de aplicações potenciais em setores estratégicos, incluindo Medicina, Farmacologia, Eletrônica, Catálise industrial, Ciência dos materiais e Tecnologias ambientais. O principal desafio nesse campo reside no controle preciso de parâmetros críticos – como tamanho, morfologia, estrutura cristalina, distribuição de tamanho e composição química – que determinam as propriedades físico-químicas e biológicas das nanopartículas. A obtenção de materiais com propriedades ajustadas a demandas específicas depende diretamente da escolha e do refinamento do método de síntese empregado (Vinukonda *et al.*, 2025).

A seguir, apresentaremos os principais métodos utilizados para a síntese de nanopartículas, enfatizando suas vantagens, limitações e aplicações mais relevantes, e discutiremos como a escolha metodológica influencia diretamente o desempenho e a segurança dos nanomateriais.

2.2. Abordagens químicas (*bottom-up*)

A síntese química é altamente controlável e permite a produção de NPs com tamanho, morfologia e composição precisos. Além disso, possibilita a funcionalização da superfície, incorporando ligantes biológicos, polímeros ou grupos químicos específicos para aumentar a biocompatibilidade e a seletividade em aplicações médicas (Laurent *et al.*, 2008).

Os métodos químicos partem da construção de nanopartículas a partir de átomos, íons ou moléculas individuais, em um processo conhecido como *bottom-up*. Essa abordagem é amplamente empregada porque permite maior controle sobre a uniformidade do tamanho das partículas, além de possibilitar a funcionalização superficial delas para aplicações específicas (Misra *et al.*, 2010).

2.2.1. Redução química

A redução química de íons metálicos em solução é um dos métodos mais difundidos para a produção de nanopartículas metálicas, incluindo ouro, prata, platina e paládio. Nesse processo, agentes redutores, como citrato de sódio ou borohidreto, promovem a nucleação de núcleos metálicos que crescem de forma controlada em função das condições experimentais, como pH, temperatura e concentração dos reagentes. Essa técnica é valorizada por sua simplicidade e escalabilidade, embora apresente desafios relacionados à pureza e à necessidade de estabilizadores para evitar a aglomeração (Iravani *et al.*, 2014).

2.2.2. Microemulsão

A técnica de microemulsão se baseia em sistemas bifásicos água-óleo estabilizados por surfactantes. Nesses sistemas, as reações químicas ocorrem em micelas reversas que

funcionam como nanorreatores, permitindo controle rigoroso do tamanho, da forma e da dispersão das nanopartículas. Além disso, a escolha do surfactante e a proporção entre óleo e água influenciam diretamente a morfologia obtida. Esse método é especialmente útil para síntese de nanopartículas poliméricas e metálicas com elevada uniformidade (Ali *et al.*, 2021).

2.2.3. Precipitação controlada

Na precipitação controlada, a formação de nanopartículas ocorre mediante a modificação de condições do meio, como variação de pH, temperatura ou força iônica, que promovem a supersaturação da solução e a subsequente nucleação das partículas. Essa técnica é amplamente empregada na produção de óxidos metálicos e semicondutores. Uma vantagem desse processo é a facilidade de implementação, embora o controle preciso do crescimento das partículas ainda represente um desafio (Ali *et al.*, 2021).

2.3. Abordagens físicas (*top-down*)

Os métodos físicos de síntese geralmente se enquadram na abordagem *top-down*, na qual materiais em macroescala são fragmentados até atingir dimensões nanométricas, ou na condensação direta de vapores atômicos. Em geral, oferecem nanopartículas de elevada pureza, embora em muitos casos demandem mais custo energético.

Métodos físicos, como pulverização catódica, ablação a laser e decomposição térmica, são adequados para a produção em grande escala e garantem alta pureza dos materiais. Essas técnicas são amplamente empregadas na indústria eletrônica, mas também têm potencial para uso na fabricação de dispositivos médicos nanoestruturados, especialmente na fabricação de dispositivos de diagnóstico nanoestruturados (Daniel; Astruc, 2004).

2.3.1. Condensação de vapor

A condensação de vapores, também conhecida como evaporação-condensação, utiliza fontes de energia como feixes de laser ou descarga elétrica para vaporizar um material sólido, que depois se condensa formando nanopartículas. Técnicas como *sputtering* ou pulverização catódica também se enquadram nesta categoria. Essa abordagem permite a obtenção de partículas altamente puras, mas exige equipamentos sofisticados e elevado consumo energético (Ali *et al.*, 2021).

2.3.2. Deposição Química de Vapor (CVD)

A Deposição Química de Vapor é amplamente utilizada na síntese de nanopartículas e filmes finos. Nesse processo, gases precursores reagem diretamente na superfície de um substrato sólido, formando nanopartículas em camadas sucessivas. A versatilidade da CVD permite controlar espessura, morfologia e composição química das partículas depositadas, sendo uma técnica crucial na indústria de semicondutores, nanotubos de carbono e nanofios metálicos (Baig *et al.*, 2021; Ali *et al.*, 2021).

2.3.3. Moagem mecânica (*ball milling*)

A moagem mecânica, ou *ball milling*, é um método *top-down* em que partículas de maior dimensão são fragmentadas até a escala nanométrica por meio da aplicação de forças mecânicas intensas em moinhos de bolas. Essa técnica é considerada promissora para síntese em larga escala, pois apresenta custo relativamente baixo e possibilita produção de grandes volumes de nanomateriais. Entretanto, o controle fino sobre a distribuição de tamanho e a contaminação por desgaste das esferas de moagem ainda são limitações importantes (Baig *et al.*, 2021).

Cada método de síntese de nanopartículas possui vantagens e desafios específicos, e a escolha da técnica depende fortemente da aplicação pretendida, das propriedades desejadas do material e dos recursos disponíveis. Enquanto os métodos químicos se destacam pela versatilidade e maior controle estrutural, os métodos físicos oferecem elevada pureza e são frequentemente empregados em contextos industriais. A integração entre diferentes metodologias, combinando os pontos fortes de cada abordagem, constitui uma tendência promissora para atender à crescente demanda por nanomateriais inovadores, sustentáveis e seguros.



Representação de esferas em processo de Moagem mecânica
Figura 03

2.4. Síntese biológica e métodos verdes

2.4.1. Biossíntese por plantas e micro-organismos

As plantas e os micro-organismos oferecem plataformas naturais de síntese capazes de reduzir e estabilizar nanopartículas de forma sustentável. Extratos vegetais ricos em compostos fenólicos, terpenoides e alcaloides funcionam como agentes redutores e estabilizantes, promovendo a formação de nanopartículas metálicas, como ouro, prata e cobre, com elevada eficiência (Alsaiani *et al.*, 2023). No caso dos micro-organismos, bactérias, fungos e algas possuem vias metabólicas que lhes permitem reduzir íons metálicos a nanopartículas intracelulares ou extracelulares. Esse processo é particularmente atraente do ponto de vista econômico e ecológico, já que utiliza recursos renováveis e pode ser facilmente escalonado em sistemas biotecnológicos.

2.4.2. Mecanismos de formação

Os mecanismos moleculares que regem a biossíntese envolvem enzimas redox e compostos orgânicos presentes nos organismos. Bactérias, por exemplo, utilizam enzimas como a NADH-redutase para reduzir íons metálicos a nanopartículas, permitindo

um controle relativamente fino sobre o tamanho e a forma das partículas resultantes (Altammar, 2023). Já os fungos liberam metabólitos extracelulares que atuam de forma semelhante, mas muitas vezes favorecem a síntese extracelular, facilitando a recuperação e purificação das nanopartículas. Nas plantas, os extratos foliares desempenham papel duplo, tanto na redução dos íons metálicos quanto na estabilização das partículas, evitando aglomeração.

2.4.3. Vantagens ambientais

Entre as principais vantagens dos métodos biológicos está a eliminação do uso de solventes orgânicos agressivos e de agentes redutores tóxicos, comuns nos métodos tradicionais. Além disso, esses processos são realizados em condições brandas de temperatura e pressão, reduzindo significativamente o gasto energético e as emissões associadas. Dessa forma, configuram-se como alternativas ecologicamente responsáveis e compatíveis com os princípios da química verde (Abady *et al.*, 2025). Outro ponto importante é a possibilidade de integração desses métodos em cadeias de produção sustentável, utilizando resíduos agroindustriais como matéria-prima para a extração de agentes redutores naturais.

2.5. Métodos híbridos e físico-químicos

Os métodos físico-químicos surgem como alternativas híbridas, que combinam características de abordagens químicas e físicas, buscando superar limitações individuais de cada técnica. Esses processos permitem maior controle sobre a nucleação e o crescimento cristalino, além de oferecerem possibilidades de síntese em escala industrial com maior reprodutibilidade e eficiência.

2.5.1. Solvotérmico/hidrotermal

Os processos solvotérmicos e hidrotermais consistem em reações químicas conduzidas em autoclaves pressurizadas, em meios orgânicos ou aquosos, respectivamente. Nessas condições, é possível obter nanopartículas com elevada cristalinidade e morfologias bem definidas, como nanobastões, nanofios ou nanotubos. Além disso, esses métodos apresentam vantagens quanto à homogeneidade do tamanho e à possibilidade de síntese de compostos complexos, como óxidos mistos e materiais heteroestruturados (Baig *et al.*, 2021).

2.5.2. Sol-gel e Stöber

O método sol-gel envolve a transformação de precursores moleculares em uma rede tridimensional de óxidos metálicos, como sílica ou titânia. Inicialmente, forma-se um gel coloidal que, após etapas de secagem e calcinação, dá origem a nanopartículas sólidas. Uma variante clássica e amplamente utilizada é o processo de *Stöber*, especialmente voltado à produção de nanopartículas de sílica com alta uniformidade estrutural e excelente reprodutibilidade. A simplicidade experimental e a versatilidade do método explicam sua ampla aplicação em revestimentos funcionais, catálise e encapsulação de fármacos (Schmidt *et al.*, 2022).

2.5.3. Técnicas assistidas (micro-ondas, sonochemical, combustão)

Abordagens assistidas por fontes de energia alternativas, como micro-ondas, ultrassom (*sonochemical*) e síntese por combustão, têm revolucionado a síntese de nanopartículas ao reduzir drasticamente o tempo de reação e o consumo de energia. O uso de micro-ondas, por exemplo, promove aquecimento volumétrico uniforme, acelerando as reações e melhorando a homogeneidade do produto final. A sonicação, por sua vez, gera cavitação acústica, criando microambientes de alta pressão e temperatura que favorecem a nucleação rápida. Já os métodos baseados em combustão oferecem rotas rápidas e escalonáveis para a produção de óxidos metálicos e outros nanomateriais com elevada área superficial (Schmidt *et al.*, 2022).

Quadro 1. Comparação de métodos e aplicações

Método	Vantagens principais	Aplicações típicas
Químico (reação molhada)	Controle fino de tamanho e funcionalização	Biomedicina, catálise, sensores
Físico (<i>top-down</i>)	Produção em escala, ausência de contaminação química	Eletrônica, materiais funcionais
Biológico (verde)	Ambientalmente amigável, custo reduzido, biocompatível	Medicina, remediação, eletrônica biodegradável
Solvotérmico/sol-gel	Versatilidade em morfologia, pureza elevada	Cerâmicos, filmes finos, sensores óticos
Assistidas (micro-ondas, sônico)	Custo energético reduzido, rapidez e eficiência	Pesquisa exploratória e desenvolvimento rápido

2.6. Conclusão

Esses métodos continuam em evolução, com estudos focados na escalabilidade, eficiência energética, estabilidade reológica e controle mais preciso sobre as propriedades estruturais e funcionais das nanopartículas – visando a aplicações inovadoras em contextos clínicos e industriais (Laurent *et al.*, 2008).

A escolha do método de síntese depende de fatores como tamanho desejado, composição química, funcionalização de superfície e contexto de aplicação. A pesquisa contínua em síntese é crucial para criar NPs com características otimizadas para aplicações médicas avançadas, incluindo terapias direcionadas e sistemas de diagnóstico de alta precisão (Fadeel *et al.*, 2018).

CAPÍTULO 03

*Caracterização de nanopartículas:
técnicas e aplicações*

3. Caracterização de nanopartículas: técnicas e aplicações

3.1. Introdução

A caracterização detalhada de nanopartículas (NPs) constitui etapa fundamental no desenvolvimento de sistemas nanotecnológicos seguros e eficazes. A compreensão das propriedades físico-químicas desses materiais em escala nanométrica é essencial para prever seu comportamento em ambientes biológicos, otimizar processos de síntese e garantir a reprodutibilidade entre lotes de produção (Laurent *et al.*, 2008). A variabilidade inerente às NPs – mesmo entre amostras de mesma composição química – em parâmetros como tamanho, distribuição, carga superficial, morfologia e estabilidade coloidal, exige uma abordagem analítica integrada e multidimensional (Fadeel *et al.*, 2018). Esta complexidade analítica deriva diretamente do princípio fundamental da Nanotecnologia: as propriedades dos materiais nesta escala são drasticamente diferentes daquelas observadas em macroescala, sendo fortemente influenciadas por efeitos quânticos, alta razão superfície-volume e maior reatividade química (Nel *et al.*, 2006).

A caracterização adequada não se limita à verificação de parâmetros básicos, mas envolve a compreensão de como essas propriedades influenciam o desempenho funcional em contextos específicos. Em aplicações biomédicas, por exemplo, o tamanho e a carga das NPs determinam sua meia-vida circulatória, padrão de biodistribuição e eficiência de internalização celular (Blanco *et al.*, 2015). Na eletrônica, a cristalinidade e pureza são críticas para o desempenho de dispositivos. Em aplicações ambientais, a estabilidade coloidal e a tendência à aglomeração afetam a mobilidade e persistência de nanomateriais no ecossistema (Domingos *et al.*, 2009).

Este capítulo apresenta uma visão abrangente das principais técnicas de caracterização de nanopartículas, organizadas de acordo com os parâmetros avaliados, seguida por uma discussão sobre suas aplicações em diferentes contextos tecnológicos e industriais. A integração entre múltiplas técnicas analíticas e as tendências futuras neste campo em constante evolução também serão abordadas, fornecendo uma base sólida para a seleção adequada de metodologias de caracterização de acordo com as aplicações pretendidas das NPs.

3.2. Técnicas de caracterização por parâmetro avaliado

3.2.1. Morfologia e tamanho

A determinação precisa da morfologia e distribuição de tamanho das NPs é um dos aspectos mais críticos da caracterização, uma vez que estas propriedades influenciam diretamente o comportamento físico-químico e biológico dos nanomateriais.

Microscopia Eletrônica de Transmissão (TEM) representa uma das técnicas mais poderosas para caracterização morfológica em escala nanométrica. Baseando-se na transmissão de um feixe de elétrons através de uma amostra ultrafina, a TEM fornece imagens diretas da estrutura interna das partículas com resolução atômica, permitindo a análise precisa de tamanho, forma, distribuição e organização cristalina (Williams; Carter, 2009). A preparação adequada da amostra é crucial para obter resultados confiáveis,

envolvendo geralmente a deposição das NPs em grades revestidas com filmes de carbono e subsequente contraste negativo com compostos como acetato de uranila ou fosfotungstato. Avanços recentes em TEM incluem microscópios de correção de aberrações que atingem resoluções sub-angstrom, técnicas de criomicroscopia para preservar a estrutura nativa das amostras biológicas, e a combinação com Espectroscopias para Análise Elementar (EDS) e de Perdas de Energia de Elétrons (EELS) (Materón *et al.*, 2021).

Microscopia Eletrônica de Varredura (SEM) complementa a TEM ao fornecer imagens tridimensionais da superfície das partículas. Na SEM, um feixe de elétrons focalizado varre a superfície da amostra, e os elétrons secundários ou retroespalhados são detectados para formar a imagem. Esta técnica é particularmente útil para avaliar agregação, porosidade e topografia superficial em escala nanométrica (Goldstein *et al.*, 2018). A preparação de amostras para SEM é geralmente mais simples que para TEM, embora materiais não condutores requeiram recobrimento com ouro ou carbono para evitar efeitos de carga. A SEM de Emissão de Campo (FEG-SEM) oferece resolução superior, permitindo a visualização de estruturas abaixo de 1 nm.

Microscopia de Força Atômica (AFM) difere das técnicas de microscopia eletrônica por não depender de feixes de elétrons ou condições de vácuo, permitindo o imageamento de NPs em condições ambientais ou mesmo em meio líquido. O AFM opera baseando-se nas forças de interação entre uma ponta extremamente afiada e a superfície da amostra, proporcionando mapas topográficos tridimensionais com resolução nanométrica (Materón *et al.*, 2021). Esta técnica é especialmente valiosa para medir a altura real das partículas (em oposição ao diâmetro projetivo na TEM), avaliar rugosidade superficial e estudar interações moleculares em tempo real. As principais modalidades de AFM incluem modo de contato, modo de não contato e modo de intermitência (*tapping mode*), sendo este último particularmente adequado para amostras frágeis ou aderentes.

3.2.2. Composição química e estrutura cristalina

A determinação da composição elementar e da estrutura cristalina é essencial para verificar a pureza, identificar fases indesejadas e compreender as relações estrutura-propriedade das NPs.

Espectroscopia de Energia Dispersiva de Raios-X (EDS), quando acoplada a microscópios eletrônicos (TEM ou SEM), permite a análise elementar qualitativa e semiquantitativa de regiões específicas da amostra. Quando o feixe de elétrons incide sobre a amostra, elétrons internos são ejetados dos átomos, e elétrons de camadas superiores preenchem as vacâncias, emitindo raios-X característicos de cada elemento (Goldstein *et al.*, 2018). A detecção e análise desses raios-X permitem identificar os elementos presentes e estimar suas proporções relativas. A EDS é particularmente útil para verificar a composição elementar de NPs sintetizadas, detectar contaminantes e confirmar a presença de elementos em NPs funcionalizadas.

Difração de Raios-X (XRD) é a técnica mais amplamente utilizada para caracterização estrutural de materiais cristalinos. Baseando-se no fenômeno de difração de raios-X por planos cristalinos, o XRD fornece informações sobre estrutura cristalina, fases presentes, parâmetros de rede, orientação preferencial e tamanho de cristalito (Buzea *et al.*, 2007). O princípio fundamental é a lei de Bragg ($n\lambda = 2d\sin\theta$), que relaciona o comprimento de

onda da radiação (λ), o espaçamento entre planos cristalinos (d) e o ângulo de difração (θ). Para NPs, o alargamento dos picos de difração é inversamente proporcional ao tamanho do cristalito, permitindo estimativas de tamanho através da equação de Scherrer. O XRD é indispensável para distinguir entre diferentes polimorfos, verificar a cristalinidade e identificar fases secundárias ou impurezas em nanomateriais.

Espectrometria de Massa com Plasma Indutivamente Acoplado (ICP-MS) representa a técnica mais sensível para análise elementar quantitativa, capaz de detectar concentrações na faixa de partes por trilhão (ppt) para a maioria dos elementos (Huang *et al.*, 2011). Na ICP-MS, a amostra é nebulizada e introduzida em um plasma de argônio a temperaturas extremamente altas (~7000 K), onde os átomos são ionizados. Os íons são então separados de acordo com sua relação massa/carga em um espectrômetro de massa. Para análise de NPs, a ICP-MS pode ser utilizada de duas formas principais: após digestão ácida da amostra, para determinar a composição elementar total, ou acoplada a técnicas de separação como cromatografia de exclusão por tamanho ou *field-flow fractionation*, para analisar a distribuição elementar em função do tamanho das partículas. Esta técnica é crucial para controle de qualidade, estudos de toxicologia e avaliação de impurezas em NPs para aplicações biomédicas.

3.2.3. Propriedades de superfície e química

A superfície das NPs desempenha papel crítico em suas aplicações, determinando estabilidade coloidal, biocompatibilidade, funcionalidade e interações com biomoléculas ou outros materiais.

Espectroscopia de Fotoelétrons de Raios-X (XPS), também conhecida como *Electron Spectroscopy for Chemical Analysis* (ESCA), é uma técnica de superfície extremamente sensível que fornece informações quantitativas sobre composição elementar e estados químicos dos elementos presentes nas primeiras camadas atômicas (~10 nm) da amostra (Skoog *et al.*, 2017). No XPS, a amostra é irradiada com raios-X de energia conhecida, causando a emissão de fotoelétrons cuja energia cinética é medida. A energia de ligação dos elétrons, calculada a partir da energia cinética, é característica de cada elemento e sensível ao seu ambiente químico, permitindo identificar estados de oxidação e tipos de ligações químicas. O XPS é particularmente valioso para verificar a eficiência de funcionalizações superficiais, caracterizar revestimentos e estudar mecanismos de reação em superfícies de NPs.

Espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR) identifica grupos funcionais e tipos de ligações químicas baseando-se na absorção de radiação infravermelha que causa transições vibracionais nas moléculas (Movasaghi *et al.*, 2008). Cada grupo funcional absorve em frequências características, criando um espectro que funciona como uma “impressão digital” molecular. O FTIR é amplamente utilizado para confirmar a presença de grupos funcionais específicos em NPs funcionalizadas, estudar mecanismos de adsorção de moléculas na superfície e investigar alterações conformacionais em biomoléculas associadas a NPs. Técnicas avançadas como ATR-FTIR (*Attenuated Total Reflectance*) permitem a análise direta de amostras sem preparação extensiva, enquanto a imagem FTIR combina informação espacial com análise química.

Espectroscopia Raman complementa o FTIR, fornecendo informações sobre vibrações moleculares com base no espalhamento inelástico da luz. Enquanto o FTIR mede absorções, o Raman mede mudanças na polarizabilidade molecular durante vibrações

(Skoog et al., 2017). Uma aplicação particularmente poderosa em Nanotecnologia é o *Surface-Enhanced Raman Scattering* (SERS), em que NPs metálicas (especialmente de prata e ouro) amplificam dramaticamente o sinal Raman (até 10^{10} - 10^{11} vezes), permitindo a detecção de moléculas únicas. O SERS tem encontrado aplicações em sensoriamento ultrasensível, imageamento celular e caracterização de interfaces NP-biomolécula.

3.2.4. Tamanho hidrodinâmico e estabilidade coloidal

O comportamento das NPs em dispersão é determinado não apenas pelo tamanho do núcleo, mas pelo diâmetro hidrodinâmico total, que inclui quaisquer revestimentos, camadas de solvatação e a contraíonfera.

Espalhamento Dinâmico de Luz (DLS), também conhecido como espectroscopia de correlação de fótons, mede as flutuações temporais na intensidade da luz espalhada por partículas em movimento browniano (Domingos *et al.*, 2009). A análise da função de autocorrelação dessas flutuações permite determinar o coeficiente de difusão translacional, a partir do qual o diâmetro hidrodinâmico é calculado usando a equação de Stokes-Einstein. O DLS é uma técnica rápida, não destrutiva e que requer preparação mínima de amostra, sendo amplamente utilizada para caracterizar o tamanho médio e a polidispersidade de dispersões de NPs. Entretanto, o DLS é sensível à presença de agregados e tende a superestimar o tamanho mesmo na presença de uma pequena fração de partículas grandes, devido à forte dependência do espalhamento com o tamanho (proporcional ao diâmetro à sexta potência para partículas menores que o comprimento de onda).

Análise de Rastreamento de Nanopartículas (NTA) supera algumas limitações do DLS pelo rastreamento individual do movimento browniano de cada partícula em dispersão diluída usando microscopia de luz com iluminação por laser (Domingos *et al.*, 2009). A análise dos trajetos das partículas permite calcular o coeficiente de difusão e, conseqüentemente, o diâmetro hidrodinâmico, fornecendo uma distribuição de tamanho baseada em contagem de partículas individuais. O NTA é particularmente útil para amostras polidispersas, permitindo detectar subpopulações que seriam mascaradas no DLS, e pode ser combinado com medidas de fluorescência para distinguir partículas com diferentes composições ou funcionalizações.

Potencial zeta é um parâmetro crítico para prever a estabilidade coloidal de dispersões de NPs. Ele representa o potencial elétrico no plano de cisalhamento que envolve uma partícula em movimento, sendo relacionado, mas não idêntico ao potencial de superfície (Domingos *et al.*, 2009). O potencial zeta é determinado medindo-se a mobilidade eletroforética das partículas sob a influência de um campo elétrico aplicado. Valores absolutos elevados (geralmente $> |30|$ mV) indicam estabilidade coloidal devido à repulsão eletrostática, enquanto valores baixos sugerem tendência à aglomeração. O potencial zeta é sensível a pH, força iônica e composição do meio, sendo essencial para otimizar formulações de NPs e prever seu comportamento em diferentes ambientes.

Quadro 2. Técnicas de caracterização por parâmetro avaliado

Parâmetro avaliado	Técnicas principais	Informações obtidas	Aplicações específicas
Morfologia e tamanho	TEM, SEM, AFM	Tamanho, forma, distribuição, organização cristalina, topografia superficial	Controle de qualidade, previsão de comportamento biológico
Composição química e estrutura	EDS, XRD, ICP-MS	Composição elementar, estrutura cristalina, pureza, fases presentes	Verificação de pureza, identificação de impurezas
Propriedades de superfície	XPS, FTIR, Raman	Composição química superficial, grupos funcionais, estados de oxidação	Confirmação quantitativa de funcionalização e estado de oxidação superficial

3.2.5. Propriedades ópticas e térmicas

As propriedades ópticas e térmicas das NPs são determinantes para muitas aplicações, incluindo imageamento, terapia, sensoriamento e catálise.

Espectroscopia UV-Vis é uma das técnicas mais simples e amplamente utilizadas para caracterização inicial de NPs, particularmente metálicas (Haiss *et al.*, 2007). A absorção de luz no UV-Vis por NPs metálicas é dominada pela ressonância de *plasmon* de superfície, um fenômeno no qual os elétrons de condução oscilam coletivamente em resposta à radiação eletromagnética. A posição, intensidade e largura da banda de absorção plasmônica fornecem informações sobre tamanho, forma, agregação e composição das partículas. Para semicondutores (pontos quânticos), o UV-Vis revela o *gap* de energia, que é dependente do tamanho devido ao confinamento quântico. A espectroscopia UV-Vis é valiosa para monitorar reações de síntese, avaliar estabilidade temporal e determinar concentrações de NPs.

Calorimetria de Titulação Isotérmica (ITC) mede diretamente as trocas de calor associadas a interações moleculares, fornecendo informações termodinâmicas completas (constantes de associação, ΔG , ΔH , ΔS e estequiometria) sobre a ligação entre NPs e biomoléculas (Nel *et al.*, 2009). Na ITC, pequenos volumes de uma solução contendo o ligante são injetados sequencialmente em uma célula contendo as NPs, e o calor liberado ou absorvido em cada injeção é medido com alta precisão. Esta técnica é particularmente poderosa para estudar a interação de NPs com proteínas, DNA, membranas celulares e fármacos, fornecendo *insights* fundamentais para o desenvolvimento de sistemas de

entrega direcionada.

Análise Termogravimétrica (TGA) mede mudanças de massa em função da temperatura em atmosfera controlada, permitindo quantificar revestimentos orgânicos em NPs, avaliar estabilidade térmica e estudar processos de decomposição (Laurent *et al.*, 2008). Para NPs funcionalizadas, a TGA pode determinar a porcentagem em massa de ligantes orgânicos, informação crucial para otimizar funcionalizações e prever comportamento em aplicações. A TGA é frequentemente acoplada à espectrometria de massa ou FTIR para identificar os produtos voláteis liberados durante a decomposição térmica.

3.3. Aplicações em diferentes contextos

3.3.1. Biomedicina e desenvolvimento farmacêutico

No desenvolvimento de sistemas nanotecnológicos para aplicações biomédicas, a caracterização abrangente é indispensável para garantir eficácia, segurança e reprodutibilidade. A caracterização morfológica por TEM/SEM e o tamanho hidrodinâmico por DLS/NTA são críticos para prever padrões de biodistribuição, eficiência de internalização celular e *clearance* pelo sistema imune (Peer *et al.*, 2007). Partículas na faixa de 10-100 nm geralmente apresentam maior tempo de circulação e acumulação preferencial em tecidos tumorais via efeito *Enhanced Permeability and Retention* (EPR), enquanto partículas menores são rapidamente eliminadas por filtração renal e partículas maiores são sequestradas pelo sistema reticuloendotelial.

A funcionalização superficial, confirmada por técnicas como FTIR, XPS e NMR, é essencial para conferir seletividade a receptores específicos em células-alvo. A ITC pode otimizar a afinidade de ligação a biomarcadores, fornecendo parâmetros termodinâmicos que guiam o *design* racional de sistemas de direcionamento ativo (Nel *et al.*, 2009). A pureza e ausência de contaminantes metálicos, verificadas por ICP-MS, são requisitos indispensáveis para aprovação regulatória de nanomedicamentos (Laurent *et al.*, 2008).

A estabilidade coloidal em meios fisiológicos, avaliada por DLS e potencial zeta em diferentes condições de pH e força iônica, é crucial para prever o comportamento *in vivo*. A formação de “corona” proteica – o recobrimento dinâmico de proteínas séricas na superfície das NPs – pode ser estudada por técnicas como DLS, espectroscopia e microscopia, fornecendo *insights* sobre como as NPs são reconhecidas pelo sistema imune (Monopoli *et al.*, 2012).

3.3.2. Eletrônica e sensores

Em aplicações eletrônicas e de sensoriamento, as propriedades estruturais e ópticas das NPs são determinantes para o desempenho de dispositivos. A cristalinidade, avaliada por XRD, e as propriedades ópticas, caracterizadas por UV-Vis e espectroscopia de fluorescência, são parâmetros críticos para o *design* de dispositivos baseados em efeitos quânticos (Daniel; Astruc, 2004).

A AFM e SEM são essenciais para avaliar a uniformidade de filmes nanoestruturados, a morfologia de nanocompósitos e a integridade de dispositivos em nanoescala. A EDS confirma a composição de materiais híbridos e a distribuição elementar em interfaces críticas. Para aplicações em catálise, técnicas como *Brunauer-Emmett-Teller* (BET) para área superficial específica e porosimetria para distribuição de tamanho de poros são

complementares à caracterização morfológica.

A caracterização elétrica, incluindo medidas de condutividade, mobilidade de carga e efeitos de interface, combinada com dados estruturais, permite o *design* racional de dispositivos eletrônicos miniaturizados com desempenho otimizado. Para sensores, a reprodutibilidade na resposta depende diretamente do controle preciso das propriedades físico-químicas das NPs, destacando a importância da caracterização abrangente para garantir confiabilidade e sensibilidade.

3.3.3. Monitoramento ambiental e toxicologia

Na avaliação de impactos ambientais de nanomateriais, a caracterização adequada é essencial para entender comportamento, persistência e potenciais efeitos ecológicos. Técnicas como DLS, NTA e potencial zeta monitoram a estabilidade e tendência à aglomeração de NPs em diferentes condições aquáticas, incluindo variações de pH, força iônica e presença de matéria orgânica natural (Domingos *et al.*, 2009).

A ICP-MS quantifica a lixiviação de íons metálicos a partir de NPs, um parâmetro crítico para avaliar biodisponibilidade e toxicidade potencial. A TEM e XRD identificam transformações físico-químicas, como dissolução, oxidação ou sulfetação, que ocorrem em condições ambientais e alteram significativamente o comportamento e toxicidade dos nanomateriais (Fadeel *et al.*, 2018).

Estudos de toxicologia ambiental dependem fortemente da caracterização prévia das NPs para estabelecer relações dose-resposta significativas. A caracterização *in situ* das NPs em meios ambientais complexos representa um desafio analítico significativo, exigindo o desenvolvimento de técnicas especializadas que possam operar em condições ambientalmente relevantes.

3.4. Integração de técnicas e tendências futuras

A caracterização robusta e confiável de NPs requer cada vez mais a combinação sinérgica de múltiplas técnicas analíticas. Abordagens correlativas – como TEM/EDS para relacionar morfologia e composição elementar, ou DLS/NTA para validar distribuições de tamanho – fornecem *insights* mais compreensivos do que qualquer técnica isolada (Fadeel *et al.*, 2018).

Avanços recentes incluem a automatização de análises para alta produtividade, a integração de inteligência artificial e aprendizado de máquina para interpretação de dados multivariados complexos, e o desenvolvimento de técnicas *in situ* e operando que permitem acompanhar transformações de NPs em tempo real sob condições relevantes (Laurent *et al.*, 2008). Microscopia crioeletrônica, tomografia eletrônica e técnicas de sonda próxima de campo estão expandindo nossas capacidades de caracterização tridimensional em resolução nanométrica.

A tendência futura é em direção a caracterizações mais dinâmicas e funcionais, que não apenas descrevam as propriedades estáticas das NPs, mas também capturem seu comportamento em ambientes operacionais específicos. A harmonização de protocolos e a validação interlaboratorial são focos importantes para estabelecer padrões confiáveis que permitam comparações significativas entre diferentes estudos e aplicações.

A caracterização abrangente de nanopartículas não é uma etapa meramente analítica,

mas o alicerce fundamental para o desenvolvimento responsável de nanomateriais seguros, eficazes e reprodutíveis. A seleção adequada de técnicas de caracterização, baseada nas propriedades relevantes para aplicações específicas, é crucial para avançar tanto na compreensão científica fundamental quanto na tradução tecnológica da Nanotecnologia.

A contínua evolução metodológica sustenta a inovação em Nanotecnologia, permitindo aplicações cada vez mais sofisticadas na Medicina, indústria e meio ambiente. O desafio futuro reside não apenas no desenvolvimento de técnicas mais avançadas, mas também na integração inteligente de múltiplas abordagens analíticas para fornecer uma visão holística do comportamento complexo dos nanomateriais em diferentes contextos (Fadeel *et al.*, 2018; Laurent *et al.*, 2008).

Quadro 3. Tendências futuras e integração		
Tendência	Impacto	Exemplos
Abordagens correlativas	Visão mais completa	TEM/EDS, DLS/NTA
Automatização e IA	Análise de alta produtividade	Interpretação de dados multivariados
Técnicas <i>in situ</i> /operando	Monitoramento em tempo real	Transformações sob condições relevantes
Caracterização 3D	Visualização tridimensional	Tomografia eletrônica
Harmonização de protocolos	Comparabilidade entre estudos	Padronização interlaboratorial

CAPÍTULO 04

*Nanopartículas inorgânicas: metálicas,
magnéticas e de sílica*

4. Nanopartículas inorgânicas: metálicas, magnéticas e de sílica

4.1. Introdução

As nanopartículas (NPs) inorgânicas constituem uma classe diversificada de nanomateriais com propriedades físicas e químicas únicas que as tornam particularmente atraentes para aplicações biomédicas avançadas. Esta categoria engloba materiais metálicos (ouro, prata, cobre), óxidos metálicos magnéticos (especialmente óxidos de ferro) e NPs de sílica, cada uma apresentando características distintivas que podem ser exploradas para diagnósticos precisos, terapias direcionadas e abordagens teranósticas (Shi *et al.*, 2017a; Coa *et al.*, 2017). A versatilidade desses materiais deriva da capacidade de modular sistematicamente suas propriedades por meio de controle preciso de parâmetros de síntese, como tamanho, forma, composição e funcionalização superficial (Laurent *et al.*, 2008). Este capítulo apresenta uma visão integrada das propriedades fundamentais, estratégias de funcionalização e aplicações biomédicas das principais classes de NPs inorgânicas, com ênfase em sua tradução para a prática clínica.

4.2. Nanopartículas metálicas: ouro, prata e outros

4.2.1. Propriedades fundamentais

As NPs metálicas, particularmente as baseadas em ouro (AuNPs), prata (AgNPs) e cobre (CuNPs), destacam-se por suas propriedades optoeletrônicas excepcionais que podem ser precisamente sintonizadas por meio de variações no tamanho, forma e composição química (Shi *et al.*, 2017b). A propriedade mais distintiva desses materiais é o efeito plasmônico de superfície, que consiste na oscilação coletiva de elétrons de condução em resposta à radiação eletromagnética (Huang *et al.*, 2007). Este fenômeno resulta em intensa absorção e espalhamento de luz em regiões específicas do espectro, conferindo às dispersões de NPs metálicas cores vibrantes que dependem criticamente da morfologia das partículas. Além das propriedades ópticas, as NPs metálicas exibem alta densidade eletrônica e notável estabilidade química, características que contribuem para sua resistência à degradação e eficácia em técnicas de bioimagem como Tomografia Computadorizada (TC), Ressonância Magnética (RM) e imageamento por fluorescência (Kotcherlakota *et al.*, 2019).

A biocompatibilidade das AuNPs é particularmente notável, com diversos estudos demonstrando sua baixa imunogenicidade e toxicidade quando adequadamente funcionalizadas (Jokerst *et al.*, 2011). Esta característica, combinada com a facilidade de funcionalização superficial por meio de química de coordenação com grupos tiol ou amina, torna as AuNPs plataformas ideais para aplicações biomédicas. As AgNPs, por sua vez, apresentam atividade antimicrobiana intrínseca, embora preocupações sobre sua citotoxicidade exijam estratégias cuidadosas de funcionalização para aplicações biológicas (Rai *et al.*, 2009).

Quadro 4. Classificação das nanopartículas inorgânicas

Tipo de NP	Composição principal	Propriedades fundamentais	Vantagens principais
Metálicas	Ouro, prata, cobre	Efeito plasmônico, alta densidade eletrônica, estabilidade química	Biocompatibilidade (Au), atividade antimicrobiana (Ag), versatilidade óptica
Magnéticas	Óxidos de ferro (SPIONs)	Superparamagnetismo, alta relaxividade	Direcionamento por campo magnético, hipertermia, contraste para RM
Sílica	SiO ₂ (MSNs)	Estrutura porosa ordenada, alta área superficial	Alta capacidade de carga, funcionalização versátil, estabilidade

4.2.2. Funcionalização e biocompatibilidade

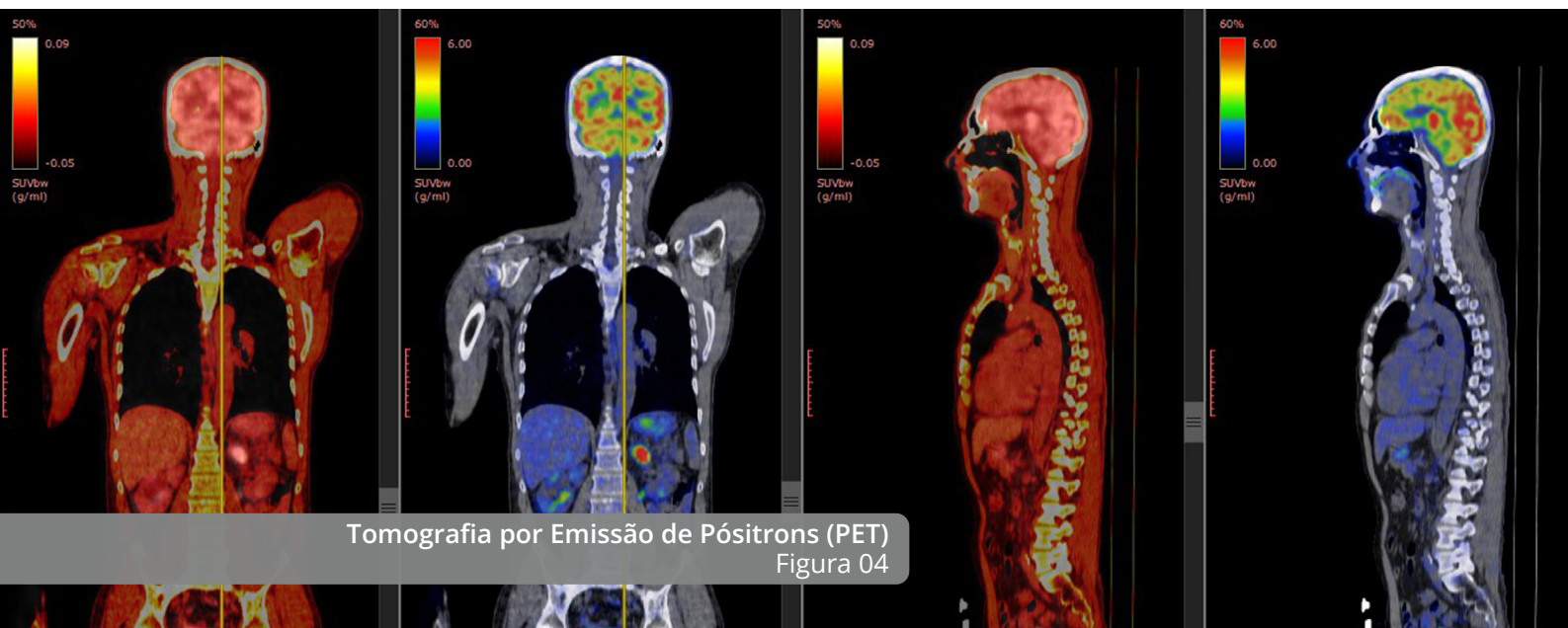
A funcionalização superficial representa uma etapa crucial no desenvolvimento de NPs metálicas para aplicações biomédicas. A conjugação de ligantes específicos, como anticorpos, peptídeos, aptâmeros ou pequenas moléculas, permite o direcionamento preciso a células ou tecidos-alvo, aumentando significativamente a eficácia terapêutica enquanto reduz efeitos colaterais sistêmicos (Jokerst *et al.*, 2011). Estratégias de funcionalização podem explorar diferentes abordagens, incluindo ligação covalente por meio de grupos funcionais específicos, adsorção física baseada em interações eletrostáticas ou hidrofóbicas, e incorporação durante a síntese.

Revestimentos com polímeros biocompatíveis, particularmente polietilenoglicol (PEG), têm se mostrado eficazes para aumentar a estabilidade coloidal, prolongar o tempo de circulação sistêmica e reduzir a opsonização e captação pelo sistema reticuloendotelial (Tamarov *et al.*, 2018). A PEGilação cria uma camada hidratada que mascara as NPs do reconhecimento imunológico, estratégia conhecida como “tecnologia *stealth*”. Além do PEG, outros polímeros como polivinilpirrolidona (PVP), quitosana e dendrímeros têm sido explorados com sucesso para melhorar a biocompatibilidade e funcionalidade das NPs metálicas.

4.2.3. Aplicações terapêuticas e diagnósticas

As NPs metálicas encontram aplicações diversificadas no campo biomédico, destacando-se como agentes de contraste para modalidades de imageamento avançado. As AuNPs funcionam como excelentes agentes de contraste para TC devido à sua alta atenuação de raios-X, superior aos agentes iodados convencionais (Kotcherlakota *et al.*, 2019). Na imagem por fluorescência, as AuNPs podem ser utilizadas como *quenchers* em ensaios de

transferência de energia ou como agentes de imageamento propriamente ditos quando funcionalizadas com fluoróforos. Para Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET), as AuNPs podem ser radiomarcadas com isótopos como ^{64}Cu ou ^{76}Br , permitindo rastreamento quantitativo *in vivo*.



Na área terapêutica, a terapia fototérmica representa uma das aplicações mais estabelecidas das NPs metálicas (Chee *et al.*, 2022). Nesta abordagem, as AuNPs absorvem luz no infravermelho próximo (NIR) – região de transparência térmica dos tecidos biológicos – convertendo-a eficientemente em calor localizado que induz morte celular seletiva em tumores. A morfologia das partículas influencia criticamente a eficiência desta conversão, com nanobastões, nanocascas e *nanostars* exibindo ressonâncias plasmônicas particularmente intensas na região NIR. Além da ablação térmica direta, o aquecimento localizado pode ser aproveitado para liberação controlada de fármacos a partir de sistemas termossensíveis acoplados às NPs.

Para entrega de fármacos, as NPs metálicas oferecem a vantagem de alta capacidade de carga e versatilidade de conjugação (Xiong *et al.*, 2019). Estratégias de liberação controlada podem explorar estímulos externos (luz, campos magnéticos) ou internos (pH, enzimas) para liberar agentes terapêuticos especificamente no microambiente da doença. A combinação de múltiplas funcionalidades em uma única plataforma – por exemplo, integrando capacidades de imageamento, terapia e monitoramento de resposta – representa a fronteira atual no desenvolvimento de NPs metálicas para Medicina de precisão.

4.3. Nanopartículas magnéticas

4.3.1. Propriedades e princípios físicos

As NPs magnéticas, particularmente as baseadas em óxidos de ferro superparamagnéticos (SPIONs), constituem ferramentas versáteis para aplicações biomédicas que exploram a resposta a campos magnéticos externos (Laurent *et al.*, 2008). O superparamagnetismo –

comportamento magnético característico de NPs abaixo de um tamanho crítico – permite que estas partículas exibam magnetização intensa na presença de campo magnético, mas retornem ao estado não magnetizado após sua remoção, evitando assim agregação devido a forças magnéticas remanescentes. Esta propriedade é crucial para aplicações biológicas, em que a agregação poderia levar a embolização ou toxicidade.

As propriedades magnéticas das NPs são quantificadas por meio de parâmetros como magnetização de saturação, coercividade e susceptibilidade magnética, todos influenciados pelo tamanho, a forma, a composição e a cristalinidade das partículas (Gupta; Gupta, 2005). Para aplicações em ressonância magnética, o parâmetro mais relevante é a relaxividade – a capacidade de encurtar os tempos de relaxação T1 e T2 dos prótons de água no tecido –, que determina a eficiência como agente de contraste. NPs com alta relaxividade R2 são particularmente eficazes como agentes de contraste negativo em imagens ponderadas em T2.

4.3.2. Aplicações em direcionamento celular e imageamento

A capacidade de manipular NPs magnéticas com campos magnéticos externos permite estratégias sofisticadas de direcionamento celular (Pankhurst *et al.*, 2003). Na abordagem conhecida como “*targeting* magnético”, um campo magnético *gradient* é aplicado externamente na região do corpo de interesse, criando uma força que guia as NPs carregadas com agentes terapêuticos para o tecido-alvo. Esta estratégia tem se mostrado particularmente promissora em oncologia, em que pode aumentar significativamente a acumulação intratumoral de quimioterápicos, reduzindo simultaneamente a exposição sistêmica e os efeitos colaterais associados.

No imageamento por Ressonância Magnética (RM), as SPIONs funcionam como agentes de contraste altamente eficientes, produzindo escurecimento seletivo em regiões onde se acumulam (Laurent *et al.*, 2008). Esta propriedade tem sido explorada para detecção precoce de metástases hepáticas, caracterização de processos inflamatórios, rastreamento de células marcadas e avaliação da angiogênese tumoral. A funcionalização de SPIONs com ligantes específicos – como anticorpos contra marcadores tumorais ou peptídeos de *targeting* – permite sua utilização como sondas moleculares para detecção precoce de alterações patológicas em nível molecular.

4.3.3. Hipertermia magnética e terapias combinadas

A hipertermia magnética representa uma modalidade terapêutica na qual NPs magnéticas convertem energia de campos magnéticos alternados em calor localizado (Kobayashi, 2011). Este aquecimento seletivo pode elevar a temperatura tumoral para a faixa de 40-45°C, induzindo morte celular por estresse térmico, necrose ou apoptose, enquanto preserva os tecidos saudáveis circundantes. A eficiência da conversão energia magnética-calor é quantificada pelo parâmetro *Specific Absorption Rate* (SAR), que depende das propriedades magnéticas das NPs, das características do campo aplicado (frequência, amplitude) e do meio onde as partículas estão dispersas.

A hipertermia magnética é particularmente vantajosa para o tratamento de tumores sólidos de difícil acesso cirúrgico, como glioblastomas, onde a precisão do aquecimento é crítica (Beković *et al.*, 2023). Estudos clínicos têm demonstrado melhorias significativas na sobrevida em câncer de pâncreas e outros tumores agressivos quando a hipertermia

é combinada com modalidades convencionais, como radioterapia ou quimioterapia. O desenvolvimento de NPs com temperatura de Curie ajustável representa um avanço importante em segurança, pois limita automaticamente a temperatura máxima atingida, prevenindo superaquecimento tecidual.

A combinação de capacidades de imageamento e terapia em uma única plataforma magnética – abordagem conhecida como “teranóstica” – permite monitoramento em tempo real da distribuição das NPs e ajuste personalizado do tratamento (Xie *et al.*, 2019). NPs híbridas, como estruturas núcleo-casca com núcleo magnético e casca de ouro, integram funcionalidades múltiplas, combinando contraste para RM com terapia fototérmica e liberação controlada de fármacos.

Quadro 5. Aplicações biomédicas

Aplicação	NPs metálicas	NPs magnéticas	NPs de sílica
Diagnóstico por imagem	TC, fluorescência, PET	RM (contraste T2)	Veículo para contrastes
Terapia	Fototérmica, liberação controlada	Hipertermia magnética	Entrega controlada de fármacos
Direcionamento	Ligantes específicos (anticorpos, peptídeos)	Campos magnéticos externos	Nanojanelas moleculares
Sistemas híbridos	Combinação com outras NPs	Núcleo-casca (magnético-ouro)	Sílica + pontos quânticos/magnéticas

4.4. Nanopartículas de sílica

4.4.1. Síntese e funcionalização

As NPs de sílica, particularmente as do tipo *Mesoporous Silica Nanoparticles* (MSNs), destacam-se por sua estrutura porosa ordenada, alta área superficial específica e versatilidade de funcionalização (Slowing *et al.*, 2008). O método de Stöber, baseado na hidrólise e condensação de precursores de alcoxissilano em meio alcoólico básico, permite o controle preciso do tamanho e da dispersão das partículas. Para a síntese de materiais mesoporosos, surfactantes como CTAB são utilizados como moldes estruturais, criando poros de dimensões controladas que podem ser funcionalizados com diversos grupos orgânicos.

A funcionalização de NPs de sílica pode ocorrer por meio de duas estratégias principais: pós-síntese, em que grupos funcionais são ancorados na superfície já formada, ou co-condensação, em que os precursores funcionais são incorporados durante a síntese

(Slowing *et al.*, 2008). A primeira abordagem oferece maior controle sobre a densidade de grupos funcionais, enquanto a segunda garante distribuição mais homogênea por toda a estrutura. A biocompatibilidade das NPs de sílica pode ser otimizada por meio de revestimentos com polímeros como PEG ou quitosana, reduzindo a interação não específica com componentes biológicos.

4.4.2. Aplicações em diagnóstico e terapia

A alta capacidade de carga das MSNs, combinada com a possibilidade de funcionalizar seletivamente superfícies interna e externa, as torna veículos ideais para entrega controlada de fármacos (Slowing *et al.*, 2008). Os poros podem ser “fechados” com nanojanelas moleculares sensíveis a estímulos específicos do microambiente tumoral (pH, enzimas, redox) ou externos (luz, campos magnéticos, ultrassom), permitindo liberação seletiva no sítio de interesse. Esta estratégia de “liberação sob demanda” maximiza a eficácia terapêutica enquanto minimiza efeitos colaterais sistêmicos.

Para aplicações diagnósticas, as NPs de sílica servem como plataformas versáteis para incorporação de agentes de contraste, fluoróforos ou radiosótopos (Slowing *et al.*, 2008). A encapsulação de moléculas fluorescentes na matriz de sílica protege contra fotodegradação e reduz o *blinking*, melhorando significativamente o desempenho em imageamento de longo prazo. A funcionalização com grupos específicos permite o direcionamento ativo a células tumorais, enquanto a elevada razão sinal-ruído torna estas partículas particularmente adequadas para detecção precoce de micrometástases.

A combinação de NPs de sílica com outros nanomateriais – como pontos quânticos, NPs magnéticas ou metálicas – gera sistemas híbridos com funcionalidades integradas (Slowing *et al.*, 2008). Por exemplo, NPs de sílica revestidas com ouro combinam a capacidade de carga da sílica com a terapia fototérmica do ouro, enquanto composições sílica-magnéticas integram entrega de fármacos com imageamento por RM e hipertermia. Estas plataformas multimodais representam a fronteira atual no desenvolvimento de nanomedicamentos inteligentes para oncologia de precisão.

Quadro 6. Estratégias de funcionalização

Estratégia	Objetivo	Exemplos
PEGilação	Reduzir opsonização, prolongar circulação	Tecnologia “stealth”
Ligantes específicos	Direcionamento ativo	Anticorpos, peptídeos, aptâmeros
Revestimentos poliméricos	Melhorar biocompatibilidade	PVP, quitosana, dendrímeros
Nanojanelas moleculares	Liberação controlada	Sensíveis a pH, enzimas, luz

4.5. Perspectivas e desafios

O desenvolvimento de NPs inorgânicas para aplicações biomédicas avança rapidamente, com diversas formulações em estágios avançados de testes clínicos (Tamarov *et al.*, 2018). Entretanto, desafios significativos permanecem na tradução dessas tecnologias para a prática clínica rotineira. A escalabilidade de síntese com controle preciso de parâmetros físico-químicos, a compreensão completa dos mecanismos de *clearance* e toxicidade de longo prazo, e a padronização de protocolos de caracterização representam obstáculos importantes a serem superados.

Pesquisas futuras devem focar no desenvolvimento de NPs biodegradáveis ou elimináveis, sistemas responsivos a múltiplos estímulos e plataformas verdadeiramente multifuncionais que integrem diagnóstico, terapia e monitoramento de resposta (Shi *et al.*, 2017a). A convergência de Nanotecnologia com outras disciplinas, como Biologia Sintética, Inteligência Artificial e Microfluídica, promete acelerar a descoberta e otimização de NPs inorgânicas para aplicações biomédicas personalizadas.

Em conclusão, as NPs inorgânicas representam ferramentas poderosas para transformar o diagnóstico e tratamento de doenças complexas. Suas propriedades únicas, combinadas com estratégias avançadas de funcionalização, permitem abordagens precisas e personalizadas que superam as limitações das terapias convencionais. À medida que os desafios de tradução clínica forem sendo superados, estas nanotecnologias deverão ocupar papel central no futuro da medicina de precisão.

Quadro 7. Tendências e perspectivas futuras

Área de desenvolvimento	Objetivo	Exemplos
Sistemas teranósticos	Integração diagnóstico + terapia	Plataformas multimodais
NPs biodegradáveis	Reduzir acúmulo a longo prazo	Materiais com <i>clearance</i> controlado
Sistemas responsivos	Ativação por múltiplos estímulos	Resposta a biomarcadores específicos
Convergência tecnológica	Combinar com IA, microfluídica	Otimização acelerada de formulações

CAPÍTULO 05

*Nanopartículas orgânicas, lipídicas e
poliméricas*

5. Nanopartículas orgânicas, lipídicas e poliméricas

5.1. Introdução

As nanopartículas (NPs) orgânicas representam uma classe versátil de nanomateriais com aplicações biomédicas em expansão, caracterizadas por sua composição baseada em elementos de carbono e notável biocompatibilidade. Esta categoria engloba sistemas lipídicos, poliméricos, e estruturas à base de carbono, como nanofibras e nanotubos, oferecendo propriedades únicas para entrega de fármacos, diagnóstico e terapia (Kumar *et al.*, 2014). Diferentemente de suas contrapartes inorgânicas, as NPs orgânicas frequentemente exibem biodegradabilidade intrínseca e perfis toxicológicos favoráveis, aspectos cruciais para aplicações clínicas (Danhier *et al.*, 2012). A capacidade de modificar sistematicamente suas estruturas e tamanhos confere a estas plataformas uma adaptabilidade excepcional para atender demandas específicas de diferentes condições patológicas (Huang *et al.*, 2020). Este capítulo integra os fundamentos, as propriedades e as aplicações das principais classes de NPs orgânicas, com ênfase em suas vantagens comparativas para aplicações biomédicas avançadas.

5.2. Nanopartículas lipídicas sólidas e nanoestruturas lipídicas

5.2.1. Composição e propriedades fundamentais

As Nanopartículas Lipídicas (NLs) compreendem sistemas coloidais que utilizam lipídios sólidos à temperatura corporal como matriz para encapsulação de fármacos, combinando vantagens de lipossomas e NPs poliméricas (Danhier *et al.*, 2012). Estes sistemas são tipicamente compostos por uma mistura de lipídios sólidos (triglicerídeos, ácidos graxos, ceras) e emulsificantes (fosfolipídios, polissorbato) que estabilizam a estrutura nanoparticulada. As NLs oferecem notável capacidade de encapsular tanto compostos hidrofílicos quanto hidrofóbicos, superando uma limitação significativa de outros sistemas de entrega (Makadia; Siegel, 2011). Sua matriz lipídica sólida confere mais estabilidade física e controle de liberação comparado a sistemas lipídicos líquidos, enquanto a composição biocompatível minimiza riscos toxicológicos.

A biocompatibilidade das NLs deriva principalmente da utilização de lipídios naturais ou semissintéticos metabolicamente processáveis, que se degradam em produtos não tóxicos através de vias metabólicas fisiológicas (Danhier *et al.*, 2012). Esta característica é particularmente vantajosa para administrações repetidas ou tratamentos de longo prazo, em que o acúmulo de materiais não degradáveis poderia representar preocupações toxicológicas. A superfície das NLs pode ser funcionalizada com ligantes específicos para direcionamento ativo, ou modificada com polímeros como PEG para prolongar sua meia-vida circulatória (Kreuter, 2014).

5.2.2. Aplicações em liberação controlada e direcionada

As NLs demonstraram notável eficácia em sistemas de liberação controlada e sustentada de agentes terapêuticos (Danhier *et al.*, 2012). A liberação do fármaco encapsulado pode ser modulada por meio da seleção adequada de lipídios com diferentes perfis de

cristalinidade e pontos de fusão, bem como pelo ajuste da composição da matriz lipídica. Esta capacidade de controle farmacocinético é particularmente valiosa para moléculas com meia-vida plasmática curta ou janela terapêutica estreita, em que a manutenção de concentrações estáveis é essencial para eficácia e segurança.

Um dos avanços mais significativos das NLs reside em sua capacidade de atravessar barreiras biológicas complexas, particularmente a barreira hematoencefálica (BHE) (Kreuter, 2014). Estudos demonstraram que NLs funcionalizadas com ligantes específicos (como anticorpos contra receptores de transferrina ou insulina) podem mediar transporte ativo através do endotélio cerebral, permitindo a entrega eficiente de fármacos ao sistema nervoso central. Esta propriedade abre perspectivas transformadoras para o tratamento de doenças neurodegenerativas (Alzheimer, Parkinson) e tumores cerebrais, condições historicamente desafiadoras devido à impermeabilidade seletiva da BHE.

A versatilidade das NLs estende-se ainda a aplicações em imunoterapia, em que atuam como adjuvantes e veículos para antígenos e imunomoduladores (Danhier *et al.*, 2012). Sua composição lipídica favorece a captura por células apresentadoras de antígeno, enquanto a liberação controlada do imunomodulador permite otimização temporal da resposta imune. A recente aprovação de vacinas baseadas em NPs lipídicas de mRNA contra Covid-19 validou clinicamente o potencial desta plataforma, catalisando interesse em sua aplicação para outras doenças infecciosas e oncológicas (Hou *et al.*, 2021).

Quadro 8. Classificação das nanopartículas orgânicas

Tipo de NP	Composição principal	Propriedades fundamentais	Vantagens principais
Lipídicas sólidas (NLs)	Lipídios sólidos, emulsificantes	Matriz lipídica sólida, encapsulação de hidro/hidrofóbicos	Alta biocompatibilidade, estabilidade física
Poliméricas	PLGA, PLA, PCL, quitosana	Biodegradabilidade controlada, versatilidade de funcionalização	Perfil toxicológico estabelecido, liberação sustentada
Carbono (CNPs)	Pontos de carbono, nanofibras, nanotubos	Propriedades ópticas excepcionais, alta área superficial	Fluorescência estável, baixa toxicidade, penetração celular

5.3. Nanopartículas poliméricas

5.3.1. Materiais e estratégias de síntese

As NPs poliméricas abrangem sistemas diversificados baseados em polímeros naturais (quitosana, albumina, dextrana) ou sintéticos (PLGA, PLA, PCL) que podem ser processados em estruturas nanoparticuladas por meio de métodos como nanoprecipitação,

emulsificação-evaporação ou polimerização interfacial (Danhier *et al.*, 2012). A seleção do polímero determina criticamente propriedades como biodegradação, perfil de liberação e biocompatibilidade. Polímeros biodegradáveis, como o PLGA (ácido polilático-co-glicólico), são particularmente atrativos para aplicações clínicas, pois se degradam em metabólitos endógenos (ácido lático e glicólico) com perfil toxicológico estabelecido (Makadia; Siegel, 2011).

A funcionalização de NPs poliméricas pode ser realizada por meio da conjugação de ligantes à superfície ou pela incorporação de monômeros funcionais durante a síntese (Danhier *et al.*, 2012). Estratégias avançadas incluem o desenvolvimento de copolímeros em bloco anfífilos que auto montam em estruturas *core-shell*, em que o núcleo hidrofóbico encapsula fármacos pouco solúveis enquanto a coroa hidrofílica (frequentemente PEG) confere estabilidade coloidal e propriedades "*stealth*". A versatilidade de *design* químico permite o desenvolvimento de sistemas responsivos a estímulos específicos do microambiente patológico (pH ácido, enzimas sobre-expressas, gradientes redox) para liberação seletiva no sítio de ação (Peer *et al.*, 2007).

5.3.2. Aplicações em terapia gênica e entrega de biológicos

As NPs poliméricas destacam-se como veículos promissores para terapia gênica, particularmente para o transporte de ácidos nucleicos terapêuticos (DNA, siRNA, miRNA) que requerem proteção contra degradação nucleásica e facilitação da internalização celular (Yin *et al.*, 2014). Polímeros catiônicos, como polietilenimina (PEI) e quitosana, complexam eficientemente ácidos nucleicos por meio de interações eletrostáticas, formando estruturas compactas conhecidas como poliplexos. Estes sistemas protegem o material genético durante o trânsito sistêmico e mediam sua liberação intracelular pelo efeito "*proton sponge*" que promove ruptura endossomal.

A entrega de proteínas terapêuticas e anticorpos representa outra aplicação significativa das NPs poliméricas (Danhier *et al.*, 2012). A encapsulação de biológicos em matrizes poliméricas protege estas moléculas labiais da degradação proteolítica e prolonga sua meia-vida circulatória. Estratégias de liberação controlada permitem manter concentrações terapêuticas por períodos estendidos, reduzindo a frequência de administração e melhorando a adesão ao tratamento. A funcionalização com ligantes específicos direciona estes sistemas para células ou tecidos-alvo, maximizando a eficácia enquanto minimiza efeitos sistêmicos.

5.4. Nanomateriais de carbono e estruturas avançadas

5.4.1. Nanopartículas de carbono e pontos de carbono

As nanopartículas de carbono (CNPs) emergiram como materiais versáteis com aplicações em sensoriamento, imageamento e entrega terapêutica (Chee *et al.*, 2022). Estas estruturas, incluindo pontos de carbono e grafeno *quantum dots*, combinam propriedades ópticas excepcionais (fluorescência intensa e ajustável, fotoluminescência) com notável biocompatibilidade e baixa toxicidade (Asadian *et al.*, 2019). Suas dimensões nanométricas conferem capacidade única de penetrar membranas biológicas, mesmo quando conjugadas a moléculas terapêuticas, facilitando a internalização celular (Bayda

et al., 2017).

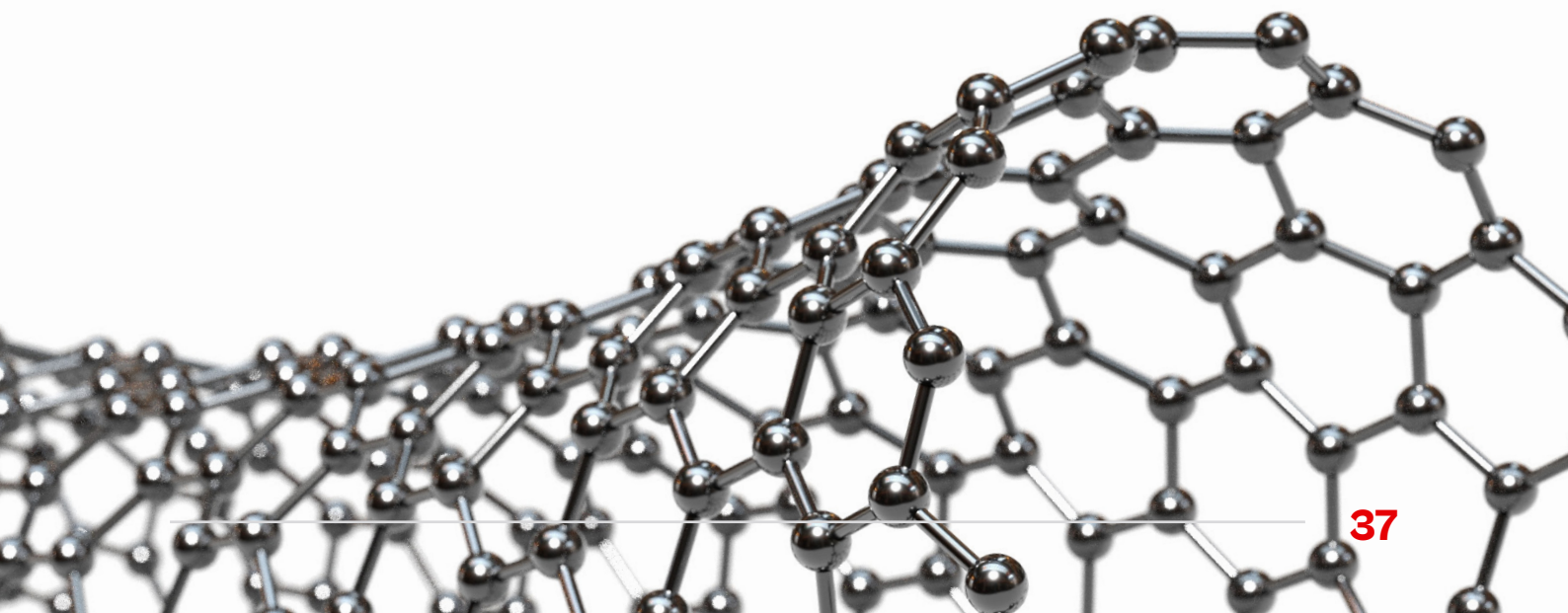
A funcionalização superficial permite modular as propriedades das CNPs para aplicações específicas (Chee *et al.*, 2022). Grupos carboxílicos, amina ou hidroxila na superfície servem como pontos de ancoragem para conjugação com fármacos, proteínas ou ácidos nucleicos, criando sistemas multifuncionais. Na terapia fotodinâmica, as CNPs atuam como eficientes fotossensibilizadores, gerando espécies reativas de oxigênio sob irradiação luminosa (Lu *et al.*, 2019). No imageamento, sua fluorescência estável e brilhante permite rastreamento celular de longo prazo com menor fotodegradação comparado a corantes convencionais (Molkenova *et al.*, 2020).

5.4.2. Nanofibras e nanotubos

As nanofibras, tipicamente produzidas por eletrofiação, representam estruturas unidimensionais com relações de aspecto extremas e propriedades mecânicas notáveis (Chee *et al.*, 2022). Sua alta área superficial e porosidade interconectada tornam-nas plataformas ideais para engenharia tecidual, em que mimetizam a matriz extracelular natural e suportam adesão, proliferação e diferenciação celular (Feng *et al.*, 2019). A funcionalização com moléculas bioativas (fatores de crescimento, peptídeos de adesão) confere propriedades específicas para aplicações em regeneração neural, vascular ou óssea.

Os nanotubos de carbono (CNTs), estruturas cilíndricas formadas pelo enrolamento de folhas de grafeno, exibem propriedades eletrônicas, ópticas e mecânicas excepcionais (Dresselhaus *et al.*, 2001). Classificados em parede única (SWNTs) ou múltiplas paredes (MWNTs), estes materiais encontram aplicações em sensoriamento biológico, em que sua condutividade elétrica é modulada por interações com biomoléculas-alvo (Campos-Garcia *et al.*, 2016). Na engenharia tecidual, CNTs incorporados em *scaffolds* poliméricos conferem condutividade elétrica que estimula diferenciação celular, particularmente em linhagens excitáveis como neuronal e cardíaca (Mori *et al.*, 2020).

A biocompatibilidade dos CNTs pode ser significativamente melhorada por meio de funcionalização com grupos hidrofílicos ou revestimentos poliméricos que reduzem agregação e mitigam preocupações toxicológicas (Barbieri *et al.*, 2018). Estratégias avançadas exploram a conjugação com ligantes específicos para direcionamento celular, criando sistemas híbridos que integram as propriedades únicas dos CNTs com a seletividade biológica (Kwon *et al.*, 2018).



Quadro 9. Estratégias de síntese e funcionalização

Tipo de NP	Métodos de síntese	Estratégias de funcionalização	Aplicações da funcionalização
Lipídicas sólidas	Emulsificação, homogeneização	PEGilação, ligantes específicos	Prolongar circulação, direcionamento ativo
Poliméricas	Nanoprecipitação, emulsificação-evaporação	Copolímeros <i>core-shell</i> , monômeros funcionais	Propriedades “ <i>stealth</i> ”, resposta a estímulos
Carbono	Eletrofiação, síntese química	Grupos carboxílicos, amina, hidroxila	Conjugação com fármacos, direcionamento celular

5.5. Aplicações emergentes e estratégias de direcionamento

5.5.1. Direcionamento a organelas e terapia intracelular

Um avanço significativo no desenvolvimento de NPs orgânicas reside em estratégias de direcionamento subcelular a organelas específicas (Gangopadhyay *et al.*, 2016). A funcionalização com sequências de localização nuclear, mitocondrial ou lisossomal permite o acúmulo seletivo em compartimentos intracelulares específicos, ampliando as possibilidades terapêuticas (Li *et al.*, 2022). Por exemplo, o direcionamento mitocondrial é particularmente relevante para terapias que visam induzir apoptose em células cancerosas ou proteger contra estresse oxidativo em condições neurodegenerativas.

O direcionamento renal seletivo, demonstrado por Huang *et al.* (2020), ilustra o potencial de NPs orgânicas para o tratamento de doenças órgão-específicas. Por meio do ajuste sistemático de propriedades físico-químicas (tamanho, carga, hidrofobicidade), estes sistemas podem ser projetados para acumular seletivamente em tecidos-alvo, maximizando a eficácia terapêutica enquanto minimizam a exposição sistêmica.

5.5.2. Sistemas multifuncionais e teranósticos

A integração de múltiplas funcionalidades em uma única plataforma orgânica representa a fronteira atual no desenvolvimento de nanomedicamentos (Chee *et al.*, 2022). Sistemas teranósticos combinam capacidades de diagnóstico (pela incorporação de contrastes para imageamento) e terapia (liberação controlada de fármacos) em uma única entidade, permitindo monitoramento em tempo real da distribuição e eficácia do tratamento. NPs poliméricas carregando simultaneamente agentes quimioterápicos e pontos quânticos, ou NLs incorporando tanto fármacos quanto contrastes para ressonância magnética, exemplificam esta abordagem integrativa.

A combinação de diferentes modalidades terapêuticas em uma única plataforma –

como quimioterapia e terapia fototérmica, ou entrega de siRNA e hipertermia – permite abordagens sinérgicas que superam mecanismos de resistência convencionais (Long *et al.*, 2016). Estes sistemas multifuncionais podem ser projetados para liberar seus diferentes componentes em sequência temporal controlada, otimizando a eficácia terapêutica por meio de mecanismos complementares de ação.

5.6. Perspectivas e desafios translacionais

O desenvolvimento de NPs orgânicas para aplicações clínicas avança rapidamente, com diversas formulações em estágios avançados de testes pré-clínicos e clínicos (Danhier *et al.*, 2012). Entretanto, desafios significativos permanecem na tradução destas tecnologias para a prática médica rotineira. A escalabilidade de produção com controle preciso de parâmetros críticos (tamanho, distribuição, eficiência de encapsulação, esterilidade) representa uma barreira importante, particularmente para sistemas complexos como NLs e NPs poliméricas funcionalizadas.

A compreensão completa da farmacocinética, biodistribuição e metabolismo destes sistemas é essencial para otimizar seu *design* e prever interações biológicas (Peer *et al.*, 2007). Estudos de toxicidade de longo prazo são particularmente relevantes para sistemas que utilizam polímeros sintéticos ou materiais de carbono, em que a degradação e eliminação devem ser completamente caracterizadas. A padronização de protocolos de caracterização e a harmonização de requisitos regulatórios entre diferentes agências são cruciais para acelerar a aprovação clínica.

Apesar destes desafios, o futuro das NPs orgânicas na Biomedicina é extremamente promissor (Kumar *et al.*, 2014). Avanços em Química de Polímeros, Engenharia de Materiais e Biologia Molecular continuam a expandir as possibilidades de *design* racional destes sistemas. A integração com tecnologias emergentes, como inteligência artificial para predição de propriedades e otimização de formulações, e microfluídica para produção de alta precisão, deverá acelerar significativamente o desenvolvimento de NPs orgânicas de próxima geração.

Em conclusão, as NPs orgânicas, lipídicas e poliméricas representam plataformas versáteis e biocompatíveis com potencial transformador para o diagnóstico e tratamento de diversas condições patológicas. Sua capacidade de modular propriedades físico-químicas, combinada com estratégias avançadas de funcionalização e direcionamento, posiciona estas nanotecnologias como componentes essenciais do futuro da medicina personalizada e de precisão.

Nanopartículas



Orgânicas



Lipídicas



Poliméricas

CAPÍTULO 06

Nanomateriais de carbono e sistemas híbridos

6. Nanomateriais de carbono e sistemas híbridos

6.1. Introdução

Os nanomateriais de carbono representam uma classe fascinante de estruturas com propriedades únicas que têm revolucionado múltiplos campos da Nanotecnologia Biomédica. Desde a descoberta dos fulerenos até o desenvolvimento de grafeno, nanotubos de carbono e pontos de carbono, estas estruturas têm demonstrado potencial excepcional para aplicações em diagnóstico, terapia e engenharia tecidual (Dresselhaus *et al.*, 2001; Chee *et al.*, 2022). A versatilidade dos nanomateriais de carbono deriva da capacidade do carbono de formar diferentes arranjos alotrópicos com propriedades eletrônicas, ópticas e mecânicas distintivas (Dai, 2002). Mais recentemente, a integração destes materiais com outros componentes nanoestruturados tem dado origem a sistemas híbridos que combinam sinergicamente as vantagens de múltiplos materiais, superando limitações individuais e criando funcionalidades emergentes (Barbieri *et al.*, 2018). Este capítulo aborda sistematicamente as propriedades fundamentais, estratégias de funcionalização e aplicações biomédicas dos principais nanomateriais de carbono e seus sistemas híbridos, com ênfase em sua tradução para a prática clínica.

Quadro 10. Aplicações biomédicas específicas

Aplicação	NPs lipídicas	NPs poliméricas	Nanomateriais de carbono
Entrega de fármacos	Liberação controlada, atravessamento da BHE	Liberação sustentada, sistemas responsivos	Entrega intracelular, terapia fotodinâmica
Terapia gênica	Vacinas de mRNA (Covid-19)	Poliplexos para DNA/siRNA (efeito “proton sponge”)	Veículos para ácidos nucleicos
Diagnóstico por imagem	-	Incorporação de contrastes	Imageamento fluorescente de longo prazo
Engenharia tecidual	-	-	Scaffolds com nanofibras, diferenciação celular
Sensoriamento	-	-	Sensores biológicos, detecção molecular

6.2. Nanopartículas de carbono e pontos de carbono

Quadro 11. Classificação e características dos nanomateriais de carbono

Tipo de nanomaterial	Estrutura/propriedades	Vantagens principais	Desafios
Pontos de carbono (CDs)	Núcleos de carbono <10 nm, fluorescência ajustável, alta biocompatibilidade	Baixa toxicidade, fotoluminescência estável, fácil funcionalização	Controle preciso de propriedades ópticas
Nanotubos de carbono (CNTs)	SWNTs (parede única) e MWNTs (múltiplas paredes), alta condutividade, resistência mecânica excepcional	Alta área superficial, propriedades eletrônicas únicas, versatilidade estrutural	Preocupações com toxicidade, dispersibilidade
Nanofibras	Estruturas unidimensionais (50-500 nm), alta porosidade, relação aspecto elevada	Mimética da matriz extracelular, suporte para crescimento celular	Escalabilidade de produção
Nanoplaquetas	Estruturas bidimensionais, propriedades intermediárias grafeno-pontos de carbono	Alta área superficial, versatilidade de funcionalização	Controle de morfologia

6.2.1. Estrutura e propriedades fundamentais

As nanopartículas de carbono (CNPs), particularmente os pontos de carbono (CDs), têm atraído atenção significativa devido às suas propriedades ópticas excepcionais e notável biocompatibilidade (Asadian *et al.*, 2019). Estas estruturas, tipicamente com dimensões inferiores a 10 nm, consistem em núcleos de carbono com graus variáveis de grafitação, funcionalizados com grupos oxigenados na superfície (Chee *et al.*, 2022). A fluorescência intensa e ajustável dos CDs, associada à sua fotoluminescência estável e baixa fotodegradação, posiciona-os como alternativas superiores aos corantes orgânicos convencionais para aplicações em bioimagem e sensoriamento (Molkenova *et al.*, 2020).

As propriedades eletrônicas únicas das CNPs derivam do confinamento quântico e da presença de estados de superfície que modulam seu comportamento óptico e eletrônico (Lu *et al.*, 2019). Diferentemente de pontos quânticos semicondutores contendo metais pesados, as CNPs exibem baixa toxicidade intrínseca e excelente biocompatibilidade, características cruciais para aplicações biomédicas (Asadian *et al.*, 2019). Suas dimensões

nanométricas conferem capacidade única de penetrar membranas biológicas e distribuir-se em compartimentos subcelulares, facilitando a entrega intracelular de agentes terapêuticos (Bayda *et al.*, 2017).

6.2.2. Funcionalização e aplicações biomédicas

A funcionalização superficial das CNPs representa uma estratégia fundamental para modular suas propriedades e adaptá-las a aplicações específicas (Chee *et al.*, 2022). Grupos carboxílicos, hidroxila e amina presentes na superfície servem como sítios de ancoragem para conjugação com biomoléculas, fármacos ou agentes de contraste. A passivação da superfície com polímeros ou moléculas orgânicas pode melhorar significativamente o rendimento quântico de fluorescência e a estabilidade coloidal em meios fisiológicos.

Na área de sensoriamento, as CNPs têm demonstrado capacidade notável para detectar uma ampla gama de analitos, desde íons metálicos e pequenas moléculas até biomarcadores de doenças (Ouyang *et al.*, 2012). Suas propriedades ópticas, frequentemente sensíveis ao microambiente, permitem o desenvolvimento de sensores fluorescentes para pH, espécies reativas de oxigênio e enzimas, com aplicações em diagnóstico precoce e monitoramento de doenças (Soltani *et al.*, 2018). A conjugação com anticorpos ou aptâmeros confere especificidade molecular, permitindo a detecção seletiva de biomarcadores tumorais ou patógenos (Ranjbar; Shahrokhian, 2018).

Para aplicações terapêuticas, as CNPs têm sido exploradas como veículos para entrega de fármacos, genes e proteínas (Ajmal *et al.*, 2015). Sua alta área superficial e versatilidade de funcionalização permitem elevadas capacidades de carga, enquanto suas pequenas dimensões facilitam a internalização celular e acumulação em tecidos-alvo (Bayda *et al.*, 2017). Na terapia fotodinâmica, as CNPs atuam como eficientes fotossensibilizadores, gerando espécies reativas de oxigênio sob irradiação com luz visível ou próximo do infravermelho (Lu *et al.*, 2019). A combinação de capacidades de imageamento e terapia em uma única plataforma – abordagem teranóstica – representa uma aplicação particularmente promissora das CNPs (Molkenova *et al.*, 2020).

6.3. Nanotubos de carbono

6.3.1. Estrutura e classificação

Os nanotubos de carbono (CNTs) são estruturas cilíndricas formadas pelo enrolamento de uma ou múltiplas folhas de grafeno, exibindo propriedades mecânicas, eletrônicas e térmicas excepcionais (Dresselhaus *et al.*, 2001). Estruturalmente, os CNTs são classificados em nanotubos de parede única (SWNTs), consistindo em uma única folha de grafeno enrolada, e nanotubos de paredes múltiplas (MWNTs), compostos por várias folhas concêntricas (Garcia *et al.*, 2015). As propriedades eletrônicas dos SWNTs variam de metálicas a semicondutoras dependendo do seu quiralidade – o ângulo específico de enrolamento da folha de grafeno – enquanto os MWNTs geralmente exibem comportamento metálico (Dai, 2002).

As diferenças estruturais entre SWNTs e MWNTs resultam em propriedades distintas com implicações para aplicações biomédicas (Oura; Umemura, 2018). Os SWNTs exibem maior sensibilidade para detecção de sequências de DNA, enquanto os MWNTs apresentam

melhor capacidade de fluorescência e propriedades mecânicas superiores (Bhushan *et al.*, 2008). A alta relação comprimento-diâmetro dos CNTs, combinada com sua extraordinária resistência mecânica (módulo de elasticidade ~ 1 TPa) e condutividade térmica (~ 3000 W/mK), torna-os materiais únicos para aplicações em dispositivos biomédicos e engenharia tecidual (Campos-Garcia *et al.*, 2016).

6.3.2. Funcionalização e biocompatibilidade

A funcionalização de CNTs é essencial para melhorar sua dispersibilidade em meio aquoso, reduzir citotoxicidade e conferir funcionalidades específicas (Barbieri *et al.*, 2018). Estratégias de funcionalização incluem abordagens covalentes, como oxidação com ácidos fortes que introduz grupos carboxílicos nas extremidades e defeitos da estrutura, e abordagens não covalentes, baseadas na adsorção de surfactantes, polímeros ou biomoléculas na superfície dos nanotubos através de interações π - π , eletrostáticas ou hidrofóbicas.

A biocompatibilidade dos CNTs tem sido objeto de extensa investigação, com resultados indicando que a funcionalização adequada pode mitigar significativamente preocupações toxicológicas (Barbieri *et al.*, 2016). A redução do comprimento dos nanotubos, a introdução de grupos hidrofílicos e o recobrimento com polímeros biocompatíveis têm demonstrado melhora do perfil de segurança destes materiais para aplicações biomédicas (Alshahrani *et al.*, 2020). Estudos recentes têm focado na compreensão dos mecanismos de interação dos CNTs com sistemas biológicos, incluindo internalização celular, distribuição intracelular e vias de eliminação (Alshahrani *et al.*, 2017).

6.3.3. Aplicações em Biomedicina e Engenharia Tecidual

Os CNTs encontram aplicações diversificadas no campo biomédico, destacando-se como elementos para sensoriamento biológico devido à sua sensibilidade eletrônica a ligantes específicos (Kwon *et al.*, 2018). A conjugação com anticorpos, aptâmeros ou outras moléculas de reconhecimento permite o desenvolvimento de biossensores altamente sensíveis para detecção de biomarcadores, patógenos ou alterações fisiológicas (Dai, 2002). A condutividade elétrica excepcional dos CNTs também os torna materiais ideais para interfaces neuronais e estimulação tecidual (Mori *et al.*, 2020).

Na Engenharia Tecidual, os CNTs têm sido incorporados em *scaffolds* poliméricos para melhorar propriedades mecânicas e conferir condutividade elétrica (Li *et al.*, 2019). Estudos demonstraram que a presença de CNTs em matrizes para regeneração óssea pode estimular a diferenciação osteogênica de células-tronco mesenquimais, enquanto em aplicações neuronais promove o crescimento e alinhamento axonal (Alshahrani *et al.*, 2020). A capacidade dos CNTs de atuar como suportes para a imobilização de fatores de crescimento ou moléculas de adesão celular expande ainda mais suas aplicações em Medicina Regenerativa.

Para entrega de fármacos, os CNTs oferecem elevada capacidade de carga por meio de adsorção em sua superfície externa ou encapsulação em sua cavidade interna (Liu *et al.*, 2012). A funcionalização com ligantes específicos permite o direcionamento seletivo a células ou tecidos-alvo, enquanto a modulação das propriedades de superfície pode controlar a liberação do fármaco carregado (Zuo *et al.*, 2018). A combinação de capacidades de imageamento (por meio de propriedades ópticas intrínsecas ou

conjugação com agentes de contraste) e terapia em uma única plataforma baseada em CNTs representa uma estratégia teranóstica promissora (Barbieri *et al.*, 2018).

6.4. Nanofibras e outras nanoestruturas de carbono

6.4.1. Nanofibras por eletrofiação

As nanofibras produzidas por eletrofiação representam estruturas unidimensionais com diâmetros tipicamente entre 50-500 nm e comprimentos que podem atingir centímetros (Chee *et al.*, 2022). Esta técnica versátil permite a produção de nanofibras a partir de uma ampla variedade de polímeros, incluindo aqueles funcionalizados com grupos de carbono ou incorporando nanomateriais de carbono como carga (Lei *et al.*, 2020). A alta relação de aspecto e área superficial das nanofibras, combinada com sua porosidade interconectada, torna-as estruturas ideais para aplicações em liberação controlada de fármacos, engenharia tecidual e sistemas de filtragem (Bian *et al.*, 2020).

Na área biomédica, as nanofibras têm sido amplamente exploradas como *scaffolds* para Engenharia Tecidual, em que mimetizam a matriz extracelular natural e suportam a adesão, migração e diferenciação celular (Feng *et al.*, 2019). A funcionalização com moléculas bioativas, como fatores de crescimento ou peptídeos de adesão celular, confere propriedades específicas para aplicações em regeneração de tecidos específicos, como neural, ósseo ou vascular (Lei *et al.*, 2020). A incorporação de agentes terapêuticos na matriz das nanofibras permite a liberação sustentada no local de implantação, estratégia particularmente útil para o tratamento de feridas crônicas ou regeneração tecidual guiada.

6.4.2. Nanoplaquetas e outras nanoestruturas

As nanoplaquetas de carbono representam estruturas bidimensionais com espessura nanométrica e dimensões laterais variáveis, exibindo propriedades intermediárias entre as do grafeno e as dos pontos de carbono (Müller *et al.*, 2017). A versatilidade estrutural destes materiais permite diferentes morfologias, incluindo estruturas lamelares, fragmentadas ou compactas, cada uma com propriedades específicas adequadas a diferentes aplicações. A funcionalização da superfície das nanoplaquetas com grupos específicos permite modular sua interação com biomoléculas e adaptá-las a aplicações em sensoriamento ou entrega terapêutica (Bharath *et al.*, 2019).

Aplicações em sensoriamento baseadas em nanoplaquetas têm demonstrado capacidade de detectar uma ampla gama de analitos, incluindo biomarcadores do câncer, glicose, sequências de DNA e gases (Wang *et al.*, 2014; Zhang *et al.*, 2011; Abouzar *et al.*, 2012; Ahn *et al.*, 2020). A alta área superficial e a facilidade de funcionalização tornam estas estruturas plataformas sensíveis para detecção eletroquímica ou óptica de marcadores de doenças. Como sistemas de entrega, as nanoplaquetas oferecem elevada capacidade de carga e versatilidade de rota de administração, incluindo aplicações tópicas, orais ou implantáveis (Bharath *et al.*, 2019).

6.5. Sistemas híbridos baseados em carbono

Quadro 12. Aplicações avançadas e inovações

<i>Aplicação avançada</i>	<i>Mecanismo</i>	<i>Exemplos</i>	<i>Impacto</i>
<i>Direcionamento subcelular</i>	Sequências de localização organelas	Mitocondrial (apoptose), nuclear (terapia gênica)	Terapias intracelulares precisas
<i>Sistemas teranósticos</i>	Integração diagnóstico + terapia	NPs com quimioterápicos + pontos quânticos	Monitoramento em tempo real do tratamento
<i>Terapias combinadas</i>	Múltiplos mecanismos sinérgicos	Quimioterapia + terapia fototérmica	Superação de resistência terapêutica
<i>Direcionamento órgão-específico</i>	Ajuste de propriedades físico-químicas	Direcionamento renal seletivo	Minimização de efeitos sistêmicos

6.5.1. Estratégias de combinação com outros nanomateriais

Quadro 13. Aplicações biomédicas por tipo de nanomaterial

<i>Aplicação</i>	<i>Pontos de carbono</i>	<i>Nanotubos</i>	<i>Nanofibras</i>	<i>Sistemas híbridos</i>
<i>Diagnóstico/ imageamento</i>	Sensoriamento óptico, bioimagem fluorescente	Biossensores eletrônicos, detecção de biomarcadores	-	Imageamento multimodal (fluorescência + RM)
<i>Terapia</i>	Terapia fotodinâmica, entrega de fármacos	Entrega dirigida, hipertermia	Liberação sustentada de fármacos	Teranóstica integrada



Quadro 13. Aplicações biomédicas por tipo de nanomaterial

Aplicação	Pontos de carbono	Nanotubos	Nanofibras	Sistemas híbridos
Engenharia Tecidual	Biotecnologia	Scaffolds condutores, interfaces neuronais	Scaffolds para regeneração, suporte celular	Scaffolds multifuncionais
Sensoriamento	Deteção de íons, pH, biomarcadores	Sensores eletroquímicos, deteção molecular	-	Sensores de alta sensibilidade

Os sistemas híbridos que integram nanomateriais de carbono com outros componentes nanoestruturados representam a fronteira atual no desenvolvimento de plataformas multifuncionais para aplicações biomédicas (Barbieri *et al.*, 2018). A combinação de CNTs ou grafeno com NPs metálicas (ouro, prata, óxidos de ferro) gera sistemas com propriedades ópticas, magnéticas e eletrônicas sinérgicas (Zhang *et al.*, 2020). Por exemplo, a conjugação de NPs de ouro com CNTs combina as propriedades plasmônicas do ouro com a condutividade e área superficial dos nanotubos, criando plataformas avançadas para sensoriamento e catálise.

A integração de pontos de carbono com NPs magnéticas permite o desenvolvimento de sistemas teranósticos que combinam imageamento por fluorescência e ressonância magnética com terapia magnética ou liberação controlada de fármacos (Chee *et al.*, 2022). A funcionalização de nanofibras poliméricas com nanomateriais de carbono confere propriedades condutoras, mecânicas ou ópticas aos *scaffolds*, expandindo suas aplicações em Engenharia Tecidual e Medicina Regenerativa (Lei *et al.*, 2020). Estes sistemas híbridos frequentemente exibem propriedades emergentes não presentes nos componentes individuais, permitindo o desenvolvimento de plataformas com funcionalidades integradas avançadas.

Quadro 14. Estratégias de funcionalização e melhoria

Estratégia	Objetivo	Exemplos	Resultados
Funcionalização covalente	Introduzir grupos reativos, melhorar dispersibilidade	Oxidação com ácidos (grupos carboxílicos)	Melhor biocompatibilidade, sítios de conjugação



Quadro 14. Estratégias de funcionalização e melhoria

Estratégia	Objetivo	Exemplos	Resultados
Funcionalização não covalente	Preservar propriedades intrínsecas	Adsorção de polímeros, surfactantes	Estabilidade coloidal, redução de toxicidade
Sistemas híbridos	Combinar vantagens de múltiplos materiais	CNTs + NPs metálicas, pontos de carbono + magnéticas	Propriedades sinérgicas, multifuncionalidade
Passivação superficial	Melhorar propriedades ópticas	Revestimento com polímeros, moléculas orgânicas	Maior rendimento quântico, estabilidade

6.5.2. Aplicações em eletrocatalise e dispositivos biomédicos

Quadro 15. Tendências futuras e desafios

Área	Tendências futuras	Desafios atuais	Soluções emergentes
Produção	Microfluídica, automação	Escalabilidade com controle de parâmetros	Sistemas de produção de alta precisão
Otimização	Inteligência artificial	Complexidade de formulações	Predição computacional de propriedades
Segurança	Biodegradabilidade avançada	Toxicidade de longo prazo	Materiais com eliminação controlada
Regulatório	Harmonização de protocolos	Padronização de caracterização	Frameworks regulatórios específicos
Aplicações	Medicina personalizada	Variabilidade interindividual	Sistemas adaptativos e responsivos

Os sistemas híbridos baseados em carbono têm encontrado aplicações significativas em eletrocatalise para sensores biomédicos e dispositivos de conversão de energia (Zhang *et al.*, 2020). A combinação da condutividade elétrica excepcional do grafeno ou CNTs com a atividade catalítica de NPs metálicas ou óxidos metálicos gera materiais com desempenho superior para detecção eletroquímica de biomarcadores, glucose, neurotransmissores ou outros analitos biologicamente relevantes. Estes sistemas permitem o desenvolvimento de sensores de alta sensibilidade, seletividade e estabilidade para monitoramento contínuo de parâmetros fisiológicos ou diagnóstico precoce de doenças.

Na área de dispositivos biomédicos, os sistemas híbridos baseados em carbono têm sido explorados para o desenvolvimento de interfaces neuronais, sistemas de estimulação tecidual e dispositivos implantáveis (Kwon *et al.*, 2018). A combinação de propriedades mecânicas, de condutividade e biocompatibilidade torna estes materiais ideais para aplicações que requerem interface direta com tecidos biológicos. A funcionalização com biomoléculas ou agentes terapêuticos permite adicionalmente a integração de capacidades de liberação controlada ou modulação da resposta tecidual.

6.6. Perspectivas e desafios futuros

O desenvolvimento de nanomateriais de carbono e sistemas híbridos para aplicações biomédicas continua a avançar rapidamente, com novas estruturas e funcionalidades sendo constantemente exploradas (Chee *et al.*, 2022). Entretanto, desafios significativos permanecem na tradução destas tecnologias para a prática clínica rotineira. A escalabilidade de síntese com controle preciso de propriedades estruturais, a compreensão completa das interações bionano e dos mecanismos de *clearance*, e a padronização de protocolos de caracterização e avaliação de segurança representam obstáculos importantes a serem superados.

A biocompatibilidade de longo prazo e o potencial de toxicidade de alguns nanomateriais de carbono, particularmente aqueles com alta persistência biológica, requerem investigação adicional (Barbieri *et al.*, 2016). Estratégias para garantir a biodegradabilidade ou eliminação segura destes materiais são essenciais para sua aplicação clínica. A funcionalização com grupos que facilitam a biodegradação enzimática ou a modulação do tamanho e forma para promover a eliminação renal representam abordagens promissoras.

A integração de inteligência artificial e modelagem computacional no *design* de nanomateriais de carbono pode acelerar significativamente o desenvolvimento de sistemas otimizados para aplicações específicas (Barbieri *et al.*, 2018). A predição de propriedades estruturais-funcionais e o *screening* virtual de funcionalizações podem guiar o *design* racional, reduzindo o tempo e custo de desenvolvimento.

Em conclusão, os nanomateriais de carbono e sistemas híbridos representam plataformas versáteis e multifuncionais com potencial transformador para aplicações biomédicas. Suas propriedades únicas, combinadas com estratégias avançadas de funcionalização e integração, posicionam estes materiais na vanguarda da Nanotecnologia biomédica. À medida que os desafios de tradução clínica forem sendo abordados, estas tecnologias deverão desempenhar papel cada vez mais significativo no futuro do diagnóstico, da terapia e da Medicina Regenerativa.

Quadro 16. Aplicações inovadoras e tendências futuras

<i>Área inovadora</i>	<i>Sistemas envolvidos</i>	<i>Aplicações promissoras</i>	<i>Impacto potencial</i>
<i>Plataformas teranósticas</i>	Pontos de carbono + agentes terapêuticos	Diagnóstico e terapia integrados	Medicina personalizada, monitoramento em tempo real
<i>Engenharia Tecidual Avançada</i>	CNTs/nanofibras em <i>scaffolds</i>	Regeneração neural, óssea, cardíaca	Órgãos bioartificiais, reparo tecidual
<i>Biossensores avançados</i>	Sistemas híbridos carbono-metais	Deteção precoce de doenças, monitoramento contínuo	Diagnóstico <i>point-of-care</i>
<i>Eletrocatalise biomédica</i>	Grafeno/CNTs + catalisadores	Sensores de glicose, neurotransmissores	Dispositivos implantáveis autônomos

Quadro 17. Desafios translacionais e soluções

<i>Desafio</i>	<i>Impacto</i>	<i>Estratégias de superação</i>
<i>Toxicidade e biopersistência</i>	Limita aplicações clínicas	Funcionalização, controle de tamanho, biodegradabilidade projetada
<i>Escalabilidade de síntese</i>	Reprodutibilidade industrial	Métodos de produção controlados, padronização
<i>Caracterização completa</i>	Dificuldade de regulamentação	Protocolos padronizados, técnicas analíticas avançadas
<i>Clearance e eliminação</i>	Segurança a longo prazo	Projeto para eliminação renal, materiais biodegradáveis

CAPÍTULO 07

*Nanopartículas em diagnóstico por imagem:
abordagens multimodais e aplicações clínicas*

7. Nanopartículas em diagnóstico por imagem: abordagens multimodais e aplicações clínicas

7.1. Introdução

O desenvolvimento de nanopartículas (NPs) para aplicações em diagnóstico por imagem representa uma das fronteiras mais dinâmicas da Nanomedicina contemporânea. Estas plataformas nanotecnológicas oferecem possibilidades transformadoras para a detecção precoce, a caracterização precisa e o monitoramento de doenças por meio da superação de limitações fundamentais dos agentes de contraste convencionais (Lee *et al.*, 2012). A capacidade única das NPs de integrar múltiplas funcionalidades em uma única entidade – incluindo amplificação de sinal, direcionamento molecular e capacidade teranóstica – posiciona-as como ferramentas ideais para a próxima geração de tecnologias de imagem médica (Hsu *et al.*, 2020). Este capítulo apresenta uma análise abrangente do desenvolvimento, dos mecanismos de ação e das aplicações clínicas de NPs especializadas para as principais modalidades de imagem, com ênfase particular em abordagens multimodais que integram diagnóstico e terapia em plataformas unificadas.

7.2. Princípios fundamentais e vantagens das nanopartículas em imageamento

As NPs oferecem vantagens distintas sobre agentes de contraste moleculares convencionais em virtude de suas propriedades físico-químicas únicas (Bardhan *et al.*, 2011). Sua alta razão superfície-volume permite a conjugação de múltiplos grupos de contraste e ligantes de direcionamento, resultando em amplificação significativa do sinal por partícula. O tamanho nanométrico controlado (tipicamente 1-100 nm) facilita a acumulação preferencial em tecidos-alvo pelo efeito de permeabilidade e retenção aumentada (EPR) em tumores e sítios inflamatórios, enquanto a funcionalização superficial com polímeros como PEG prolonga o tempo de circulação e reduz a captação pelo sistema reticuloendotelial (Gupta; Gupta, 2005). A possibilidade de encapsular ou conjugar diferentes agentes de contraste em uma única NP permite o desenvolvimento de plataformas multimodais que superam as limitações de modalidades individuais, fornecendo informações complementares sobre a estrutura, função e molecular de tecidos biológicos (Xie *et al.*, 2019).

A versatilidade de *design* das NPs permite sua adaptação para diferentes modalidades de imagem por meio da seleção adequada de materiais e estratégias de funcionalização (Hsu *et al.*, 2020). NPs inorgânicas, como pontos quânticos, NPs metálicas e óxidos metálicos, exploram propriedades eletrônicas intrínsecas para geração de contraste, enquanto NPs orgânicas, como lipossomas, polímeros e micelas, servem como veículos versáteis para entrega de agentes de contraste convencionais. A integração de capacidades de direcionamento molecular pela conjugação com anticorpos, peptídeos, aptâmeros ou pequenas moléculas permite a detecção específica de biomarcadores de doenças, possibilitando o diagnóstico em estágios mais precoces e com maior especificidade (Bardhan *et al.*, 2011).

7.3. Nanopartículas para Ressonância Magnética (RM)

7.3.1. Mecanismos de contraste e princípios físicos

A Ressonância Magnética (RM) aproveita as propriedades magnéticas de núcleos atômicos, particularmente prótons de água, para gerar imagens de alta resolução anatômica (Shokrollahi, 2013). Agentes de contraste para RM funcionam modulando os tempos de relaxamento T1 (longitudinal) e T2 (transversal) dos prótons de água em seus arredores. As NPs superparamagnéticas de óxido de ferro (SPIONs) representam os agentes de contraste nanoparticulados mais estabelecidos para RM, atuando principalmente como agentes de contraste negativo por meio do encurtamento preferencial do T2 (Laurent *et al.*, 2008). O mecanismo de relaxação envolve a criação de gradientes de campo magnético locais que aceleram a perda de coerência de fase dos prótons, resultando em escurecimento das regiões onde as NPs se acumulam.

SPIONs modernas são tipicamente compostas por um núcleo cristalino de Fe₃O₄ (magnetita) ou γ -Fe₂O₃ (maghemita) com diâmetro entre 3-15 nm, revestido com polímeros biocompatíveis como dextrana, PEG ou sílica para garantir estabilidade coloidal e reduzir opsonização (Gupta; Gupta, 2005). A eficiência como agente de contraste é quantificada pela relaxividade (R1 ou R2), definida como o encurtamento de relaxação por unidade de concentração de metal. SPIONs exibem relaxividades R2 significativamente maiores que agentes moleculares, permitindo a detecção em concentrações mais baixas (Shokrollahi, 2013). Avanços recentes incluem o desenvolvimento de NPs com propriedades T1-T2 duais, NPs ativáveis por estímulos específicos do microambiente tumoral, e sistemas híbridos que combinam contraste para RM com outras modalidades (Xie *et al.*, 2019).

7.3.2. Aplicações clínicas e em desenvolvimento

As aplicações clínicas de SPIONs incluem a detecção de metástases hepáticas, em que a captação preferencial por células de Kupffer no fígado saudável cria contraste negativo contra lesões metastáticas que não contêm essas células (Bae; Park, 2011). A ressonância magnética cardiovascular com SPIONs permite a caracterização de placas ateroscleróticas vulneráveis pela detecção de macrófagos associados à inflamação, enquanto em Neurologia, SPIONs funcionalizadas com ligantes específicos permitem a imagem da barreira hematoencefálica e detecção de processos neuroinflamatórios (Shokrollahi, 2013).

O direcionamento molecular com SPIONs conjugadas a anticorpos ou peptídeos permite a detecção específica de biomarcadores tumorais como HER2, EGFR e VEGF, possibilitando a caracterização molecular de neoplasias (Gupta; Gupta, 2005). A integração de capacidades teranósticas permite não apenas o diagnóstico, mas também o tratamento por meio de hipertermia magnética, em que SPIONs convertem energia de campos magnéticos alternados em calor terapêutico (Kobayashi, 2011). Sistemas avançados incorporam ainda a liberação controlada de fármacos ativada magneticamente, criando plataformas verdadeiramente multifuncionais para oncologia de precisão (Xie *et al.*, 2019).

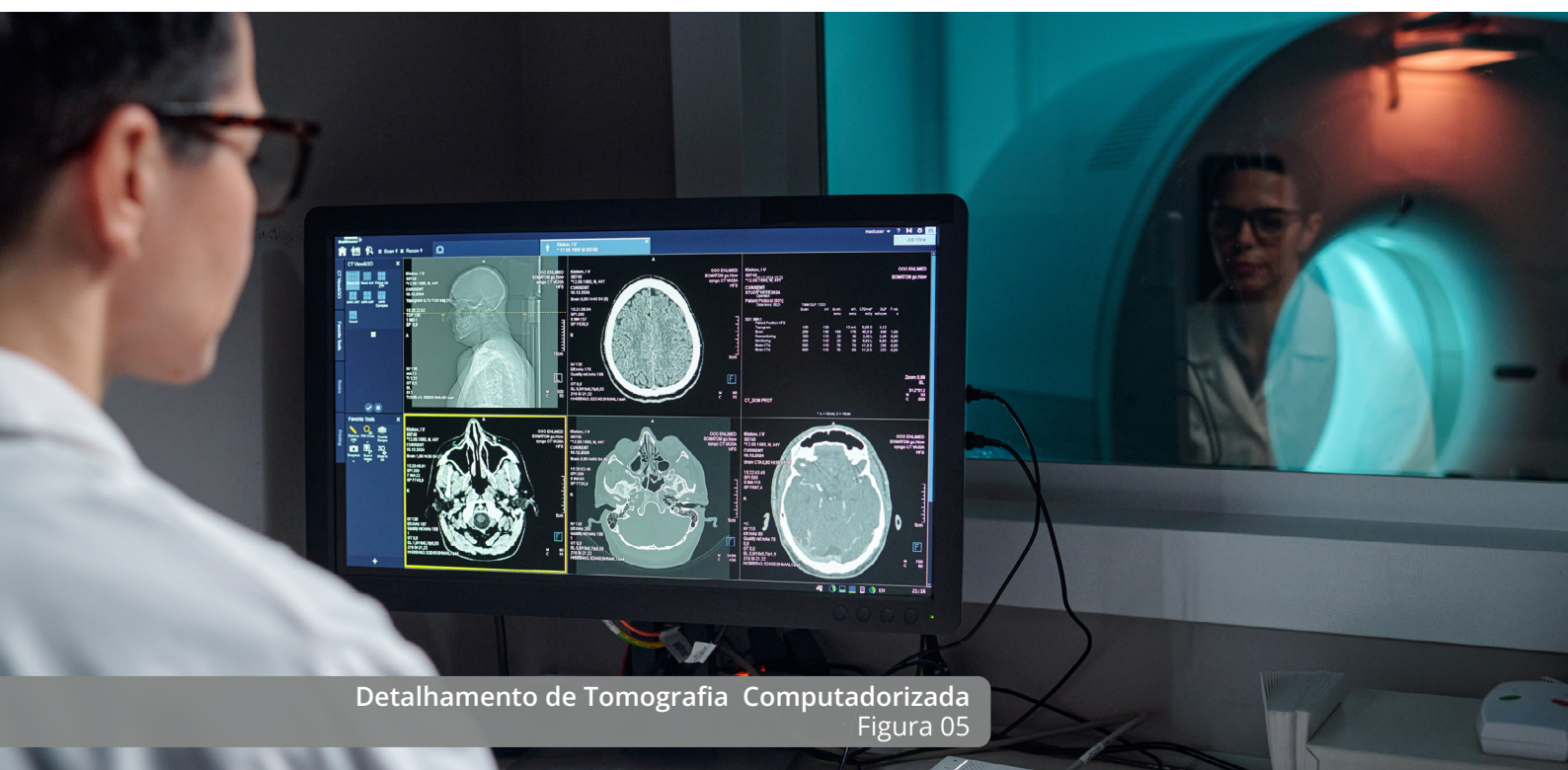
7.4. Nanopartículas para Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET) e Tomografia Computadorizada (TC)

7.4.1. Princípios e estratégias de marcação radioativa

A Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET) e a Tomografia Computadorizada (TC) representam modalidades complementares que integram informações funcionais e anatômicas (Goel *et al.*, 2017). O PET detecta radiação gama produzida pela aniquilação de pósitrons emitidos por radionuclídeos como ^{18}F , ^{64}Cu , ^{68}Ga e ^{89}Zr , proporcionando imagens quantitativas de processos biológicos em nível molecular. A TC, por sua vez, mede a atenuação de raios-X para gerar imagens anatômicas de alta resolução.

NPs para PET são tipicamente radiomarcadas por meio de três estratégias principais: marcação intrínseca (incorporação do radionuclídeo durante a síntese), marcação de superfície (conjugação pós-síntese via grupos funcionais) ou marcação por captura (uso de grupos quelantes como DOTA, NOTA ou DFO) (Goel *et al.*, 2017). A seleção do radionuclídeo considera meia-vida, tipo de emissão, química de coordenação e adequação ao processo biológico estudado. Para aplicações em oncologia, ^{64}Cu (meia-vida 12,7 h) e ^{89}Zr (meia-vida 78,4 h) são particularmente adequados para acompanhar a farmacocinética prolongada de NPs.

Para TC, NPs de ouro emergiram como agentes de contraste superiores aos agentes iodados convencionais devido ao seu número atômico mais alto ($Z = 79$) e maior coeficiente de atenuação de raios-X (Hainfeld *et al.*, 2006). A síntese controlada de AuNPs permite otimizar suas propriedades de atenuação, enquanto a funcionalização com PEG melhora seu tempo de circulação e a conjugação com ligantes específicos permite o direcionamento molecular.



Detalhamento de Tomografia Computadorizada
Figura 05

7.4.2. Aplicações em oncologia molecular e cardiovascular

Em oncologia, NPs radiomarcadas permitem a quantificação não invasiva da biodistribuição, farmacocinética e acumulação tumoral de sistemas de entrega nanométricos (Goel *et al.*, 2017). A imagem PET com NPs marcadas com ^{64}Cu ou ^{89}Zr fornece informações cruciais para a otimização do *design* de nanomedicamentos, permitindo a correlação entre parâmetros físico-químicos e comportamento *in vivo*. A conjugação com ligantes específicos permite o imageamento de receptores tumorais superexpressos, como PSMA em câncer de próstata ou HER2 em câncer de mama, possibilitando a estratificação de pacientes para terapias direcionadas.

A integração PET/RM com NPs multifuncionais representa um avanço significativo no imageamento oncológico, combinando a sensibilidade quantitativa do PET com a excelente resolução de tecidos moles da RM (Phillips *et al.*, 2014). NPs contendo tanto radionuclídeos para PET quanto agentes de contraste para RM permitem a correlação precisa de informações moleculares e anatômicas, facilitando o planejamento de tratamentos e monitoramento de resposta terapêutica.

Em cardiologia, NPs radiomarcadas permitem a detecção de processos inflamatórios em placas ateroscleróticas vulneráveis, identificando pacientes com maior risco de eventos cardiovasculares (Nahrendorf *et al.*, 2008). A conjugação com peptídeos que se ligam a integrinas ou moléculas de adesão vascular permite a visualização de processos moleculares específicos na aterosclerose, fornecendo *insights* sobre a fisiopatologia da doença e resposta a intervenções terapêuticas.

7.5. Nanopartículas para ultrassom

7.5.1. Mecanismos de melhoria de contraste

O imageamento por ultrassom baseia-se na reflexão de ondas sonoras de alta frequência em interfaces entre tecidos com diferentes impedâncias acústicas (Ferrara *et al.*, 2007). Agentes de contraste para ultrassons tradicionais consistem em microbolhas gasosas estabilizadas por camadas lipídicas ou poliméricas, que oscilam em resposta ao ultrassom, produzindo ecos característicos. NPs para ultrassom expandem este conceito por meio do desenvolvimento de nanobolhas, NPs de perfluorocarbono e sistemas *fase-change* que transitam de líquido para gás sob estímulo de ultrassom.

Nanobolhas com diâmetros entre 100-500 nm oferecem vantagens sobre microbolhas convencionais devido à sua capacidade de extravasar através do *endotélium* vascular permeável de tumores e sítios inflamatórios, permitindo imageamento extravascular (Ferrara *et al.*, 2007). NPs de perfluorocarbono, como perfluorooctilbrometo (PFOB), apresentam alta impedância acústica e podem ser funcionalizadas para direcionamento molecular. Sistemas *fase-change* contêm *emulsions* de perfluorocarbonos líquidos que vaporizam sob ultrassom focalizado de alta intensidade, gerando bolhas localizadas que produzem forte contraste.

7.5.2. Aplicações em imageamento molecular e terapia guiada

A funcionalização de NPs para ultrassom com ligantes específicos permite o imageamento molecular de processos vasculares, incluindo angiogênese tumoral, inflamação e trombose (Ferrara *et al.*, 2007). A conjugação com anticorpos contra marcadores endoteliais como VEGFR2, $\alpha\beta 3$ -integrina ou VCAM-1 possibilita a detecção precoce de alterações patológicas antes que se manifestem como alterações anatômicas.

Uma aplicação particularmente inovadora de NPs para ultrassom é a abertura temporária e não invasiva da barreira hematoencefálica (Negishi *et al.*, 2015). A aplicação de ultrassom focalizado na presença de microbolhas ou nanobolhas causa oscilações que induzem abertura transitória das *tight junctions* endoteliais, permitindo a entrega de terapêuticos ao sistema nervoso central. Esta abordagem tem demonstrado sucesso em modelos pré-clínicos de doenças neurodegenerativas e tumores cerebrais, com vários ensaios clínicos em andamento.

A integração de capacidades teranósticas em NPs para ultrassom permite a liberação controlada de fármacos por meio da aplicação de pulsos de ultrassom que rompem veículos nanométricos ou ativam mecanismos de liberação (Ferrara *et al.*, 2007). Esta estratégia de “*drug delivery*” guiada por imagem possibilita a administração localizada de agentes terapêuticos com precisão espacial e temporal, minimizando efeitos sistêmicos.

7.6. Nanopartículas para imageamento óptico

7.6.1. Pontos quânticos e nanossondas fluorescentes

O imageamento óptico abrange técnicas baseadas na detecção de luz proveniente de processos de fluorescência, bioluminescência ou quimiluminescência (Resch-Genger *et al.*, 2008). Pontos quânticos (QDs) representam uma classe de NPs semicondutoras com propriedades ópticas excepcionais, incluindo alta intensidade de fluorescência, estabilidade fotofísica superior a corantes orgânicos, espectros de emissão estreitos e ajustáveis pelo tamanho, e capacidade de excitação em ampla faixa espectral (Gao *et al.*, 2023). Estas propriedades tornam os QDs particularmente adequados para imageamento multiplexado, onde múltiplos alvos podem ser visualizados simultaneamente usando QDs com diferentes cores de emissão.

A biocompatibilidade de QDs contendo cádmio ou outros metais pesados representa um desafio significativo para aplicações clínicas (Resch-Genger *et al.*, 2008). Estratégias de mitigação incluem o desenvolvimento de QDs isentos de metais pesados (como pontos de carbono ou QDs de CuInS₂), revestimentos com camadas espessas de sílica ou polímeros, e funcionalização com moléculas que facilitam a eliminação biológica. A conjugação com anticorpos, peptídeos ou aptâmeros permite o direcionamento molecular para imageamento específico de biomarcadores tumorais, como HER2, EGFR e PSMA.

Nanopartículas *upconversion* (UCNPs) representam uma classe alternativa de sondas ópticas que convertem fótons de menor energia (geralmente no infravermelho próximo) em fótons de maior energia (visível ou UV) através de processos *anti-Stokes* (Pallares *et al.*, 2022). Esta propriedade única permite imageamento com autofluorescência de tecido mínima e maior profundidade de penetração, superando limitações fundamentais da

fluorescência convencional. UCNPs baseadas em matrizes de NaYF₄ dopadas com íons lantanídeos (Yb³⁺/Er³⁺ ou Yb³⁺/Tm³⁺) têm demonstrado aplicações promissoras em imageamento de tumores profundos e imageamento intraoperatório.

7.6.2. Aplicações em imageamento pré-clínico e cirurgia guiada

Em pesquisa pré-clínica, NPs ópticas permitem o estudo de processos biológicos em tempo real com resolução celular e subcelular (Resch-Genger *et al.*, 2008). O imageamento de longo prazo com QDs permite rastrear a migração celular, metástase tumoral e resposta a intervenções terapêuticas. A combinação com técnicas de microscopia de super-resolução permite a visualização de estruturas nanoscópicas abaixo do limite de difração da luz.

No contexto clínico, NPs ópticas estão revolucionando a cirurgia oncológica pelo fornecimento de orientação visual em tempo real para a ressecção completa de tumores (Gao *et al.*, 2023). A administração de NPs fluorescentes que se acumulam seletivamente em tecido tumoral permite aos cirurgiões visualizar margens tumorais, identificar lesões satélites e detectar metástases linfonodais que seriam imperceptíveis a olho nu. Ensaio clínicos com NPs fluorescentes para câncer de ovário, próstata e glioblastoma demonstraram aumentos significativos na taxa de ressecção completa e melhorias nos desfechos dos pacientes.

A imagem óptica com NPs também encontra aplicações em endoscopia e colonoscopia, em que a funcionalização com ligantes específicos permite a detecção de lesões pré-malignas e cânceres em estágio inicial (Resch-Genger *et al.*, 2008). A alta sensibilidade da detecção fluorescente possibilita a identificação de focos tumorais minúsculos que escapariam à detecção por métodos convencionais.

7.7. Abordagens multimodais e sistemas teranósticos

7.7.1. Integração de múltiplas modalidades de imagem

A integração de múltiplas modalidades de imagem em uma única plataforma nanoparticulada representa um avanço paradigmático no diagnóstico por imagem (Jain *et al.*, 2010). Sistemas multimodais superam limitações inerentes a modalidades individuais, combinando, por exemplo, a alta sensibilidade do PET com a excelente resolução anatômica da RM, ou as capacidades funcionais da imagem óptica com a profundidade de penetração do ultrassom. NPs que incorporam simultaneamente agentes de contraste para duas ou mais modalidades permitem a correlação precisa de informações moleculares, funcionais e anatômicas em um único exame.

Exemplos notáveis incluem NPs contendo núcleos superparamagnéticos para RM conjugados com radionuclídeos para PET, NPs de ouro para TC funcionalizadas com fluoróforos para imagem óptica, e nanobolhas para ultrassom carregadas com agentes para RM (Phillips *et al.*, 2014). O *design* racional desses sistemas considera compatibilidade entre componentes, farmacocinética harmonizada e manutenção das propriedades de contraste de cada modalidade.

7.7.2. Plataformas teranósticas integradas

A convergência de capacidades diagnósticas e terapêuticas em plataformas teranósticas representa a fronteira atual no desenvolvimento de NPs para imagem médica (Lammers *et al.*, 2010). Estas plataformas permitem não apenas o diagnóstico preciso, mas também o tratamento monitorado e a personalizado de doenças. Sistemas teranósticos típicos integram capacidades de imagem para guiar a administração da terapia, monitorar sua distribuição e avaliar a resposta precocemente.

Exemplos incluem NPs lipídicas carregando simultaneamente agentes quimioterápicos e contrastes para RM, permitindo a visualização da distribuição do fármaco e ajuste da dose em tempo real (Mura; Couvreur, 2012). NPs que combinam terapia fototérmica com imageamento óptico permitem a visualização do tecido-alvo antes da aplicação do laser e o monitoramento do efeito térmico durante o tratamento. Sistemas ativáveis por estímulos específicos do microambiente tumoral liberam seu carregamento terapêutico apenas quando ativados, enquanto simultaneamente produzem mudanças detectáveis no sinal de imagem.

A personalização do tratamento baseada em imagens teranósticas representa uma transformação fundamental na prática médica, permitindo ajustes dinâmicos da terapia com base na farmacocinética individual e resposta precoce (Jain *et al.*, 2010). Esta abordagem promete maximizar a eficácia terapêutica enquanto minimiza efeitos adversos, particularmente em oncologia, em que a heterogeneidade tumoral e interindividual representa um desafio significativo para terapias padronizadas.

Quadro 18. Nanopartículas para diagnóstico por imagem: aplicações por modalidade

Modalidade de imagem	Tipo de NP/ nome	Mecanismo de contraste	Aplicações principais	Vantagens
Ressonância Magnética (RM)	SPIONs (óxidos de ferro superparamagnético)	Encurtamento T2, criação de gradientes de campo magnético	Deteção de metástases hepáticas, caracterização de placas ateroscleróticas, imagem neuroinflamatória	Alta relaxividade (R2), detecção em baixas concentrações, integração com hipertermia
PET/TC	NPs de ouro radiomarcadas (^{64}Cu , ^{89}Zr)	Atenuação de raios-X (TC), emissão de pósitrons (PET)	Oncologia molecular (PSMA, HER2), cardiovascular (placas vulneráveis)	Alta atenuação de raios-X, quantificação precisa, correlação anatômica-funcional
Ultrassom	Nanobolhas, NPs de perfluorocarbono	Oscilação acústica, impedância acústica diferencial	Imageamento molecular vascular, abertura da BHE, liberação controlada de fármacos	Imageamento extravascular, aplicações teranósticas, não invasivo

Quadro 18. Nanopartículas para diagnóstico por imagem: aplicações por modalidade

Modalidade de imagem	Tipo de NP/ nome	Mecanismo de contraste	Aplicações principais	Vantagens
Imageamento óptico	Pontos quânticos, UCNPs	Fluorescência, <i>upconversion</i> (NIR→visível)	Cirurgia guiada, imageamento intraoperatório, endoscopia, estudos pré-clínicos	Alta sensibilidade, multiplexação, profundidade de penetração (UCNPs)

7.8. Desafios translacionais e perspectivas futuras

A tradução clínica de NPs para diagnóstico por imagem enfrenta desafios significativos que devem ser abordados para sua adoção generalizada (Lammers *et al.*, 2010). A escalabilidade de síntese com controle preciso e reprodutível de parâmetros físico-químicos críticos (tamanho, forma, composição, funcionalização) representa uma barreira importante para a produção em escala clínica. A caracterização abrangente e padronização de lotes são essenciais para garantir consistência e conformidade regulatória.

A compreensão completa da farmacocinética, biodistribuição, metabolismo e eliminação de NPs é crucial para prever seu comportamento *in vivo* e estabelecer perfis de segurança (Fadeel *et al.*, 2018). Estudos toxicológicos de longo prazo são particularmente relevantes para NPs contendo materiais inorgânicos persistentes, em que o potencial de acúmulo crônico e efeitos tardios deve ser cuidadosamente avaliado.

A regulação de NPs como agentes de contraste apresenta desafios únicos devido à sua complexidade e multifuncionalidade (Lammers *et al.*, 2010). Agências regulatórias estão desenvolvendo *frameworks* específicos para a avaliação de nanomedicamentos, considerando aspectos como caracterização físico-química, estudos de toxicologia abrangentes e especificações de controle de qualidade.

Apesar destes desafios, o futuro das NPs em diagnóstico por imagem é extremamente promissor (Hsu *et al.*, 2020). Avanços em inteligência artificial para análise de imagens, desenvolvimento de novos materiais com propriedades de contraste superiores, e a convergência com outras tecnologias, como biologia sintética e microfluídica, estão expandindo rapidamente as possibilidades de imageamento molecular preciso e personalizado. A integração de capacidades de diagnóstico *in vitro* e *in vivo* por meio de plataformas multiplexadas permitirá uma visão abrangente da doença, facilitando a Medicina verdadeiramente personalizada.

Em conclusão, as NPs para diagnóstico por imagem representam ferramentas transformadoras que estão redefinindo os paradigmas do diagnóstico médico. Sua capacidade de fornecer informações moleculares precisas, integradas com capacidades terapêuticas em plataformas teranósticas, posiciona estas nanotecnologias na vanguarda da próxima geração de tecnologias médicas. À medida que os desafios de tradução clínica forem sendo superados, estas abordagens prometem revolucionar a detecção, caracterização e tratamento de doenças, inaugurando uma nova era na medicina de precisão.

CAPÍTULO 08

Biossensores e marcadores baseados em nanopartículas: diagnóstico de precisão e aplicações clínicas

8. Biossensores e marcadores baseados em nanopartículas: diagnóstico de precisão e aplicações clínicas

8.1. Introdução

Os biossensores baseados em nanopartículas (NPs) representam uma revolução tecnológica no diagnóstico médico, oferecendo capacidades analíticas sem precedentes para a detecção precoce, monitoramento e gestão de doenças (Aftab *et al.*, 2023). Estes sistemas inteligentes combinam a sensibilidade excepcional das NPs com a especificidade molecular de biorreceptores, permitindo a detecção de biomarcadores em concentrações anteriormente inacessíveis (Justino *et al.*, 2017). A convergência da Nanotecnologia com a Biossensoria tem catalisado o desenvolvimento de plataformas de diagnóstico *point-of-care* (POC), sistemas de monitoramento contínuo e dispositivos *wearable*, que estão transformando a prática médica (Iqbal *et al.*, 2022). Este capítulo fornece uma análise abrangente dos princípios fundamentais, dos mecanismos de transdução, das estratégias de amplificação de sinal e das aplicações clínicas de biossensores baseados em NPs, com ênfase especial em sua integração com tecnologias digitais emergentes e implementação em cenários clínicos reais.

8.2. Princípios fundamentais e classificação de biossensores baseados em NPs

8.2.1. Arquitetura e componentes fundamentais

Os biossensores baseados em NPs seguem uma arquitetura modular consistindo em três componentes principais: um elemento de reconhecimento biológico (biorreceptor), uma nanopartícula como elemento transdutor, e um sistema de leitura e processamento de sinal (Aftab *et al.*, 2023). Os biorreceptores, que incluem anticorpos, aptâmeros, enzimas, ácidos nucleicos e receptores celulares, conferem especificidade molecular ao sistema através do reconhecimento seletivo do analito-alvo (Justino *et al.*, 2017). As NPs, por sua vez, atuam como elementos transdutores que convertem o evento de reconhecimento molecular em um sinal físico ou químico detectável, frequentemente com amplificação significativa devido às suas propriedades únicas em nanoescala (Iqbal *et al.*, 2022).

A alta razão superfície-volume das NPs permite a imobilização de alta densidade de biorreceptores, aumentando a probabilidade de interação com o analito e melhorando a sensibilidade do biossensor (Sanvicens *et al.*, 2009). Além disso, a funcionalização superficial seletiva permite a criação de interfaces personalizadas que minimizam adsorção não específica e otimizam a orientação dos biorreceptores para máxima acessibilidade ao analito (Soler *et al.*, 2019). A versatilidade de *design* das NPs permite seu ajuste para diferentes mecanismos de transdução, incluindo óptica, eletroquímica, magnética e piezoelectricidade, adaptando-se a diversas aplicações e ambientes de detecção.

8.2.2. Classificação por mecanismo de transdução

Os biossensores baseados em NPs podem ser classificados com base em seu mecanismo de transdução primário (Justino *et al.*, 2017). Biossensores ópticos exploram as propriedades ópticas das NPs, como fluorescência, absorção, espalhamento ou ressonância plasmônica de superfície, para detectar interações biomoleculares (Mayer; Hafner, 2011). Biossensores eletroquímicos utilizam NPs para amplificar sinais eletroquímicos por meio do aumento da área superficial, da melhoria da transferência de elétrons ou da catálise de reações redox (Aftab *et al.*, 2023). Biossensores magnéticos empregam NPs magnéticas para detectar interações biomoleculares por meio de mudanças em propriedades magnéticas, com a vantagem de baixa interferência de fundo em amostras biológicas (Danielli *et al.*, 2010). Biossensores piezoelétricos utilizam NPs para aumentar a sensibilidade à massa em dispositivos baseados em cristais de quartzo ou microbalanças.

Cada modalidade de transdução oferece vantagens específicas para diferentes aplicações clínicas (Iqbal *et al.*, 2022). Biossensores ópticos permitem detecção multiplexada e imageamento espacial, enquanto biossensores eletroquímicos oferecem alta sensibilidade e potencial para miniaturização. Biossensores magnéticos são particularmente adequados para amostras complexas devido à sua imunidade a interferentes ópticos ou eletroquímicos, e biossensores piezoelétricos permitem detecção sem marcadores em tempo real.

8.3. Biossensores ópticos baseados em NPs

Quadro 19. Biossensores baseados em nanopartículas: tecnologias e aplicações clínicas

Tipo de biossensor	Mecanismo de detecção	Sensibilidade	Aplicações principais	Vantagens
Ópticos – LSPR	Ressonância plasmônica em NPs metálicas, deslocamento de pico por ligação molecular	Picomolar a femtomolar	Detecção de biomarcadores, patógenos, pequenas moléculas	Alta sensibilidade, detecção em tempo real, sem marcadores
Ópticos – SERS	Amplificação Raman em superfícies metálicas, “hot spots”	Detecção de moléculas únicas	Biomarcadores tumorais, toxinas, multiplexação	Sensibilidade extrema, multiplexação, fingerprint molecular
Ópticos - Pontos quânticos	Fluorescência, FRET, mudanças conformacionais	Alta sensibilidade com fotoestabilidade	Ensaio intracelulares, imageamento, arrays multiplexados	Brilho intenso, fotoestabilidade, múltiplas cores

8.3.1. Ressonância Plasmônica de Superfície Localizada (LSPR)

As NPs metálicas, particularmente de ouro e prata, exibem Ressonância Plasmônica de Superfície Localizada (LSPR) – uma oscilação coletiva de elétrons de condução que resulta em forte absorção e espalhamento de luz em comprimentos de onda específicos (Mayer; Hafner, 2011). A posição e intensidade do pico de LSPR são extremamente sensíveis ao diâmetro, à forma, à composição e ao ambiente dielétrico local das NPs, tornando-as transdutores ideais para detecção de interações biomoleculares (Soler *et al.*, 2019). Quando biomoléculas se ligam à superfície de NPs funcionalizadas, a mudança no índice de refração local resulta em deslocamento detectável no pico de LSPR, permitindo a detecção quantitativa do analito.

A sensibilidade excepcional da LSPR permite a detecção de biomarcadores em concentrações na faixa de picomolar a femtomolar, superando significativamente os métodos convencionais como ELISA (Mayer; Hafner, 2011). A funcionalização de NPs com anticorpos, aptâmeros ou DNA permite o desenvolvimento de biossensores específicos para uma ampla gama de analitos, desde pequenas moléculas até proteínas e ácidos nucleicos (Soler *et al.*, 2019). Avanços recentes incluem o desenvolvimento de NPs com morfologias anisotrópicas (nanobastões, nanotriângulos, nanocubos) que exibem LSPR mais sensível, estruturas *core-shell* com propriedades LSPR ajustáveis, e arranjos de NPs que exibem acoplamento plasmônico para amplificação adicional de sinal.

8.3.2. Espalhamento Raman Amplificado por Superfície (SERS)

O Espalhamento RAMAN Amplificado por Superfície (SERS) representa uma das técnicas analíticas mais sensíveis disponíveis, capaz de detectar moléculas únicas sob condições otimizadas (Soler *et al.*, 2019). O efeito SERS ocorre quando moléculas são adsorvidas em superfícies metálicas rugosas ou NPs, experimentando um aumento dramático no sinal Raman devido ao aprisionamento do campo eletromagnético em nanoestruturas metálicas e à formação de complexos de transferência de carga (Mayer; Hafner, 2011). NPs de ouro e prata, particularmente aquelas com morfologias irregulares ou aglomerados controlados, produzem os efeitos SERS mais intensos.

Biossensores SERS tipicamente empregam duas estratégias principais: detecção direta, em que o analito nativo produz um espectro Raman característico, e detecção indireta usando *reporter molecules* (Soler *et al.*, 2019). Na abordagem indireta, NPs são funcionalizadas com moléculas *reporter* que produzem sinais Raman intensos e específicos, e com biorreceptores para captura do analito. A interação com o analito modula o sinal SERS por meio de mecanismos como agregação induzida, mudança no ambiente local ou deslocamento competitivo.

Aplicações clínicas de biossensores SERS incluem a detecção de biomarcadores tumorais, patógenos, toxinas e metabólitos em amostras complexas como sangue, urina e saliva (Mayer; Hafner, 2011). A capacidade de multiplexação do SERS – em que diferentes *reporters* produzem espectros distintos – permite a detecção simultânea de múltiplos analitos em uma única amostra, uma vantagem crítica para painéis diagnósticos abrangentes. Sistemas SERS portáteis integrados com microfluídica estão permitindo a

tradução desta tecnologia poderosa para aplicações *point-of-care*.

8.3.3. Biossensores fluorescentes e com pontos quânticos

Pontos quânticos (QDs) revolucionaram a biossensoria fluorescente devido às suas propriedades ópticas superiores em comparação com corantes orgânicos tradicionais (Michalet *et al.*, 2005). Sua alta intensidade de fluorescência, estabilidade fotofísica, espectros de emissão estreitos e capacidade de excitação em ampla faixa espectral tornam-nos probes ideais para detecção sensível e multiplexada (Resch-Genger *et al.*, 2008). A funcionalização de QDs com biorreceptores permite o desenvolvimento de biossensores para detecção de ácidos nucleicos por meio de ensaios de hibridização, detecção de proteínas por meio de ensaios de transferência de energia de ressonância fluorescente (FRET), e detecção de íons ou pequenas moléculas por meio de mudanças conformacionais induzidas.

Ensaio FRET baseado em QDs explora a eficiente transferência de energia entre QDs como doadores e aceitadores apropriados (Michalet *et al.*, 2005). A proximidade entre doador e aceitador induzida pela ligação do analito resulta em *quenching* da fluorescência do QD ou de-*squenching*, permitindo detecção quantitativa. A alta eficiência de FRET dos QDs, combinada com sua fotoestabilidade, permite ensaios sensíveis e robustos adequados para monitoramento de longo prazo.

Aplicações avançadas incluem biossensores intracelulares para monitoramento de íons, metabólitos e atividade enzimática em tempo real, *arrays* multiplexados para perfis de expressão gênica e proteica, e sistemas integrados com microfluídica para análise de alto rendimento (Resch-Genger *et al.*, 2008). O desenvolvimento de QDs isentos de metais pesados (pontos de carbono, QDs de CuInS₂) está abordando preocupações de biocompatibilidade e facilitando a tradução clínica.

8.4. Biossensores eletroquímicos baseados em NPs

8.4.1. Mecanismos de amplificação eletroquímica

As NPs oferecem múltiplas vantagens para biossensores eletroquímicos, incluindo alta área superficial para imobilização de biorreceptores, propriedades catalíticas intrínsecas, e capacidade de facilitar a transferência de elétrons (Justino *et al.*, 2017). NPs metálicas (ouro, platina, paládio) catalisam reações redox de espécies como peróxido de hidrogênio, amplificando sinais amperométricos e potenciométricos (Aftab *et al.*, 2023). NPs de óxidos metálicos (óxidos de manganês, cobalto, níquel) exibem propriedades redox intrínsecas que podem ser exploradas para detecção eletroquímica. Nanotubos de carbono e grafeno oferecem condutividade elétrica excepcional e propriedades eletrocatalíticas, enquanto NPs magnéticas permitem separação e concentração de analitos antes da detecção.

Estratégias de amplificação comuns incluem o uso de NPs como carreadores para múltiplas moléculas sinalizadoras (como enzimas ou redox *reporters*), catalisadores para reações de deposição metálica que amplificam o sinal, e componentes de redes condutoras tridimensionais que aumentam a área eletroativa (Justino *et al.*, 2017). A funcionalização de eletrodos com NPs organizadas em *monolayers* ou estruturas

tridimensionais controladas maximiza a densidade de sítios ativos enquanto facilita o acesso do analito.

8.4.2. Aplicações em diagnóstico *point-of-care*

Biossensores eletroquímicos baseados em NPs estão na vanguarda do desenvolvimento de dispositivos *point-of-care* para diagnóstico rápido e acessível (Iqbal *et al.*, 2022). A miniaturização, o baixo consumo de energia e a compatibilidade com eletrônica de baixo custo tornam esta modalidade ideal para aplicações descentralizadas. Exemplos notáveis incluem sensores de glicose baseados em NPs para monitoramento de diabetes, biossensores para detecção de patógenos em ambientes com recursos limitados, e sistemas para triagem de doenças cardiovasculares por meio de biomarcadores como troponina e BNP.

A integração com tecnologias móveis (smartphones, tablets) permite o processamento de dados remoto, telemedicina e integração com registros de saúde eletrônicos (Iqbal *et al.*, 2022). Biossensores *wearable* baseados em NPs eletroquímicas estão emergindo para monitoramento contínuo de metabólitos, eletrólitos e biomarcadores em fluidos intersticiais ou suor, fornecendo informações em tempo real sobre o estado fisiológico.

Avanços recentes incluem o desenvolvimento de biossensores autônomos com capacidade de calibração automática, sistemas multiplexados para painéis diagnósticos abrangentes, e plataformas que integram preparação de amostra e detecção em dispositivos microfluídicos integrados (Aftab *et al.*, 2023). A combinação de diferentes tipos de NPs (metálicas, magnéticas, de carbono) em um único biossensor permite a integração de separação, concentração e detecção, simplificando a análise de amostras complexas.

8.5. Biossensores magnéticos e outras modalidades

8.5.1. Sensoriamento por Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

NPs magnéticas, particularmente superparamagnéticas, modificam os tempos de relaxação T2 de prótons de água em sua proximidade, um efeito que pode ser explorado para detecção altamente sensível de interações biomoleculares (Danielli *et al.*, 2010). Na abordagem de "*magnetic relaxation switching*", a agregação ou desagregação de NPs magnéticas induzida pela ligação do analito resulta em mudanças detectáveis no sinal de RMN. Esta modalidade oferece a vantagem única de detecção em amostras opacas e turvas sem necessidade de etapas de lavagem, simplificando significativamente os protocolos analíticos.

Biossensores de RMN baseados em NPs demonstraram sensibilidade excepcional para detecção de patógenos, ácidos nucleicos e proteínas, com limites de detecção na faixa de femtomolar (Danielli *et al.*, 2010). A capacidade de detectar múltiplos analitos simultaneamente por meio de diferentes tempos de relaxação está sendo explorada para diagnósticos multiplexados. Sistemas de RMN portáteis de baixo campo estão tornando esta tecnologia acessível para aplicações *point-of-care*.

8.5.2. Biossensores com nanofotônica avançada

Estruturas nanofotônicas, como nanocolunas, anéis ressonantes e guias de onda, estão abrindo novas fronteiras na biossensoria de ultrassensibilidade (Shui *et al.*, 2018). Estas estruturas confinam a luz em volumes extremamente pequenos, resultando em intensificação do campo eletromagnético e sensibilidade aumentada a mudanças no ambiente de refração. A funcionalização com NPs melhora ainda mais a sensibilidade por meio de efeitos plasmônicos e fornece plataformas versáteis para imobilização de biorreceptores.

Biossensores baseados em nanocolunas demonstraram capacidade de detectar biomarcadores de doenças neurodegenerativas como Alzheimer em concentrações clinicamente relevantes (Shui *et al.*, 2018). Anéis ressonantes integrados em chips permitem detecção multiplexada de dezenas de analitos simultaneamente com alta sensibilidade. Guias de onda nanofotônicos funcionalizados com NPs oferecem caminhos de detecção longos em *footprints* pequenos, maximizando a interação luz-amostra.

8.6. Estratégias de amplificação de sinal avançadas

8.6.1. Amplificação óptica plasmônica

A amplificação óptica baseada em fenômenos plasmônicos representa uma das estratégias mais poderosas para melhorar a sensibilidade de biossensores (Mayer; Hafner, 2011). NPs metálicas com morfologias complexas (*nanostars*, *nanocubes*, *nanorods*) exibem “*hot spots*” – regiões de intensificação de campo extremamente alta – que podem amplificar sinais ópticos em várias ordens de magnitude. O controle preciso do espaçamento interpartícula permite a criação de *hot spots* consistentes para detecção reprodutível.

Estratégias avançadas incluem a criação de estruturas *core-satellite*, em que uma NP central é cercada por múltiplas NPs menores, maximizando o número de *hot spots* (Soler *et al.*, 2019). NPs com cascas dielétricas espaçadoras permitem ajuste fino da distância para otimização do acoplamento plasmônico. A integração de NPs com estruturas fotônicas (como cristais fotônicos ou plasmônicos) cria cavidades ressonantes que aprisionam a luz e aumentam ainda mais a sensibilidade.

8.6.2. Amplificação eletroquímica com nanocatalisadores

Nanocatalisadores baseados em NPs oferecem oportunidades únicas para amplificação de sinais eletroquímicos por meio de catálise de reações redox (Aftab *et al.*, 2023). NPs de ouro e platina catalisam a redução de peróxido de hidrogênio e a oxidação de hidroquinona, reações comumente usadas em ensaios enzimáticos. NPs de óxidos metálicos (MnO₂, CeO₂, Co₃O₄) exibem atividade catalítica intrínseca, que pode ser explorada para detecção direta sem necessidade de enzimas.

Estratégias de amplificação por deposição metálica utilizam NPs como núcleos para a deposição catalítica de metais como prata ou ouro, resultando em amplificação de sinal exponencial (Justino *et al.*, 2017). A catálise de reações de precipitação que depositam produtos insolúveis nos eletrodos oferece outra abordagem para amplificação significativa.

A combinação de diferentes nanocatalisadores em sistemas multicomponentes permite reações em cascata que amplificam ainda mais o sinal.

8.7. Aplicações clínicas e implementação

Quadro 20. Aplicações clínicas por área			
Área clínica	Aplicações específicas	Biomarcadores/alvos	Impacto
Oncologia	Deteção precoce, CTCs, ctDNA, exossomos	EGFR, KRAS, BRAF, HER2, PSMA	Diagnóstico precoce, terapia personalizada, monitoramento
Doenças infecciosas	Testes rápidos, detecção direta de patógenos	Antígenos virais, ácidos nucleicos, fatores virulência	Triagem em massa, diagnóstico rápido, controle de surtos
Doenças crônicas	Monitoramento contínuo, wearables	Glicose, lactato, colesterol, marcadores inflamatórios	Manejo personalizado, intervenção precoce, adesão ao tratamento
Neurodegenerativas	Deteção precoce, monitoramento progressão	Biomarcadores específicos (ex.: Alzheimer)	Diagnóstico precoce, acompanhamento terapêutico

8.7.1. Diagnóstico oncológico precoce

Biossensores baseados em NPs estão revolucionando o diagnóstico oncológico por meio da detecção ultrasensível de biomarcadores tumorais (Aftab *et al.*, 2023). A detecção de células tumorais circulantes (CTCs), DNA tumoral circulante (ctDNA) e exossomos tumorais em amostras de sangue permite o diagnóstico precoce, a avaliação de prognóstico e o monitoramento de resposta terapêutica com invasividade mínima. A alta sensibilidade dos biossensores baseados em NPs permite detectar estas espécies raras em concentrações extremamente baixas, anteriormente indetectáveis.

Plataformas multiplexadas permitem a análise de painéis de biomarcadores, fornecendo assinaturas moleculares abrangentes para classificação de subtipos tumorais e seleção de terapia personalizada (Iqbal *et al.*, 2022). A integração com microfluídica e automação permite o processamento de alto rendimento de amostras, facilitando a implementação em ambientes clínicos. Biossensores para detecção de mutações específicas em genes como EGFR, KRAS e BRAF permitem a identificação de pacientes elegíveis para terapias direcionadas.

8.7.2. Diagnóstico de doenças infecciosas

A detecção rápida e precisa de patógenos é crucial para o controle de doenças infecciosas e a administração oportuna de terapia (Justino *et al.*, 2017). Biossensores baseados em NPs permitem a detecção direta de patógenos (bactérias, vírus, fungos) sem necessidade de cultivo, reduzindo significativamente o tempo de diagnóstico. A detecção de antígenos específicos, ácidos nucleicos ou fatores de virulência fornece identificação precisa ao nível de espécie ou mesmo de cepa.

Durante a pandemia de Covid-19, biossensores baseados em NPs desempenharam um papel crítico no desenvolvimento de testes rápidos para detecção de antígenos virais e anticorpos (Aftab *et al.*, 2023). A alta sensibilidade permitiu a detecção precoce de infecções, enquanto a rapidez forneceu resultados em minutos, facilitando a triagem em grande escala. A capacidade de multiplexação está sendo explorada para a detecção simultânea de múltiplos patógenos respiratórios com sintomas sobrepostos.

8.7.3. Monitoramento de doenças crônicas

O monitoramento contínuo de biomarcadores é essencial para o manejo de doenças crônicas como diabetes, doenças cardiovasculares e distúrbios neurodegenerativos (Iqbal *et al.*, 2022). Biossensores *wearable* baseados em NPs permitem a monitorização não invasiva ou minimamente invasiva de metabólitos, eletrólitos e biomarcadores de estresse fisiológico. A integração com tecnologias sem fio permite a transmissão de dados em tempo real para profissionais de saúde e pacientes, facilitando intervenções precoces.

Biossensores implantáveis para monitoramento contínuo de glicose representam um sucesso notável nesta área, com várias gerações de dispositivos incorporando NPs para melhorar sensibilidade, estabilidade e biocompatibilidade (Aftab *et al.*, 2023). Desenvolvimentos similares estão em andamento para monitoramento de lactato, colesterol, marcadores de inflamação e neurotransmissores. A miniaturização e o baixo consumo de energia estão permitindo o desenvolvimento de dispositivos totalmente implantáveis para monitoramento de longo prazo.

8.8. Tendências futuras e desafios

8.8.1. Integração com Inteligência Artificial e Internet das Coisas

A integração de biossensores baseados em NPs com Inteligência Artificial (IA) e Internet das Coisas (IoT) está criando sistemas de diagnóstico inteligentes com capacidades avançadas (Iqbal *et al.*, 2022). Algoritmos de IA podem analisar padrões complexos em dados de múltiplos sensores, identificar assinaturas de doenças sutis e prever trajetórias de doença. O aprendizado de máquina permite a calibração automática, compensação de deriva e reconhecimento de interferentes, melhorando a precisão e confiabilidade.

A conectividade IoT permite a agregação de dados de múltiplos pacientes e locais, facilitando medicina de precisão baseada em população e detecção precoce de surtos (Aftab *et al.*, 2023). A análise de grandes volumes de dados de sensores pode identificar correlações anteriormente não reconhecidas entre biomarcadores e resultados de saúde, gerando novas hipóteses para investigação médica.

8.8.2. Biossensores implantáveis e degradáveis

O desenvolvimento de biossensores implantáveis e biodegradáveis baseados em NPs representa uma fronteira emergente com potencial para monitoramento de longo prazo sem necessidade de remoção cirúrgica (Iqbal *et al.*, 2022). NPs de materiais biodegradáveis (polímeros, sílica mesoporosa, alguns metais) podem fornecer funcionalidade de *sensing* enquanto se degradam de forma controlada no corpo. A integração com materiais flexíveis e elásticos permite o desenvolvimento de sensores conformáveis que se integram perfeitamente com tecidos.

Aplicações incluem monitoramento pós-operatório de parâmetros de cicatrização, avaliação de eficácia de terapias implantáveis e monitoramento de doenças crônicas (Aftab *et al.*, 2023). O fornecimento de energia por meio de nanogeradores baseados no movimento corporal ou em diferenças bioquímicas elimina a necessidade de baterias, permitindo operação autônoma de longo prazo.

Quadro 21. Tecnologias emergentes e amplificação

Tecnologia	Mecanismo	Aplicações	Vantagens
Amplificação plasmônica	"Hot spots" em NPs com morfologias complexas	Sensores ultrassensíveis	Amplificação de sinal exponencial, detecção de baixas concentrações
Nanocatalisadores	Catálise de reações redox, deposição metálica	Amplificação eletroquímica	Sensibilidade aumentada, detecção direta sem enzimas
Sistemas core-satellite	Múltiplas NPs ao redor de uma estrutura central para maximizar hot spots	Sensores LSPR/SERS	Maximização de sinal, reprodutibilidade
Estruturas híbridas	Combinação de diferentes NPs/ materiais	Sensores multimodais	Sinergia de propriedades, funcionalidades integradas

8.8.3. Desafios de tradução clínica e regulatórios

Apesar do progresso significativo, vários desafios permanecem na tradução de biossensores baseados em NPs para aplicações clínicas rotineiras (Justino *et al.*, 2017). A reprodutibilidade na fabricação de NPs com propriedades consistentes é crucial para a confiabilidade analítica. A estabilidade de longo prazo de biossensores, particularmente em condições de armazenamento não ideal, deve ser garantida para aplicações em ambientes com recursos limitados.

Questões regulatórias relacionadas à segurança de NPs em aplicações de diagnóstico *in vivo* requerem avaliação cuidadosa (Iqbal *et al.*, 2022). A validação clínica abrangente em coortes diversificadas é essencial para estabelecer valores de corte clinicamente relevantes e demonstrar utilidade clínica. A integração com sistemas de saúde existentes e fluxos de trabalho clínicos representa outro desafio significativo que requer colaboração multidisciplinar.

Em conclusão, os biossensores baseados em NPs representam uma tecnologia transformadora com potencial para revolucionar o diagnóstico médico. Sua sensibilidade excepcional, versatilidade e compatibilidade com plataformas *point-of-care* e *wearable* estão permitindo a detecção precoce de doenças, o monitoramento personalizado e a medicina de precisão. À medida que os desafios de tradução clínica forem sendo abordados, estas tecnologias prometem impactar significativamente os cuidados de saúde, melhorando resultados e reduzindo custos.

Quadro 22. Tendências futuras		
Tendência	Descrição	Impacto potencial
IA + IoT	Análise de padrões complexos, conectividade, predição	Diagnóstico inteligente, medicina preditiva, telemedicina
Biossensores implantáveis	Sensores biodegradáveis, conformáveis, autônomos	Monitoramento contínuo de longo prazo, sem remoção cirúrgica
Nanogeradores	Energia a partir do corpo (movimento, diferenças bioquímicas)	Dispositivos totalmente autônomos, operação prolongada
Multiplexação avançada	Deteção simultânea de múltiplos biomarcadores	Diagnóstico abrangente, assinaturas moleculares

CAPÍTULO 09

*Sistemas de liberação controlada e direcionada
de fármacos baseados em nanopartículas*

9. Sistemas de liberação controlada e direcionada de fármacos baseados em nanopartículas

9.1. Introdução

Os sistemas de liberação controlada e direcionada baseados em nanopartículas (NPs) representam um dos avanços mais transformadores na farmacologia moderna, oferecendo soluções elegantes para limitações fundamentais das formulações farmacêuticas convencionais (Peer *et al.*, 2007). Estes sistemas nanotecnológicos permitem o transporte preciso de agentes terapêuticos para sítios patológicos específicos, maximizando a eficácia terapêutica enquanto minimizam efeitos adversos sistêmicos (Danhier *et al.*, 2012). A capacidade de controlar temporal e espacialmente a liberação de fármacos abre novas fronteiras no tratamento de doenças complexas como câncer, distúrbios neurodegenerativos e condições inflamatórias crônicas (Blanco *et al.*, 2015). Este capítulo apresenta uma análise abrangente dos princípios fundamentais, dos mecanismos de direcionamento, das estratégias de liberação controlada e das aplicações terapêuticas de sistemas baseados em NPs, com ênfase especial em abordagens translacionais e implementação clínica.

9.2. Princípios fundamentais e vantagens dos sistemas nanotecnológicos

Quadro 23. Sistemas de liberação controlada e direcionada com nanopartículas			
Componente do sistema	Estratégias/abordagens	Mecanismos/exemplos	Aplicações/vantagens
Mecanismos de direcionamento	Passivo (EPR)	Extravasamento em vasos tumorais + retenção	Tumores sólidos, sítios inflamatórios
	Ativo (ligantes)	Anticorpos (HER2, EGFR), peptídeos (RGD, NGR), aptâmeros	Especificidade molecular, internalização celular
Sistemas de liberação	Sustentada	Degradação de polímeros (PLGA), difusão controlada	Redução frequência administração, concentrações estáveis



Quadro 23. Sistemas de liberação controlada e direcionada com nanopartículas

Componente do sistema	Estratégias/abordagens	Mecanismos/exemplos	Aplicações/vantagens
Mecanismos de direcionamento	Passivo (EPR)	Extravasamento em vasos tumorais + retenção	Tumores sólidos, sítios inflamatórios
	Ativo (ligantes)	Anticorpos (HER2, EGFR), peptídeos (RGD, NGR), aptâmeros	Especificidade molecular, internalização celular
Sistemas de liberação	Sustentada	Degradação de polímeros (PLGA), difusão controlada	Redução frequência administração, concentrações estáveis
Sistemas de liberação	Responsiva interna	pH (tumoral/endossomal), enzimas (proteases), redox (GSH)	Liberação seletiva no microambiente patológico
	Ativada externa	Hipertermia magnética, luz (NIR), ultrassom, campos	Controle espacial e temporal preciso
Superação de barreiras	Barreira hematoencefálica	Ligantes de receptores (transferrina), ultrassom + microbolhas	Doenças neurodegenerativas, tumores cerebrais
	Barreiras epiteliais/mucosa	Mucoadesivos, PEG, agentes permeabilizantes	Administração oral, pulmonar, tópica
	Matriz extracelular tumoral	NPs com mudança de tamanho, modulação da MEC	Penetração uniforme em tumores
Evasão imunológica	Camuflagem	PEGilação, polímeros alternativos, membranas celulares	Prolongamento circulação, redução <i>clearance</i>
	Superação resposta adaptativa	Variação de polímeros, ligantes humanizados	Administrações repetidas

9.2.1. Superação das limitações dos fármacos convencionais

Os fármacos convencionais frequentemente exibem farmacocinética subótima caracterizada por distribuição não específica, meia-vida plasmática curta e janela terapêutica estreita (Danhier *et al.*, 2012). Estas limitações resultam em eficácia reduzida, necessidade de administrações frequentes e significativa toxicidade sistêmica. Sistemas baseados em NPs abordam estas deficiências por meio de múltiplos mecanismos: proteção do fármaco contra degradação prematura, prolongamento do tempo de circulação, acumulação preferencial em tecidos-alvo e liberação controlada no sítio de ação (Peer *et al.*, 2007).

A alta razão superfície-volume das NPs permite elevadas capacidades de carga de fármacos, enquanto a funcionalização superficial versátil facilita a incorporação de ligantes de direcionamento e modificações para prolongar a circulação (Blanco *et al.*, 2015). O tamanho nanométrico (tipicamente 10-200 nm) permite acesso a compartimentos biológicos inacessíveis a sistemas macromoleculares, enquanto ainda é suficientemente grande para evitar eliminação renal rápida (Longmire *et al.*, 2008). A composição modular permite o *design* racional de sistemas multifuncionais que integram diagnóstico, terapia e monitoramento de resposta em plataformas únicas.

9.2.2. Mecanismos de acumulação em tecidos-alvo

A acumulação preferencial de NPs em tecidos patológicos ocorre por meio de mecanismos passivos e ativos (Danhier *et al.*, 2012). O efeito de Permeabilidade e Retenção Aumentada (EPR) representa o principal mecanismo passivo para acumulação em tumores sólidos e sítios inflamatórios (Maeda *et al.*, 2013). A vasculatura desorganizada e hiperpermeável característica destes tecidos, combinada com drenagem linfática deficiente, permite o extravasamento e a retenção preferencial de NPs. Embora a eficácia do efeito EPR varie entre tipos tumorais e indivíduos, ele continua sendo a base para o desenvolvimento da maioria dos nanomedicamentos anticancerígenos.

O direcionamento ativo envolve a funcionalização de NPs com ligantes específicos (anticorpos, peptídeos, aptâmeros, pequenas moléculas) que reconhecem receptores ou antígenos superexpressos em células-alvo (Bazak *et al.*, 2014). Esta estratégia aumenta significativamente a internalização celular pela endocitose mediada por receptor, permitindo a entrega intracelular de terapêuticos. A seleção adequada do ligante considera afinidade, especificidade, estabilidade biológica e potencial imunogenicidade (Peer *et al.*, 2007).

9.3. Estratégias de direcionamento ativo

9.3.1. Direcionamento baseado em anticorpos e fragmentos

Anticorpos monoclonais e seus fragmentos (Fab, scFv) representam agentes de direcionamento altamente específicos para uma vasta gama de antígenos tumorais (Bazak *et al.*, 2014). A conjugação de NPs com anticorpos contra receptores como HER2 (*trastuzumab*), EGFR (*cetuximab*) ou PSMA permite o direcionamento específico a subtipos

tumorais particulares. Fragmentos de anticorpos oferecem vantagens em termos de penetração tecidual e redução de imunogenicidade, embora com menor afinidade que anticorpos completos.

Desafios associados ao direcionamento baseado em anticorpos incluem custo de produção, estabilidade e potencial para respostas imunológicas (Bazak *et al.*, 2014). Estratégias para mitigar estas limitações incluem a humanização de anticorpos, desenvolvimento de bibliotecas de fragmentos e uso de sistemas de expressão alternativos. A conjugação *site-specific* assegura orientação adequada do anticorpo para máxima acessibilidade ao antígeno.

9.3.2. Peptídeos e aptâmeros como agentes de direcionamento

Peptídeos de direcionamento oferecem vantagens de baixo custo, fácil síntese e modificação, e excelente penetração tecidual (Bazak *et al.*, 2014). Peptídeos RGD direcionam-se a integrinas $\alpha v \beta 3$ superexpressas em células endoteliais angiogênicas e vários tipos tumorais. Peptídeos NGR reconhecem CD13 expresso em vasos tumorais, enquanto peptídeos LHRH direcionam-se a receptores de hormônio luteinizante em células cancerígenas. Peptídeos de Penetração Celular (CPPs) como TAT facilitam a internalização não específica, embora com redução da seletividade.

Aptâmeros – oligonucleotídeos de cadeia única que se ligam a alvos específicos com alta afinidade – emergiram como alternativas promissoras a anticorpos (Bazak *et al.*, 2014). Sua produção por síntese química assegura lote-a-lote consistência, enquanto sua natureza nucleica permite modificações precisas. Aptâmeros contra proteínas como nucleolina, MUC1 e PSMA demonstraram eficácia no direcionamento de NPs a tumores.

9.3.3. Direcionamento baseado em carboidratos e outras estratégias

Carboidratos específicos podem explorar interações lectina-carboidrato para direcionamento a células que superexpressam receptores de lectina (Bazak *et al.*, 2014). Ácido hialurônico direciona-se a CD44, frequentemente superexpresso em células-tronco cancerígenas e vários tipos tumorais. Galactose e manose direcionam-se a receptores asialoglicoproteína e manose, respectivamente, explorados para direcionamento hepático.

Estratégias emergentes incluem o direcionamento baseado em DNA (DNA aptâmeros, oligonucleotídeos com propriedades de ligação), uso de ligantes biomiméticos (peptídeos que mimetizam funções biológicas naturais) e sistemas de direcionamento dual que reconhecem múltiplos alvos simultaneamente para aumentar a especificidade (Bazak *et al.*, 2014). A seleção por *phage display* e evolução *in vitro* permitem a identificação de novos ligantes com propriedades otimizadas.

9.4. Sistemas de liberação controlada e ativável

9.4.1. Liberação sustentada e modulação temporal

Sistemas de liberação sustentada mantêm concentrações terapêuticas de fármacos por períodos prolongados, reduzindo a frequência de administração e melhorando a adesão ao tratamento (Daher *et al.*, 2012). A liberação é tipicamente controlada por difusão do fármaco por meio da matriz da NP, erosão/degradação do material carreador, ou combinação de ambos os mecanismos. Polímeros biodegradáveis como PLGA permitem a liberação sustentada pela degradação hidrolítica controlada, com perfis de liberação ajustáveis pela composição do copolímero, peso molecular e cristalinidade.

A liberação pulsátil ou sequencial de múltiplos fármacos é particularmente valiosa para combinações terapêuticas nas quais a administração em sequência específica é necessária para sinergismo (Daher *et al.*, 2012). Estratégias para liberação sequencial incluem NPs com arquitetura *core-shell*, em que diferentes fármacos são carregados em compartimentos separados com cinéticas de liberação distintas, e sistemas em que um fármaco modula a liberação do outro.

9.4.2. Sistemas responsivos a estímulos internos

Sistemas inteligentes que respondem a estímulos específicos do microambiente patológico permitem liberação seletiva no sítio de ação (Bae; Park, 2011). O pH reduzido em endossomos/lisossomos (pH 5.0-6.5) e microambiente tumoral (pH 6.5-7.0) pode desencadear liberação por meio de mecanismos como protonação de grupos ionizáveis, hidrólise acidocatalítica ou mudanças conformacionais em polímeros pH-sensíveis (poli-histidina, poliacrílicos com grupos carboxílicos).

Enzimas superexpressas em tecidos patológicos (metaloproteinases de matriz, catepsinas, fosfolipases) podem catalisar a liberação por meio de clivagem de ligações específicas incorporadas no carreador (Torchilin, 2014). Peptídeos sensíveis a proteases, ésteres sensíveis a esterases e glicosídeos sensíveis a glicosidases permitem liberação ativada enzimaticamente com alta especificidade.

Gradientes redox, particularmente a diferença nas concentrações de glutatona entre compartimentos intra e extracelular, podem explorar ligações dissulfeto que se clivam seletivamente no ambiente intracelular redutor (Bae; Park, 2011). Sistemas responsivos a espécies reativas de oxigênio (ROS) utilizam grupos sensíveis a oxidação (selênio, telúrio, grupos tiol) para liberação em microambientes inflamatórios ou tumorais com estresse oxidativo elevado.

9.4.3. Sistemas ativados por estímulos externos

Estímulos externos permitem controle espacial e temporal preciso da liberação por meio de aplicação não invasiva no sítio desejado (Andreozzi *et al.*, 2019). Hipertermia magnética utiliza NPs magnéticas (tipicamente SPIONs) que convertem energia de campos magnéticos alternados em calor local, induzindo liberação a partir de carreadores termossensíveis (como polímeros com LCST como PNIPAM) ou por aumento da difusão.

Ativação por luz, particularmente no infravermelho próximo (NIR) com maior penetração

tecidual, utiliza NPs fototérmicas (ouro, grafeno, alguns polímeros conjugados) que convertem energia luminosa em calor para liberação térmica, ou grupos fotolábeis que sofrem clivagem *upon* irradiação (Andreozzi *et al.*, 2019). A terapia fotodinâmica combinada utiliza a geração de espécies reativas de oxigênio sob irradiação para induzir tanto efeito terapêutico quanto liberação do fármaco.

Ultrassom focalizado permite liberação localizada por meio de efeitos térmicos ou mecânicos (cavitação, microcorrentes) que perturbam a integridade das NPs ou aumentam a permeabilidade tecidual (Andreozzi *et al.*, 2019). Campos elétricos ou magnéticos estáticos podem induzir liberação por meio de mudanças conformacionais em materiais eletro ou magnetorresponsivos.

9.5. Superação de barreiras biológicas

9.5.1. Barreira Hematoencefálica (BHE)

A entrega de terapêuticos ao sistema nervoso central representa um dos desafios mais significativos em farmacologia devido à seletividade extrema da BHE (Saraiva *et al.*, 2016). Estratégias baseadas em NPs exploram mecanismos de transporte específicos da BHE, incluindo receptor-mediado (transferrina, insulina, LDL) e transporte mediado por carreador (Saraiva *et al.*, 2016). A funcionalização com ligantes destes receptores (anticorpos antirreceptor de transferrina, peptídeos derivados de apolipoproteínas) aumenta significativamente a penetração cerebral.

Abordagens alternativas incluem o uso de células transportadoras (células-tronco, leucócitos) carregadas com NPs, sistemas que induzem abertura temporária da BHE (ultrassom focalizado com microbolhas), e exploração de vias de transporte por meio do sistema nervoso periférico (Lajoie; Shusta, 2015). A modificação superficial com grupos catiônicos ou peptídeos de penetração celular pode aumentar a adsorção mediada por carga, embora com potencial comprometimento da especificidade.

9.5.2. Barreira epitelial e mucosa

Superfícies epiteliais nos pulmões, trato gastrointestinal e trato reprodutivo representam barreiras significativas para a administração de fármacos (Ensign *et al.*, 2012). A presença de muco, enzimas degradativas e renovação celular rápida limita a absorção de NPs. Estratégias para superar estas barreiras incluem a funcionalização com mucoadesivos (quitosana, alginate, polímeros com grupos tiol) que aumentam o tempo de residência, revestimentos com PEG ou outros polímeros hidrofílicos que reduzem a captura pelo muco, e uso de agentes permeabilizantes que abrem temporariamente junções *tight* (Ensign *et al.*, 2012).

A administração por inalação de NPs para entrega pulmonar requer controle preciso do tamanho (1-5 µm para deposição nas vias aéreas, <1 µm para alvéolos) e propriedades de superfície para evitar *clearance* mucociliar e fagocitose (Sung *et al.*, 2007). A administração oral exhibe resistência ao pH gástrico, enzimas digestivas e *efflux* por glicoproteína-P, exigindo sistemas de liberação entérica e inibidores de *efflux* (Whitehead *et al.*, 2008).

9.5.3. Matriz extracelular e barreira intersticial

A Matriz Extracelular (MEC) densa em tumores sólidos representa uma barreira significativa para a penetração uniforme de NPs (Jain; Stylianopoulos, 2010). A alta densidade de colágeno, ácido hialurônico e outros componentes da MEC, combinada com pressão intersticial elevada, restringe a difusão e resulta em distribuição heterogênea. Estratégias para melhorar a penetração incluem a modulação da MEC com enzimas (hialuronidase, collagenase), inibidores de *signaling pathways* que regulam a síntese de MEC, e NPs com propriedades de superfície otimizadas (carga, hidrofobicidade) para facilitar a difusão (Netti *et al.*, 1995).

O tamanho das NPs representa um compromisso crítico entre penetração tecidual e tempo de circulação (Perrault *et al.*, 2009). NPs menores (<50 nm) penetram mais eficientemente na MEC, mas são rapidamente eliminadas por filtração renal, enquanto NPs maiores têm circulação prolongada, mas penetração limitada. NPs com capacidade de mudança de tamanho – grandes durante a circulação para evitar *clearance*, pequenas após ativação no tumor para facilitar penetração – representam uma solução elegante para este dilema (Torchilin, 2014).

9.6. Evasão do sistema imunológico e prolongamento da circulação

9.6.1. Estratégias de camuflagem e “stealth”

A rápida eliminação do sistema mononuclear fagocítico (principalmente fígado e baço) representa um obstáculo significativo para a entrega eficiente de NPs (Moghimi *et al.*, 2012). A opsonização – adsorção de proteínas plasmáticas que marcam as NPs para fagocitose – é o principal mecanismo de reconhecimento imunológico. A PEGilação – conjugação com polietilenoglicol – representa a estratégia mais estabelecida para reduzir a opsonização por meio da criação de uma camada hidratada que mascara a superfície da NP (Owens; Peppas, 2006).

Alternativas ao PEG incluem outros polímeros hidrofílicos (polioxazolinás, polivinilpirrolidona, polisarcosinas), biomoléculas (albumina, CD47) e estratégias biomiméticas que utilizam membranas celulares (eritrócitos, leucócitos, plaquetas) para recobrir as NPs (Hu *et al.*, 2013). A funcionalização com “*self-peptides*” que sinalizam “não me coma” (como CD47) engaja mecanismos inibitórios em fagócitos, reduzindo a captura (Moghimi *et al.*, 2012).

9.6.2. Superação da resposta imunológica adaptativa

A administração repetida de NPs pode induzir respostas imunológicas adaptativas, particularmente contra PEG (resposta anti-PEG) que acelera o *clearance* em administrações subsequentes (Knop *et al.*, 2010). Estratégias para mitigar esta resposta incluem o uso de polímeros alternativos, variação sistemática do polímero entre administrações, e coadministração com imunossupressores transitórios.

A imunogenicidade dos ligantes de direcionamento, particularmente anticorpos, pode também limitar a utilidade de administrações repetidas (Bazak *et al.*, 2014). O

uso de ligantes humanos ou humanizados, fragmentos de anticorpos com menor imunogenicidade, e estratégias de dessensibilização imunológica podem abordar esta limitação.

9.7. Aplicações terapêuticas em diferentes áreas

9.7.1. Oncologia e terapias anticancerígenas

A aplicação mais estabelecida de sistemas de liberação direcionada baseados em NPs é em oncologia (Danhier *et al.*, 2012). Formulações aprovadas como Doxil (doxorubicina em lipossomas PEGilados) e Abraxane (albumina-paclitaxel) demonstram os benefícios clínicos destes sistemas. Avanços recentes incluem sistemas que integram múltiplas modalidades terapêuticas (quimioterapia, terapia gênica, imunoterapia) em plataformas únicas, sistemas ativáveis por estímulos específicos do microambiente tumoral, e abordagens que visam especificamente a células-tronco cancerígenas ou ao microambiente tumoral.

A combinação de terapias citotóxicas com imunomoduladores em NPs permite simultaneamente a eliminação de células tumorais e a ativação de respostas antitumorais duradouras (Mitchell *et al.*, 2021). Sistemas que sequestram inibidores de *checkpoint* imunológico (anti-PD-1, anti-CTLA-4) no tumor permitem ativação imune localizada enquanto minimizam toxicidade sistêmica.

9.7.2. Doenças neurodegenerativas e distúrbios do SNC

A entrega de terapêuticos para doenças como Alzheimer, Parkinson e esclerose múltipla é transformada por sistemas baseados em NPs capazes de cruzar a BHE (Saraiva *et al.*, 2016). NPs carregadas com fatores neurotróficos, agentes anti-inflamatórios ou terapias gênicas permitem intervenções direcionadas nos processos patológicos subjacentes. A funcionalização com ligantes de receptores de transferrina, insulina ou LDL facilita o transporte através da BHE, enquanto sistemas ativados por ultrassom permitem abertura temporária e não invasiva da barreira.

A liberação sustentada a partir de NPs implantadas no parênquima cerebral ou espaço intracerebroventricular oferece entrega localizada prolongada, particularmente valiosa para condições crônicas (Kreuter, 2014). Sistemas que visam especificamente a astrócitos reativos, microglia ativada ou agregados proteicos patológicos (beta-amiloide, alfa-sinucleína) permitem intervenções direcionadas aos mecanismos da doença.

9.7.3. Doenças infecciosas e antimicrobianos

Sistemas baseados em NPs oferecem soluções para desafios no tratamento de infecções, incluindo resistência antimicrobiana, penetração em biofilmes e entrega intracelular para patógenos que residem em compartimentos celulares (Huh; Kwon, 2011). NPs carregadas com antibióticos, antivirais ou antifúngicos permitem doses mais elevadas no sítio de infecção, regimes de dosagem reduzidos e superação de mecanismos de resistência.

A funcionalização com ligantes que direcionam a macrófagos ou outras células hospedeiras permite a entrega intracelular para eliminação de patógenos intracelulares (*Mycobacterium tuberculosis*, *Salmonella*, HIV) (Huh; Kwon, 2011). Sistemas que liberam simultaneamente agentes antimicrobianos e moduladores da resposta do hospedeiro

oferecem abordagens sinérgicas para infecções complexas.

9.8. Perspectivas futuras e desafios translacionais

9.8.1. Sistemas autorregulados e de liberação inteligente

A próxima geração de sistemas de liberação incorporará capacidades de autorregulação baseadas em *feedback* fisiológico (Bae; Park, 2011). Sistemas que respondem a múltiplos estímulos simultaneamente (pH e enzimas, redox e temperatura) oferecem maior especificidade para microambientes patológicos. Sistemas com lógica booleana – que liberam apenas quando múltiplas condições são satisfeitas – permitem controle preciso sem precedentes.

A integração com sensores biológicos (aptâmeros, *riboswitches*, sistemas CRISPR-based) permite sistemas que detectam biomarcadores específicos e respondem com liberação do terapêutico apropriado (Bae; Park, 2011). Estes sistemas “fecham o *loop*” entre diagnóstico e terapia, realizando medicina de precisão automatizada.

9.8.2. Desafios de produção e regulatórios

A tradução clínica de sistemas avançados de liberação baseados em NPs enfrenta desafios significativos de produção e regulatórios (Etheridge *et al.*, 2013). A fabricação em escala com controle preciso e reprodutível de parâmetros críticos (tamanho, distribuição, eficiência de encapsulação, funcionalização) requer desenvolvimento de processos robustos e validação abrangente. A caracterização completa de NPs complexas e multifuncionais exige metodologias analíticas avançadas e padronização entre laboratórios.

A avaliação de segurança deve considerar não apenas toxicidade aguda, mas também efeitos de exposição crônica, potencial de bioacumulação e interações com sistemas biológicos (Fadeel *et al.*, 2018). A avaliação regulatória de sistemas multifuncionais que integram diagnóstico e terapia apresenta desafios únicos que requerem *frameworks* adaptativos (Hoshyar *et al.*, 2016).

9.8.3. Medicina personalizada e terapias individualizadas

A personalização de sistemas de liberação baseados em NPs representa a fronteira final na terapia direcionada (Blanco *et al.*, 2015). A seleção de ligantes de direcionamento baseada no perfil molecular individual do paciente, no ajuste do perfil de liberação com base na farmacocinética pessoal, e no desenvolvimento de sistemas que se adaptam a mudanças na doença ao longo do tempo permitem intervenções verdadeiramente personalizadas.

A integração com tecnologias de diagnóstico (imageamento, biópsia líquida, *wearables*) permite o ajuste dinâmico da terapia com base em resposta em tempo real (Blanco *et al.*, 2015). A manufatura *point-of-care* ou *bedside* de NPs personalizadas representa um objetivo de longo prazo que poderia revolucionar a prática médica.

Em conclusão, os sistemas de liberação controlada e direcionada baseados em NPs representam uma tecnologia transformadora com potencial para redefinir os paradigmas

terapêuticos em múltiplas áreas da Medicina. Sua capacidade de entregar terapêuticos precisamente onde e quando são necessários, com controle sem precedentes sobre a farmacocinética, posiciona estas plataformas na vanguarda da próxima geração de modalidades terapêuticas. À medida que os desafios de tradução clínica forem sendo superados, estes sistemas prometem impactar significativamente os resultados dos pacientes por meio de terapias mais eficazes e seguras.

Quadro 24. Mecanismos de liberação por estímulo

Tipo de estímulo	Mecanismo de ativação	Materiais/ exemplos	Aplicações específicas
pH	Protonação, hidrólise acidocatalítica	Poli-histidina, poliacrílicos	Microambiente tumoral, endossomos
Enzimático	Clivagem de ligações específicas	Peptídeos sensíveis a proteases	Tumores com enzimas superexpressas
Redox	Clivagem de dissulfeto	Ligações S-S sensíveis a GSH	Ambiente intracelular redutor
Térmico	Transição de fase, aumento difusão	PNIPAM, NPs magnéticas/ fototérmicas	Hipertermia localizada
Luz	Fotólise, conversão térmica	Grupos fotolábeis, NPs de ouro	Ativação não invasiva precisa
Ultrassom	Cavitação, efeitos mecânicos	Nanobolhas, sistemas <i>fase-change</i>	Liberação localizada profunda

Quadro 25. Sistemas avançados e perspectivas

Sistema avançado	Característica principal	Aplicação potencial	Status de desenvolvimento
Plataformas teranósticas	Diagnóstico + terapia integrados	Oncologia de precisão	Pesquisa avançada, primeiros ensaios

Quadro 25. Sistemas avançados e perspectivas

Sistema avançado	Característica principal	Aplicação potencial	Status de desenvolvimento
Sistemas com lógica Booleana	Múltiplas condições para ativação	Terapias ultraespecíficas	Estágio conceitual/ <i>proof-of-concept</i>
NPs com mudança de tamanho	Grandes na circulação, pequenas no tumor	Otimização penetração tecidual	Pesquisa pré-clínica
Sistemas autorregulados	<i>Feedback</i> fisiológico em tempo real	Doenças crônicas, diabetes	Desenvolvimento inicial

CAPÍTULO 10

Terapias avançadas baseadas em nanopartículas: hipertermia, fototerapia e abordagens gênicas

10. Terapias avançadas baseadas em nanopartículas: hipertermia, fototerapia e abordagens gênicas

10.1. Introdução

As terapias avançadas baseadas em nanopartículas (NPs) representam um paradigma transformador no tratamento de doenças complexas, particularmente em oncologia, em que modalidades convencionais frequentemente apresentam eficácia limitada e toxicidade significativa (Farzanegan; Tahmasbi, 2023). Estas abordagens inovadoras aproveitam propriedades físicas e biológicas únicas das NPs para permitir intervenções terapêuticas com precisão espacial e temporal sem precedentes (Shi *et al.*, 2017). Entre as modalidades mais promissoras, destacam-se a hipertermia mediada por NPs, que utiliza campos magnéticos ou luz para gerar calor localizado; a fototerapia, que combina agentes fotossensibilizantes com irradiação luminosa para induzir morte celular seletiva; e as abordagens gênicas, que utilizam NPs como veículos sofisticados para entrega de material genético terapêutico (Peer *et al.*, 2007). Este capítulo fornece uma análise abrangente dos princípios fundamentais, dos mecanismos de ação, do desenho de sistemas e das aplicações clínicas destas terapias avançadas, com ênfase especial em estratégias combinatórias e tradução clínica.

10.2. Hipertermia mediada por nanopartículas

10.2.1. Princípios físicos e mecanismos celulares

A hipertermia terapêutica baseia-se na elevação controlada da temperatura em tecidos-alvo para 40-45°C, induzindo morte celular por estresse térmico, necrose ou apoptose seletiva (Kobayashi, 2011). Diferentemente da ablação térmica (>50°C), que causa coagulação tecidual imediata, a hipertermia moderada explora a sensibilidade diferencial entre células normais e patológicas, particularmente em microambientes tumorais caracterizados por perfusão vascular deficiente e estresse fisiológico preexistente (Beković *et al.*, 2023). Em nível molecular, o calor desnatura proteínas, desestabiliza membranas celulares, induz agregação proteica e perturba a homeostase redox, com células tumorais exibindo maior vulnerabilidade devido ao seu metabolismo acelerado e sistemas de reparo comprometidos.

As NPs magnéticas, particularmente as de óxido de ferro superparamagnético (SPIONs), convertem energia de campos magnéticos alternados (AMF) em calor por meio de múltiplos mecanismos: histerese magnética (para partículas ferromagnéticas), relaxação Néel (rotação do momento magnético dentro da partícula) e relaxação Browniana (rotação física da partícula no meio) (Laurent *et al.*, 2008). A eficiência de conversão é quantificada pelo *Specific Absorption Rate* (SAR), dependente das propriedades magnéticas das partículas (magnetização de saturação, anisotropia magnética), parâmetros do campo (frequência, amplitude) e características do meio (viscosidade, condutividade térmica). Avanços recentes incluem o desenvolvimento de NPs com temperatura de Curie ajustável que limitam automaticamente a temperatura máxima, prevenindo superaquecimento e melhorando a segurança (Beković *et al.*, 2023).

10.2.2. Desenho de nanopartículas para hipertermia otimizada

O desenho racional de NPs para hipertermia considera múltiplos parâmetros para maximizar a eficiência de conversão energia-calor enquanto mantém biocompatibilidade (Kobayashi, 2011). A composição (magnetita, maghemita, ferritas dopadas), tamanho (tipicamente 10-20 nm para superparamagnetismo ótimo), forma (esférica, cúbica, alongada) e cristalinidade influenciam criticamente as propriedades magnéticas e consequentemente o SAR. NPs *multicore*, consistindo em múltiplos cristais magnéticos em uma matriz polimérica, oferecem vantagens em termos de SAR e estabilidade coloidal comparado a partículas *single-core*.

A funcionalização superficial é crucial para garantir estabilidade coloidal em meios fisiológicos, direcionamento específico e baixa toxicidade (Laurent *et al.*, 2008). Revestimentos com polímeros (dextrana, PEG, poliacrílicos), sílica, ouro ou lipídios previnem agregação, reduzem opsonização e permitem conjugação com ligantes de direcionamento. Estratégias avançadas incluem NPs "*janus*" com superfícies assimétricas que combinam propriedades magnéticas e de direcionamento, e sistemas *core-shell* que integram múltiplas funcionalidades (magnética, óptica, terapêutica) em uma única plataforma.

Nanoring magnéticos (*Vortex Iron Oxide Particles* – VIPs) representam um avanço significativo, exibindo estados de vórtice magnético que permitem hipertermia mais controlada com menor campo aplicado (Lak *et al.*, 2021). Estas estruturas oferecem maior SAR e melhor penetração tecidual devido à sua configuração magnética única, permitindo múltiplas sessões de tratamento com maior precisão e redução de danos colaterais.

10.2.3. Aplicações clínicas e estratégias combinatórias

A hipertermia magnética tem demonstrado eficácia significativa em ensaios clínicos para diversos tipos de câncer, incluindo glioblastoma, câncer de próstata e tumores de cabeça e pescoço (Beković *et al.*, 2023). Estudos reportam aumentos de sobrevida de até 30% em câncer de pâncreas avançado quando a hipertermia é combinada com quimioterapia padrão. A ablação térmica focalizada com NPs magnéticas permite tratamento não invasivo de tumores profundos inacessíveis a outras modalidades.

A combinação com radioterapia explora o efeito radiosensibilizante do calor, que aumenta a susceptibilidade de células tumorais à radiação por meio de múltiplos mecanismos: aumento da perfusão tumoral e oxigenação, inibição de reparo de DNA danificado e sinergia direta em nível molecular (Kobayashi, 2011). A hipertermia também potencializa a quimioterapia por meio do aumento da permeabilidade membranar, aceleração da difusão de fármacos e superação de mecanismos de resistência.

Sistemas que integram liberação controlada de fármacos ativada termicamente permitem sinergia espaço-temporal entre hipertermia e quimioterapia (Serio *et al.*, 2022). NPs carregadas com doxorrubicina ou paclitaxel e funcionalizadas para hipertermia magnética liberam seu carregamento terapêutico sob aquecimento, resultando em citotoxicidade seletiva amplificada. Fibras nasofibrilares contendo óxidos de ferro e quimioterápicos demonstraram eficácia superior na combinação de hipertermia magnética e quimioterapia, com liberação localizada sob estímulo magnético.

10.3. Fototerapia baseada em nanopartículas

10.3.1. Terapia Fotodinâmica (PDT)

A Terapia Fotodinâmica (PDT) utiliza a combinação de fotossensibilizadores (PS), luz de comprimento de onda específico e oxigênio molecular para gerar espécies reativas de oxigênio (ROS) que induzem morte celular (Agostinis *et al.*, 2011). As ROS, particularmente oxigênio *singlete* (1O_2), causam danos oxidativo a componentes celulares críticos, incluindo membranas lipídicas (peroxidação), proteínas (oxidação) e DNA (quebra de cadeia), levando a apoptose, necrose ou autofagia dependendo da dose e localização subcelular do PS.

As NPs revolucionaram a PDT por meio da superação de limitações significativas dos PS convencionais: baixa solubilidade em água, tendência à agregação em meios fisiológicos, falta de seletividade tumoral e rápida eliminação sistêmica (Lucky *et al.*, 2015). NPs carregando PS (porfirinas, ftalocianinas, clorinas, *rose bengal*) protegem estes compostos da degradação, aumentam sua concentração tumoral via efeito EPR e permitem funcionalização para direcionamento ativo. A encapsulação em NPs também previne a *auto-quenching* que ocorre quando PS se agregam, mantendo sua eficiência quântica.

Mecanismos de liberação controlada ativados por luz permitem a ativação espaço-temporal precisa da terapia (Cai *et al.*, 2025). NPs que liberam seu carregamento de PS apenas sob irradiação, ou sistemas em que o PS é ativado somente após internalização celular, aumentam a seletividade e reduzem efeitos *off-target*. NPs com propriedades "*always-on*" vs "*activatable*" oferecem diferentes vantagens dependendo da aplicação específica.

10.3.2. Terapia Fototérmica (PTT)

A Terapia Fototérmica (PTT) utiliza NPs com alta eficiência de conversão luz-calor para induzir ablação térmica localizada sob irradiação com luz, tipicamente no infravermelho próximo (NIR) em que a penetração tecidual é máxima (Huang *et al.*, 2008). NPs de ouro com diversas morfologias (nanosferas, nanobastões, nanocascas, *nanostars*, *nanocages*) exibem ressonância plasmônica ajustável para a região NIR, convertendo eficientemente energia luminosa em calor por meio do relaxamento não radiativo de plasmons de superfície excitados (Chatterjee *et al.*, 2011).

A eficiência fototérmica depende criticamente da morfologia da NP: nanobastões exibem picos de plasmon longitudinal e transversal ajustáveis pelo *aspect ratio*; nanocascas consistem em um núcleo dielétrico e casca metálica fina com ressonância dependente da espessura da casca; *nanostars* apresentam múltiplos "*hot spots*" nas pontas que geram calor intenso localizado (Hainfeld *et al.*, 2014). Outros materiais para PTT incluem NPs de carbono (grafeno, nanotubos, pontos de carbono), semicondutores (CuS, MoS₂, WS₂) e polímeros conjugados (PEDOT, PPy), cada um com vantagens específicas em termos de biocompatibilidade, eficiência e versatilidade de funcionalização.

A PTT mediada por NPs permite tratamento minimamente invasivo de tumores com precisão milimétrica, preservando tecidos saudáveis adjacentes (Jaque *et al.*, 2014). A irradiação pode ser aplicada externamente ou por meio de fibras ópticas para tumores internos, com monitoramento em tempo real via imageamento térmico ou modalidades

adicionais incorporadas nas NPs. A combinação com sensores de temperatura integrados permite controle preciso da dosagem térmica, prevenindo super ou subtratamento.

10.3.3. Estratégias combinadas e sistemas multimodais

Quadro 26. Terapias avançadas baseadas em nanopartículas

Terapia	Mecanismo de ação	Materiais/NPs utilizados	Aplicações principais	Vantagens
Hipertermia magnética	Conversão de campos magnéticos em calor (40-45°C)	SPIONs, ferritas dopadas, <i>nanorings</i> magnéticos	Glioblastoma, câncer de pâncreas, tumores profundos	Ablação não invasiva, controle térmico preciso, combinável com outras terapias
Terapia Fotodinâmica (PDT)	Geração de ROS sob irradiação luminosa	NPs com fotossensibilizadores (porfirinas, ftalocianinas)	Tumores superficiais, lesões pré-malignas	Seletividade molecular, baixa invasividade, ativação controlada
Terapia Fototérmica (PTT)	Conversão luz NIR em calor para ablação	NPs de ouro (nanobastões, nanocascas), carbono, semicondutores	Tumores diversos, tratamento minimamente invasivo	Alta precisão milimétrica, preservação de tecidos saudáveis
Terapia gênica	Entrega de ácidos nucleicos terapêuticos	LNPs, poliplexos (PEI, quitosana), NPs inorgânicas	Doenças genéticas, câncer, edição gênica (CRISPR)	Alta capacidade de carga, baixa imunogenicidade, versatilidade
Sistemas combinados	Integração múltiplas modalidades	NPs híbridas (magnéticas + ópticas, fototérmicas + gênicas)	Oncologia complexa, terapias sinérgicas	Sinergia terapêutica, superação de resistência

A combinação de PDT e PTT em uma única plataforma oferece sinergia terapêutica significativa por meio de mecanismos complementares (Kadkhoda *et al.*, 2022). Enquanto a PTT causa danos térmicos generalizados, a PDT induz morte celular mais seletiva por meio de vias de sinalização específicas. A PTT pode ainda aumentar a eficácia da PDT pelo aumento da perfusão tumoral e oxigenação, contrabalançando a hipóxia tumoral que limita a eficácia da PDT convencional.

Sistemas que integram PDT/PTT com outras modalidades terapêuticas (quimioterapia, imunoterapia, terapia gênica) representam a fronteira atual (Santana *et al.*, 2023). NPs carregando simultaneamente agentes fototérmicos, fotossensibilizadores e quimioterápicos permitem ativação sequencial ou simultânea de múltiplos mecanismos citotóxicos. A funcionalização com imunomoduladores (inibidores de *checkpoint*, agonistas de TLR) transforma a terapia local em resposta antitumoral sistêmica pela indução de

imunogenicidade celular.

Sistemas teranósticos integrados combinam capacidades de imagem (fluorescência, fotoacústica, RM) com terapia fototérmica/fotodinâmica, permitindo visualização do tecido-alvo, guiamento do tratamento e monitoramento de resposta em tempo real (Granja *et al.*, 2021). A ativação controlada por luz oferece precisão espacial e temporal sem precedentes, possibilitando intervenções personalizadas baseadas em características individuais do tumor.

10.4. Terapia Gênica Baseada em Nanopartículas

10.4.1. Desafios e Princípios de Entrega de Ácidos Nucleicos

A terapia gênica enfrenta desafios significativos na entrega eficiente de material genético (DNA, siRNA, miRNA, mRNA) a células-alvo, incluindo estabilidade na circulação, atravessamento de membranas celulares, escape endossomal e transporte intracelular ao compartimento apropriado (Yin *et al.*, 2014). Os vetores virais, embora eficientes, apresentam preocupações de segurança (imunogenicidade, inserção mutagênica) e limitações de capacidade de carga. NPs não virais oferecem alternativas mais seguras e versáteis, com capacidade de carregamento elevada, baixa imunogenicidade e versatilidade de funcionalização (Naldini, 2015).

As NPs devem superar múltiplas barreiras biológicas para entrega eficiente: (1) estabilidade no sangue e fluidos intersticiais, protegendo os ácidos nucleicos de nucleases; (2) extravasamento através do endotélio vascular para atingir células-alvo; (3) internalização celular via endocitose; (4) escape do endossomo antes da degradação lisossomal; (5) descompactação no citosol para liberação do material genético; e (6) transporte ao compartimento subcelular apropriado (núcleo para DNA, citosol para RNA) (Wilbie *et al.*, 2019). O desenho racional considera cada uma destas etapas para maximizar a eficiência de entrega.

10.4.2 Nanopartículas Lipídicas e Lipossomais

As NPs lipídicas (LNPs) representam os sistemas não-virais mais avançados para entrega de RNA, com a aprovação clínica de vacinas de mRNA contra COVID-19 validando esta plataforma (Hou *et al.*, 2021). As LNPs tipicamente consistem em lipídios ionizáveis que se complexam com ácidos nucleicos carregados negativamente, lipídios auxiliares (DSPC, colesterol) que estabilizam a estrutura bicamada, e lipídios PEGilados que conferem estabilidade coloidal e reduzem o *clearance*.

O mecanismo de ação envolve internalização celular via endocitose, seguida por fusão com membranas endossomais mediada pelos lipídios ionizáveis que se protonam no pH ácido do endossomo, resultando em liberação do conteúdo para o citosol (Hou *et al.*, 2021). A composição e estrutura das LNPs podem ser ajustadas para diferentes tipos de ácidos nucleicos (siRNA vs mRNA vs DNA) e aplicações específicas (*targeting* hepático vs sistêmico vs pulmonar).

Lipopolímeros e lipoplexes representam variações onde polímeros catiônicos são conjugados com lipídios para combinar as vantagens de ambos os sistemas (Marzbali; Khosroushahi,

2017). A funcionalização com ligantes específicos (galactose para *targeting* hepático, peptídeos para penetração tecidual) permite direcionamento ativo, enquanto a incorporação de lipídios sensíveis a estímulos (pH, redox, enzimas) permite liberação controlada.

10.4.3 Nanopartículas Poliméricas e Inorgânicas

Polímeros catiônicos como polietilenimina (PEI), poliamidoamina (PAMAM), quitosana e polilísina complexam eficientemente ácidos nucleicos através de interações eletrostáticas, formando políplexos nanoparticulados (Yin *et al.*, 2014). O “efeito *proton sponge*” de polímeros como PEI – sua capacidade de tamponar o pH endossomal através de protonação sequencial – promove ruptura endossomal através de influxo osmótico de íons e água, liberando o material genético no citosol.

Polímeros biodegradáveis (PLGA, PBAE) oferecem vantagens em termos de segurança, degradando em produtos não tóxicos após cumprir sua função (Marzbali; Khosroushahi, 2017). Copolímeros em bloco e *graft polymers* permitem o ajuste fino de propriedades como carga, hidrofobicidade e capacidade de tamponamento para otimizar a eficiência de transfecção e reduzir citotoxicidade.

NPs inorgânicas (ouro, sílica, óxidos metálicos) oferecem estabilidade estrutural, propriedades ópticas ou magnéticas únicas, e superfícies facilmente funcionalizáveis (Mitra; Maitra, 2009). NPs de ouro podem ser conjugadas com ácidos nucleicos via ligações Au-S, enquanto NPs de sílica mesoporosa oferecem alta capacidade de carga em sua estrutura porosa. A combinação com polímeros ou lipídios cria sistemas híbridos que integram as vantagens de diferentes materiais.

10.4.4 Aplicações em Edição Gênica e Terapias Personalizadas

Quadro 27. Características específicas por terapia

Parâmetro	Hipertermia	Fototerapia	Terapia gênica
Mecanismo celular	Desnaturação proteica, estresse térmico	Danos oxidativos por ROS, apoptose	Silenciamento/ expressão gênica, edição genômica
Controle	Campos magnéticos, temperatura de Curie	Luz (NIR), ativadores ópticos	Ligantes, estímulos microambientais



Quadro 27. Características específicas por terapia

Parâmetro	Hipertermia	Fototerapia	Terapia gênica
Eficiência	<i>Specific Absorption Rate</i> (SAR)	Eficiência quântica, penetração de luz	Eficiência de transfecção, escape endossomal
Aplicações clínicas	Ensaaios em glioblastoma, pâncreas	Cirurgia guiada, tratamentos superficiais	Vacinas mRNA, terapias hepáticas, oncologia

A entrega de sistemas de edição gênica (CRISPR-Cas9, TALENs, ZFNs) representa uma das aplicações mais promissoras das NPs na terapia gênica (Wilbie *et al.*, 2019). A entrega simultânea de componentes CRISPR (Cas9 mRNA/proteína + RNA guia) em uma única NP permite edição gênica eficiente com redução de efeitos *off-target*. Sistemas ativáveis permitem controle espacial e temporal da edição gênica, enquanto a funcionalização com ligantes específicos direciona a edição para células-alvo.

A terapia com RNA de interferência (siRNA, miRNA) utiliza NPs para silenciar genes patogênicos de forma seletiva (McManus; Sharp, 2002). A entrega hepática de siRNA para genes metabolicamente relevantes demonstrou eficácia clínica significativa, com várias formulações aprovadas ou em estágio avançado de desenvolvimento. A entrega tumoral de siRNA contra oncogenes ou genes de resistência a quimioterápicos permite intervenções moleculares precisas.

A personalização da terapia gênica baseada em NPs envolve a seleção de alvos específicos para o perfil molecular individual do paciente, ajuste da formulação com base na farmacocinética pessoal, e desenvolvimento de sistemas que se adaptam a mudanças na expressão gênica ao longo do tempo (Naldini, 2015). A integração com tecnologias de diagnóstico (sequenciamento, biópsia líquida) permite o desenvolvimento de terapias verdadeiramente personalizadas.

10.5. Estratégias combinatórias e sistemas multifuncionais

10.5.1. Integração de múltiplas modalidades terapêuticas

A integração de hipertermia, fototerapia e terapia gênica em plataformas únicas permite abordagens sinérgicas que superam as limitações de modalidades individuais (Santana *et al.*, 2023). NPs que combinam propriedades fototérmicas com capacidade de entrega de siRNA permitem a ablação térmica de tumores combinada com o silenciamento de genes de resistência, resultando em eficácia antitumoral significativamente aumentada. A hipertermia pode ainda aumentar a eficiência de transfecção por meio do aumento

da permeabilidade celular e da liberação endossomal.

Sistemas que integram PDT com terapia gênica utilizam a geração de ROS para induzir tanto citotoxicidade direta quanto liberação controlada de material genético (Santana *et al.*, 2023). A ativação por luz oferece controle preciso sobre o *timing* da liberação gênica, enquanto a citotoxicidade fotodinâmica cria um microambiente propício para a expressão gênica terapêutica.

A magnetofecção combina NPs magnéticas com capacidade de entrega gênica, utilizando campos magnéticos externos para concentrar as NPs em tecidos-alvo e aumentar a eficiência de transfecção (Szwed; Marczak, 2024). Esta abordagem permite direcionamento ativo não invasivo com alta especificidade espacial, particularmente valiosa para tecidos de difícil acesso.

10.5.2. Sistemas responsivos e com lógica terapêutica

Quadro 28. Sistemas avançados e combinações			
Sistema avançado	Componentes	Mecanismo sinérgico	Aplicação
PDT + PTT	Fotossensibilizadores + NPs fototérmicas	ROS + hipertermia, aumento oxigenação	Tumores hipóxicos, tratamentos combinados
Hipertermia + quimioterapia	SPIONs + fármacos termossensíveis	Liberação ativada por calor, aumento permeabilidade	Tumores sólidos, superação de resistência
Terapia gênica + imunoterapia	NPs de siRNA + imunomoduladores	Silenciamento gênico + ativação <i>immune</i>	Microambiente tumoral, respostas sistêmicas
Sistemas teranósticos	Agentes imagem + terapia	Diagnóstico + tratamento integrado	Monitoramento em tempo real, ajuste dinâmico

Sistemas inteligentes que respondem a estímulos específicos do microambiente tumoral (pH, enzimas, redox, biomarcadores) permitem ativação seletiva da terapia apenas em células patológicas (Bae; Park, 2011). NPs que liberam seu carregamento terapêutico apenas na presença de biomarcadores tumorais específicos (metaloproteinases, catepsinas) oferecem especificidade molecular sem precedentes. Sistemas com lógica booleana – que requerem múltiplos estímulos simultaneamente para ativação – aumentam ainda mais a seletividade.

A integração com sensores biológicos (aptâmeros, *riboswitches*) permite sistemas que detectam alterações no perfil de expressão gênica e respondem com a liberação do terapêutico apropriado (Vilie *et al.*, 2019). Estes sistemas “fecham o *loop*” entre diagnóstico

molecular e intervenção terapêutica, realizando medicina de precisão automatizada no nível celular.

10.5.3. Imunoterapia combinada e modulação do microambiente

A combinação de terapias baseadas em NPs com imunoterapia representa uma fronteira emergente com potencial para gerar respostas antitumorais sistêmicas e duradouras (Mitchell *et al.*, 2021). A hipertermia e fototerapia induzem imunogenicidade celular pela liberação de antígenos tumorais e moléculas de *danger signal*, criando um ambiente propício para ativação imune. A entrega simultânea de imunomoduladores (inibidores de *checkpoint*, agonistas de receptores imunes) potencializa esta resposta.

A modificação do microambiente tumoral por meio da entrega de agentes que normalizam a vasculatura, reduzem a pressão intersticial ou modulam a matriz extracelular pode aumentar significativamente a entrega e eficácia das terapias baseadas em NPs (Jain; Stylianopoulos, 2010). A combinação temporalmente coordenada de pré-condicionamento do microambiente seguido por terapia principal representa uma estratégia promissora para superar barreiras de entrega.

10.6. Desafios translacionais e perspectivas futuras

10.6.1. Otimização de parâmetros e padronização

A tradução clínica de terapias avançadas baseadas em NPs requer otimização sistemática de múltiplos parâmetros: propriedades físico-químicas das NPs (tamanho, forma, carga, funcionalização), parâmetros de tratamento (dosagem, *timing*, sequência de combinações) e condições de aplicação (intensidade de campo magnético, parâmetros de irradiação) (Etheridge *et al.*, 2013). A padronização de protocolos de caracterização, métodos de produção e controle de qualidade é essencial para garantir reprodutibilidade e conformidade regulatória.

A compreensão dos mecanismos de ação em nível molecular e celular é crucial para o desenho racional de sistemas otimizados (Fadeel *et al.*, 2018). Estudos mecanicistas que elucidem as vias de sinalização ativadas por diferentes modalidades, os mecanismos de resistência que emergem e as respostas do sistema imune inato e adaptativo permitirão o desenvolvimento de estratégias mais eficazes.

10.6.2 Avaliação de Segurança e Considerações Regulatórias

A avaliação abrangente de segurança deve considerar não apenas toxicidade aguda, mas também efeitos de exposição crônica, potencial de bioacumulação e interações com sistemas biológicos (Fadeel *et al.*, 2018). A avaliação de NPs multifuncionais que integram múltiplos componentes e modalidades apresenta desafios únicos que requerem abordagens integradas e modelos pré-clínicos relevantes.

O desenvolvimento de *frameworks* regulatórios adaptados à complexidade das terapias baseadas em NPs é essencial para facilitar sua tradução clínica (Hoshyar *et al.*, 2016). A

harmonização de requisitos entre diferentes agências regulatórias, o estabelecimento de *standards* para caracterização e o desenvolvimento de *guidelines* para avaliação de combinações terapêuticas complexas acelerarão a aprovação de novas terapias.

10.6.3. Medicina personalizada e terapias de próxima geração

A personalização de terapias baseadas em NPs com base no perfil molecular individual do paciente representa a fronteira final (Blanco *et al.*, 2015). A seleção de modalidades terapêuticas, desenho de sistemas de entrega e ajuste de parâmetros de tratamento baseados em características tumorais específicas permitirão intervenções verdadeiramente personalizadas com maximização de eficácia e minimização de toxicidade.

Sistemas autônomos que integram *sensing*, diagnóstico e terapia em plataformas únicas permitirão intervenções adaptativas em tempo real (Bae; Park, 2011). NPs que monitoram parâmetros fisiológicos ou biomarcadores e ajustam automaticamente sua atividade terapêutica representam uma visão de longo prazo que poderia revolucionar o tratamento de doenças crônicas e complexas.

Em conclusão, as terapias avançadas baseadas em NPs – hipertermia, fototerapia e abordagens gênicas – representam modalidades transformadoras com potencial para abordar desafios terapêuticos historicamente intratáveis. Sua capacidade de proporcionar intervenções com precisão espacial e temporal sem precedentes, combinada com a versatilidade para integração em sistemas multifuncionais, posiciona estas tecnologias na vanguarda da próxima geração de terapias médicas. À medida que os desafios de tradução clínica forem sendo superados, estas abordagens prometem impactar significativamente os resultados dos pacientes em múltiplas áreas da Medicina.



Detalhamento de Fototerapia
Figura 06

Quadro 29. Sistemas de entrega gênica

Tipo de NP	Mecanismo de entrega	Vantagens	Aplicações
Lipídicas (LNPs)	Fusão com membranas endossomais, liberação no citosol	Biocompatibilidade, eficiência comprovada (vacinas Covid-19)	mRNA, siRNA, vacinas
Poliméricas	Efeito “proton sponge”, ruptura endossomal	Versatilidade, funcionalização	DNA, siRNA, sistemas CRISPR
Inorgânicas	Conjugação superficial, propriedades únicas	Estabilidade, propriedades adicionais	Entrega dirigida, sistemas híbridos
Híbridas	Combinação de mecanismos	Sinergia de propriedades	Aplicações complexas, multifuncionais

Quadro 30. Tendências futuras

Direção	Descrição	Impacto Potencial
Sistemas inteligentes	Resposta a múltiplos estímulos, lógica booleana	Terapias ultraespecíficas, redução de efeitos colaterais
Medicina personalizada	Seleção baseada em perfil molecular individual	Maximização de eficácia, minimização de toxicidade
Sistemas autônomos	Sensing + diagnóstico + terapia integrados	Intervenções adaptativas em tempo real
Imunoterapia combinada	Modulação do microambiente tumoral + ativação immune	Respostas antitumorais sistêmicas e duradouras

CAPÍTULO 11

Estratégias de direcionamento e superação de barreiras biológicas para nanopartículas

11. Estratégias de direcionamento e superação de barreiras biológicas para nanopartículas

11.1. Introdução

O sucesso terapêutico de nanopartículas (NPs) depende criticamente de sua capacidade de alcançar eficientemente os sítios-alvo desejados, superando uma série de barreiras biológicas complexas e dinâmicas (Blanco *et al.*, 2015). Desde o momento da administração até a internalização celular final, as NPs enfrentam múltiplos obstáculos que limitam significativamente sua biodisponibilidade e eficácia terapêutica (Wilhelm *et al.*, 2016). Este capítulo fornece uma análise abrangente das estratégias avançadas desenvolvidas para superar estas barreiras, com foco especial em abordagens de direcionamento molecular, sistemas de liberação inteligentes e modificações de superfície que prolongam a circulação e facilitam a internalização celular. Por meio da compreensão detalhada destes mecanismos e da implementação de estratégias de engenharia racional, é possível otimizar significativamente o desempenho de sistemas baseados em NPs em aplicações biomédicas.

11.2. Barreiras biológicas principais: da administração ao alvo

11.2.1. Barreira Hematoencefálica (BHE)

A BHE representa uma das barreiras mais seletivas do organismo, protegendo o sistema nervoso central por meio de uma complexa estrutura composta por células endoteliais especializadas unidas por *tight junctions*, perícitos, astrócitos e microglia (Saraiva *et al.*, 2016). Esta barreira altamente eficiente restringe severamente a passagem de mais de 98% das moléculas pequenas e virtualmente todas as macromoléculas e NPs, representando um obstáculo formidável para o tratamento de doenças neurológicas (Lajoie; Shusta, 2015).

As *tight junctions* entre células endoteliais cerebrais são compostas por múltiplas proteínas (claudinas, ocludinas, moléculas de adesão juncional) que criam um selamento paracelular extremamente eficiente (Dong, 2018). Além disso, a expressão elevada de proteínas de efluxo (glicoproteína-P, BCRP, MRPs) e enzimas metabolizantes (monoamina oxidase, citocromo P450), limita a disponibilidade de terapêuticos no parênquima cerebral. A penetração de NPs por meio da BHE requer estratégias especializadas que explorem os mecanismos de transporte naturalmente presentes nesta barreira.

11.2.2. Barreiras epiteliais e mucosas

As superfícies epiteliais que revestem o trato respiratório, gastrointestinal, geniturinário e outras cavidades corporais representam barreiras significativas para a administração de NPs (Ensign *et al.*, 2012). Estas barreiras são caracterizadas pela presença de muco – uma rede complexa de glicoproteínas (mucinas), lípidos, eletrólitos, enzimas e imunoglobulinas – que captura e remove partículas estranhas por meio de *clearance* mucociliar e renovação contínua (Sung *et al.*, 2007).

No trato gastrointestinal, as NPs enfrentam adicionalmente o pH extremamente ácido

do estômago, enzimas digestivas (pepsina, lipase, amilase), sais biliares e o microbiota intestinal (Whitehead *et al.*, 2008). A administração pulmonar é limitada pelo *clearance* mucociliar, macrófagos alveolares e barreira epitelial alveolar, enquanto a administração tópica/transdérmica é dificultada pelo estrato córneo altamente organizado da pele.

11.2.3. Matriz Extracelular (MEC) e barreira intersticial

Em tecidos sólidos, particularmente tumores, a MEC densa e desorganizada representa uma barreira significativa para a distribuição uniforme de NPs (Jain; Stylianopoulos, 2010). A MEC tumoral é caracterizada por deposição excessiva de colágeno, fibronectina, laminina e proteoglicanos (especialmente ácido hialurônico), criando uma rede física densa que restringe a difusão de NPs (Netti *et al.*, 1995).

A pressão intersticial elevada em tumores, resultante de vasculatura hiperpermeável combinada com drenagem linfática deficiente, cria gradientes de pressão que impedem a penetração uniforme de NPs (Jain; Stylianopoulos, 2010). Além disso, a heterogeneidade espacial na densidade da MEC e na pressão intersticial resulta em distribuição irregular de NPs, com acúmulo preferencial em regiões perivasculares e exclusão de áreas distantes dos vasos.

11.2.4. Barreira imunológica e sistema mononuclear fagocítico

Imediatamente após a administração intravenosa, as NPs enfrentam o desafio do reconhecimento pelo sistema imunológico inato, particularmente o Sistema Mononuclear Fagocítico (MPS), anteriormente conhecido como sistema reticuloendotelial (Moghimi *et al.*, 2012). A opsonização – adsorção de proteínas plasmáticas (imunoglobulinas, complemento, fibrinogênio, apolipoproteínas) na superfície das NPs – marca estas partículas para fagocitose por macrófagos no fígado (células de Kupffer), baço e medula óssea.

Este *clearance* acelerado pelo MPS resulta em meia-vida circulatória drasticamente reduzida e acumulação preferencial em órgãos de *clearance*, limitando significativamente a disponibilidade de NPs nos tecidos-alvo (Cedervall *et al.*, 2007, 2012). A composição da “corona” proteica formada no plasma é dinâmica e depende criticamente das propriedades físico-químicas das NPs, influenciando profundamente sua farmacocinética e biodistribuição (Monopoli *et al.*, 2012).

11.3. Estratégias avançadas de direcionamento molecular

11.3.1. Direcionamento baseado em receptores de superfície

O direcionamento ativo por meio da funcionalização com ligantes específicos para receptores superexpressos em células-alvo representa uma das estratégias mais poderosas para aumentar a seletividade de NPs (Bazak *et al.*, 2014). Esta abordagem explora diferenças moleculares entre células patológicas e normais, permitindo internalização preferencial via endocitose mediada por receptor.

Receptores frequentemente explorados incluem receptores de transferrina (sobre-expressos em muitos tumores devido à alta demanda por ferro), receptores de folato (sobre-expressos em cânceres de ovário, mama, pulmão), receptores de integrina $\alpha\beta 3$ (envolvidos em angiogênese e metastização), e vários receptores de fatores de crescimento (EGFR, HER2, VEGFR) (Bazak *et al.*, 2014). A seleção do receptor-alvo considera não apenas o nível de expressão, mas também a taxa de internalização, a especificidade tecidual e a relevância funcional no processo patológico.

A engenharia de ligantes otimizados envolve a seleção de fragmentos de anticorpos com afinidade ajustada (para evitar o “paradoxo de *binding site barrier*”), peptídeos com estabilidade proteolítica melhorada, e aptâmeros com propriedades farmacocinéticas favoráveis (Bazak *et al.*, 2014). A densidade de ligantes na superfície da NP é crítica – muito baixa resulta em direcionamento insuficiente, enquanto muito alta pode promover agregação e *clearance* acelerado.

11.3.2. Direcionamento a microambientes patológicos

Além do direcionamento celular específico, estratégias que exploram características únicas do microambiente patológico oferecem oportunidades para ativação seletiva no sítio de ação (Bae; Park, 2011). O pH reduzido no microambiente tumoral (pH 6.5-7.0) e em compartimentos endossomais/lisossomais (pH 4.5-6.0) pode ser explorado por meio de materiais pH-sensíveis que sofrem mudanças conformacionais, protonação ou hidrólise acidocatalítica.

A expressão elevada de enzimas específicas (metaloproteinases de matriz, catepsinas, caspases, fosfolipases) em tecidos patológicos permite o desenvolvimento de sistemas ativados por enzimas por meio da incorporação de sequências de clivagem específicas (Torchilin, 2014). Gradientes redox, particularmente a diferença significativa nas concentrações de glutatona entre compartimentos intra e extracelular, podem ser explorados por meio de ligações dissulfeto que se clivam seletivamente no ambiente intracelular redutor.

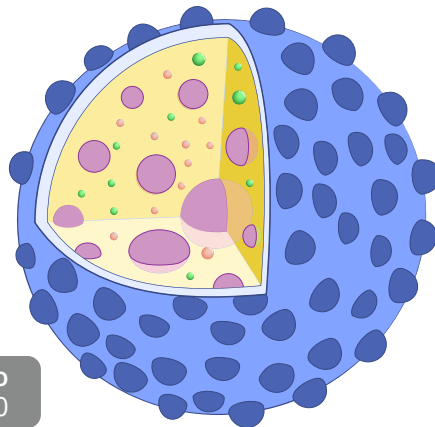
A hipóxia tumoral, enquanto limita algumas terapias (como terapia fotodinâmica), pode ser explorada por meio de sistemas ativados em condições de baixo oxigênio ou que liberam pró-fármacos ativados por redução hipóxica (Bae; Park, 2011). A integração de múltiplos estímulos microambientais em sistemas com lógica booleana aumenta significativamente a seletividade.

11.3.3. Direcionamento a organelas subcelulares

A entrega intracelular precisa a organelas específicas representa a fronteira final no direcionamento molecular (Gangopadhyay *et al.*, 2016). Peptídeos de localização nuclear (NLS) permitem o direcionamento ao núcleo para terapias que visam o DNA, enquanto peptídeos de localização mitocondrial (MLS) facilitam a entrega a mitocôndrias para induzir apoptose ou modular metabolismo (Li *et al.*, 2022).

O direcionamento a lisossomos é particularmente relevante para o tratamento de doenças de armazenamento lisossomal e para liberação endossomal eficiente, enquanto o direcionamento ao retículo endoplasmático permite modulação do processamento proteico e resposta ao estresse (Gangopadhyay *et al.*, 2016). A funcionalização com ligantes específicos para receptores de organelas (como TOM20 para mitocôndrias)

ou exploração de vias de tráfego intracelular específicas permite alcançar estes compartimentos subcelulares.



Representação de lisossomo
Figura 10

11.4. Estratégias de evasão imunológica e prolongamento da circulação

11.4.1. Estratégias de camuflagem e “stealth”

A PEGilação – conjugação com polietilenoglicol – representa a estratégia mais estabelecida para reduzir a opsonização e prolongar o tempo de circulação de NPs (Owens; Peppas, 2006). O PEG cria uma camada hidratada e dinâmica na superfície da NP que mascara a superfície subjacente, reduzindo a adsorção de proteínas opsonizantes e o reconhecimento por células do MPS. A densidade, comprimento de cadeia e conformação do PEG (*brush vs mushroom*) influenciam criticamente a eficácia da camuflagem.

Alternativas ao PEG incluem outros polímeros hidrofílicos como polioxazolinás, polivinilpirrolidona, polisarcosinas e poliglicerol, que oferecem vantagens em termos de biodegradabilidade, estabilidade a longo prazo e redução de respostas imunológicas (Knop *et al.*, 2010). Polímeros *zwitteriônicos* (como *Phosphorylcholine-based Polymers* – PCB) mimetizam a superfície exterior de membranas celulares, exibindo ultrabaixa adsorção proteica.

Estratégias biomiméticas utilizam membranas celulares (eritrócitos, leucócitos, plaquetas) ou vesículas derivadas de membranas para recobrir NPs, criando uma superfície “*self*” que evade o reconhecimento imunológico (Hu *et al.*, 2013). Esta abordagem não apenas prolonga a circulação, mas também pode conferir funcionalidades adicionais, como direcionamento natural ou capacidade de atravessar barreiras biológicas.

11.4.2. Modulação da corona proteica

Em vez de prevenir completamente a formação da corona proteica, estratégias emergentes buscam modificar intencionalmente sua composição para influenciar a biodistribuição (Cedervall *et al.*, 2012). A funcionalização com proteínas “*dysopsonins*” (como albumina, apolipoproteínas) que sinalizam “*self*” pode reduzir o *clearance* pelo MPS. A incorporação de domínios proteicos que se ligam a transportadores naturais (como transferrina para atravessar a BHE) pode direcionar a biodistribuição através de vias fisiológicas.

A engenharia da superfície para recrutar proteínas específicas da corona que facilitem

o direcionamento desejado representa uma abordagem sofisticada que aproveita os processos biológicos naturais (Monopoli *et al.*, 2012). A compreensão detalhada da composição da corona em diferentes condições fisiológicas, e sua evolução temporal é essencial para o desenvolvimento destas estratégias.

11.4.3. Superação da resposta imunológica adaptativa

A administração repetida de NPs pode induzir respostas imunológicas adaptativas, particularmente contra PEG (resposta anti-PEG) que acelera o *clearance* em administrações subsequentes (Knop *et al.*, 2010). Estratégias para mitigar esta resposta incluem o uso de polímeros alternativos, variação sistemática do polímero entre administrações, e coadministração com imunossuppressores transitórios.

A imunogenicidade dos ligantes de direcionamento, particularmente anticorpos, pode também limitar a utilidade de administrações repetidas (Bazak *et al.*, 2014). O uso de ligantes humanos ou humanizados, fragmentos de anticorpos com menor imunogenicidade, e estratégias de dessensibilização imunológica podem abordar esta limitação.

11.5. Sistemas de liberação controlada e ativável

11.5.1. Liberação sustentada e modulação temporal

Sistemas de liberação sustentada mantêm concentrações terapêuticas de fármacos por períodos prolongados, reduzindo a frequência de administração e melhorando a adesão ao tratamento (Danhier *et al.*, 2012). A liberação é tipicamente controlada por difusão do fármaco por meio da matriz da NP, erosão/degradação do material carreador, ou da combinação de ambos os mecanismos.

Polímeros biodegradáveis como PLGA permitem a liberação sustentada por meio de degradação hidrolítica controlada, com perfis de liberação ajustáveis pela composição do copolímero, peso molecular e cristalinidade (Makadia; Siegel, 2011). A liberação pulsátil ou sequencial de múltiplos fármacos é particularmente valiosa para combinações terapêuticas em que a administração em sequência específica é necessária para sinergismo.

11.5.2. Sistemas responsivos a estímulos internos

Sistemas inteligentes que respondem a estímulos específicos do microambiente patológico permitem liberação seletiva no sítio de ação (Bae; Park, 2011). O pH reduzido em endossomos/lisossomos (pH 5.0-6.5) e microambiente tumoral (pH 6.5-7.0) pode desencadear liberação por meio de mecanismos como protonação de grupos ionizáveis, hidrólise acidocatalítica ou mudanças conformacionais em polímeros pH-sensíveis.

Enzimas superexpressas em tecidos patológicos (metaloproteinases de matriz, catepsinas, fosfolipases) podem catalisar a liberação através de clivagem de ligações específicas incorporadas no carreador (Torchilin, 2014). Gradientes redox, particularmente a diferença nas concentrações de glutathione entre compartimentos intra e extracelular, podem explorar ligações dissulfeto que se clivam seletivamente no ambiente intracelular redutor.

11.5.3. Sistemas ativados por estímulos externos

Estímulos externos permitem controle espacial e temporal preciso da liberação por meio de aplicação não invasiva no sítio desejado (Andreozzi *et al.*, 2019). Hipertermia magnética utiliza NPs magnéticas que convertem energia de campos magnéticos alternados em calor local, induzindo liberação a partir de carreadores termossensíveis.

Ativação por luz, particularmente no infravermelho próximo (NIR) com maior penetração tecidual, utiliza NPs fototérmicas que convertem energia luminosa em calor para liberação térmica, ou grupos fotolábeis que sofrem clivagem quando irradiados (Andreozzi *et al.*, 2019). Ultrassom focalizado permite liberação localizada por meio de efeitos térmicos ou mecânicos que perturbam a integridade das NPs.

11.6. Superação de barreiras específicas

Quadro 31. Estratégias de direcionamento e superação de quadro. Barreiras biológicas para nanopartículas

Barreira biológica	Mecanismo de bloqueio	Estratégias de superação	Exemplos/aplicações
Barreira Hematoencefálica (BHE)	<i>Tight junctions</i> , proteínas de efluxo, enzimas metabolizantes	Ligantes de receptores (transferrina, insulina, LDL), ultrassom + microbolhas, administração intranasal	Doenças neurodegenerativas, tumores cerebrais
Barreiras epiteliais/mucosas	Muco, enzimas digestivas, pH ácido, <i>clearance</i> mucociliar	Mucoadesivos, revestimentos hidrofílicos, agentes permeabilizantes, controle de tamanho	Administração oral, pulmonar, tópica
Matriz Extracelular (MEC) Tumoral	Rede densa de colágeno, ácido hialurônico, pressão intersticial elevada	NPs com mudança de tamanho, enzimas degradadoras (hialuronidase), domínios de ligação a MEC	Penetração uniforme em tumores sólidos
Sistema Imunológico (MPS)	Opsonização, fagocitose por macrófagos, <i>clearance</i> hepático/esplênico	PEGilação, polímeros alternativos, membranas celulares, modulação da corona proteica	Prolongamento da circulação, redução de acumulação em órgãos de <i>clearance</i>

11.6.1. Estratégias para atravessar a BHE

A entrega de NPs por meio da BHE explora principalmente mecanismos de transporte ativo naturalmente presentes nesta barreira (Saraiva *et al.*, 2016). A funcionalização com ligantes de receptores de transferrina, insulina ou LDL permite a internalização via endocitose mediada por receptor, seguida por tráfego transcelular. A otimização do tamanho (tipicamente <100 nm) e propriedades de superfície é crucial para eficiência deste transporte.

Abordagens alternativas incluem a abertura temporária da BHE por meio de ultrassom focalizado com microbolhas, que induz abertura reversível das *tight junctions* por meio de mecanismos mecânicos (Negishi *et al.*, 2015). A administração intranasal permite o transporte direto ao cérebro via nervos olfatórios e trigêmeo, contornando a circulação sistêmica. A funcionalização com peptídeos de penetração celular ou toxinas (como toxina derivada) pode facilitar a *transcytose*, embora com potenciais preocupações de segurança.

Quadro 32. Estratégias de direcionamento

Tipo de direcionamento	Mecanismo	Alvos/exemplos	Vantagens
Baseado em receptores	Ligantes para receptores superexpressos	Transferrina (tumores), folato (ovário, mama), integrina $\alpha\beta 3$ (angiogênese)	Alta especificidade, internalização celular
Microambiente patológico	Resposta a estímulos específicos	pH (tumoral/endossomal), enzimas (MMPs, catepsinas), redox (GSH)	Ativação seletiva no sítio de ação
Subcelular	Peptídeos de localização organelas	NLS (núcleo), MLS (mitocôndrias), lisossomos, retículo endoplasmático	Terapias intracelulares precisas
Lógica booleana	Múltiplos estímulos para ativação	Combinações de pH, enzimas, biomarcadores	Especificidade aumentada, redução de efeitos <i>off-target</i>

Quadro 33. Estratégias de evasão imunológica

Estratégia	Mecanismo	Materiais/ abordagens	Resultados
Camuflagem <i>stealth</i>	Redução de opsonização, mascaração superficial	PEG, polioxazolinas, polivinilpirrolidona, polisarcosinas	Circulação prolongada, redução de <i>clearance</i>
Biomimética	Superfície “ <i>self</i> ”, reconhecimento natural	Membranas de eritrócitos, leucócitos, plaquetas	Evasão imunológica, funcionalidades adicionais
Modulação da corona	Recrutamento seletivo de proteínas	<i>Dysopsonins</i> (albumina), domínios de transporte	Biodistribuição controlada, direcionamento natural
Superação resposta adaptativa	Redução de imunogenicidade	Polímeros alternativos, ligantes humanizados, dessensibilização	Administrações repetidas viáveis

11.6.2. Penetração na matriz extracelular tumoral

A penetração uniforme na MEC tumoral densa requer estratégias que modifiquem as propriedades físicas das NPs ou a própria MEC (Jain; Stylianopoulos, 2010). A redução do tamanho das NPs (<50 nm) melhora significativamente a difusão, embora às custas de tempo de circulação reduzido. NPs com capacidade de mudança de tamanho – grandes durante a circulação para evitar *clearance*, pequenas após ativação no tumor – representam uma solução elegante para este dilema (Torchilin, 2014).

A modulação da MEC por meio da coadministração de enzimas degradadoras (hialuronidase, collagenase) ou inibidores de *signaling pathways* que regulam a síntese de MEC pode aumentar significativamente a penetração de NPs (Netti *et al.*, 1995). A funcionalização com domínios que interagem com componentes específicos da MEC (como domínios de ligação a colágeno ou ácido hialurônico) pode facilitar a navegação por meio desta rede complexa.

11.6.3. Escape endossomal e liberação intracelular

A liberação eficiente do carregamento terapêutico no compartimento intracelular apropriado é crucial para a atividade biológica (Varkouhi *et al.*, 2011). Estratégias para promover escape endossomal incluem o uso de polímeros com efeito “*proton sponge*” (como PEI) que tamponam o pH endossomal e induzem ruptura osmótica, peptídeos de fusão membranar (como derivados da hemaglutinina ou GALA) que perturbam a

bicamada lipídica, e materiais fotossensíveis que induzem ruptura *upon* irradiação.

A funcionalização com domínios de translocação bacterianos (como domínios de *anthrax* ou *Pseudomonas exotoxin*) ou toxinas vegetais (como ricina) pode facilitar o escape para o citosol, embora com potenciais preocupações de imunogenicidade e toxicidade (Varkouhi *et al.*, 2011). Sistemas que exploram mudanças conformacionais induzidas pelo pH ou enzimas endossomais oferecem abordagens alternativas com melhor perfil de segurança.

11.7. Perspectivas futuras e direções emergentes

11.7.1. Sistemas com lógica molecular e computação biológica

A próxima geração de sistemas de direcionamento incorporará capacidades de processamento de informação molecular que permitam respostas complexas a múltiplos *inputs* biológicos (Benenson, 2012). NPs com lógica booleana que liberam seu carregamento apenas quando múltiplos biomarcadores estão presentes simultaneamente oferecem especificidade sem precedentes. Sistemas que integram circuitos genéticos sintéticos permitem computação molecular sofisticada e respostas adaptativas ao microambiente.

A integração com sensores biológicos (*aptâmeros*, *riboswitches*, sistemas *CRISPR-based*) permite sistemas que detectam alterações no perfil de expressão gênica e respondem com a liberação do terapêutico apropriado (Benenson, 2012). Estes sistemas “fecham o *loop*” entre diagnóstico molecular e intervenção terapêutica, realizando medicina de precisão automatizada no nível celular.

11.7.2. Nanorrobótica e sistemas autônomos

O desenvolvimento de NPs com capacidades de mobilidade ativa representa uma fronteira emergente com potencial para superar barreiras de distribuição (Benenson *et al.*, 2012). Micronadadores e nanorrobôs que utilizam propulsão química (baseada em catalise de peróxido de hidrogênio ou ureia), acústica ou magnética podem navegar ativamente através de barreiras biológicas e distribuir-se uniformemente em tecidos.

Sistemas que integram *sensing*, diagnóstico e terapia em plataformas únicas permitirão intervenções adaptativas em tempo real (Benenson *et al.*, 2012). NPs que monitoram parâmetros fisiológicos ou biomarcadores e ajustam automaticamente sua atividade terapêutica representam uma visão de longo prazo que poderia revolucionar o tratamento de doenças crônicas e complexas.

11.7.3. Abordagens multiescala e integração sistêmica

A otimização do desempenho de NPs requer consideração de processos em múltiplas escalas – desde interações moleculares na superfície da NP até distribuição tecidual e farmacocinética sistêmica (Wilhelm *et al.*, 2016). Modelagem computacional multiescala que integre dinâmica molecular, mecânica de fluidos em microescala, e farmacocinética de sistemas completos pode guiar o desenho racional de NPs otimizadas.

A integração com abordagens terapêuticas convencionais (cirurgia, radioterapia, terapias sistêmicas) permite sinergias que superam as limitações de cada modalidade individual

(Blanco *et al.*, 2015). O pré-condicionamento tecidual para melhorar a entrega de NPs, a administração sequencial temporalmente otimizada, e a combinação com moduladores da barreira biológica representam estratégias promissoras.

Em conclusão, as estratégias de direcionamento e superação de barreiras biológicas para NPs evoluíram de abordagens relativamente simples baseadas no efeito EPR para sistemas sofisticados que integram direcionamento molecular ativo, evasão imunológica inteligente e liberação controlada com precisão espacial e temporal. O contínuo avanço nestas estratégias, combinado com uma compreensão cada vez mais profunda da interação NPs-sistema biológico, promete permitir intervenções terapêuticas com especificidade e eficácia sem precedentes.

Quadro 34. Sistemas de liberação controlada

Tipo de sistema	Mecanismo de ativação	Aplicações	Vantagens
Sustentada	Difusão, degradação controlada	Tratamentos crônicos, redução de frequência	Concentrações estáveis, melhor adesão
Responsiva interna	pH, enzimas, redox, hipóxia	Microambiente tumoral, compartimentos intracelulares	Liberação seletiva no sítio patológico
Ativada externa	Campos magnéticos, luz (NIR), ultrassom	Controle espacial e temporal preciso	Ativação não invasiva, alta precisão
Sequencial	Arquitetura <i>core-shell</i> , cinéticas distintas	Terapias combinadas, sinergismo temporal	Otimização de eficácia terapêutica



Quadro 35. Estratégias específicas por barreira

<i>Barreira</i>	<i>Estratégia específica</i>	<i>Mecanismo</i>	<i>Exemplo</i>
BHE	Transporte receptor-mediado	Endocitose transcelular via receptores naturais	Transferrina, insulina, LDL
MEC tumoral	NPs com mudança de tamanho	Grandes na circulação, pequenas no tumor	Ativação por estímulos do microambiente
Escape endossomal	Efeito "proton sponge"	Tamponamento pH, ruptura osmótica	PEI, peptídeos de fusão membranar
Clearance hepático	Superfícies <i>stealth</i>	Redução de opsonização, reconhecimento como "self"	PEGilação, biomimética

Quadro 36. Tendências futuras

<i>Direção emergente</i>	<i>Descrição</i>	<i>Impacto potencial</i>
Computação molecular	NPs com lógica booleana, processamento de informações	Especificidade sem precedentes, terapias inteligentes
Nanorrobótica	Mobilidade ativa, navegação autônoma	Superação ativa de barreiras, distribuição uniforme
Sistemas autônomos	<i>Sensing</i> + diagnóstico + terapia integrados	Intervenções adaptativas em tempo real
Modelagem multiescala	Integração de processos moleculares a sistêmicos	Desenho racional otimizado de NPs

CAPÍTULO 12

Biodistribuição, metabolismo e toxicidade de nanopartículas: fundamentos e avaliação de segurança

12. Biodistribuição, metabolismo e toxicidade de nanopartículas: fundamentos e avaliação de segurança

12.1. Introdução

A avaliação abrangente da biodistribuição, metabolismo e toxicidade de nanopartículas (NPs) constitui um pilar fundamental para o desenvolvimento seguro e eficaz de nanomedicamentos (Fadeel *et al.*, 2018). As propriedades únicas das NPs em escala nanométrica – elevada razão superfície-volume, comportamento quântico, mobilidade intracelular – conferem não apenas capacidades terapêuticas promissoras, mas também perfis farmacocinéticos e toxicológicos distintos dos compostos moleculares convencionais (Nel *et al.*, 2006). Este capítulo integra os princípios fundamentais que regem o comportamento biológico das NPs, desde sua administração até eliminação, com ênfase especial nas metodologias de avaliação de segurança e nas estratégias para mitigação de toxicidade. A compreensão detalhada destes processos é essencial para o desenho racional de NPs biocompatíveis e para a tradução bem-sucedida de nanomedicamentos para a prática clínica (Blanco *et al.*, 2015).

12.2. Fatores determinantes da biodistribuição de nanopartículas

12.2.1. Propriedades físico-químicas e seu impacto na farmacocinética

As propriedades físico-químicas das NPs exercem influência determinante em seu comportamento farmacocinético (Longmire *et al.*, 2008). O tamanho representa talvez o parâmetro mais crítico, governando processos fundamentais como extravasamento vascular, penetração tecidual e eliminação (Perrault *et al.*, 2009). NPs com diâmetros entre 10-100 nm tipicamente exibem o melhor equilíbrio entre tempo de circulação prolongado (evitando filtração renal rápida) e capacidade de extravasamento por meio do endotélio vascular (via efeito EPR em tumores). Partículas menores (<10 nm) são rapidamente eliminadas por filtração glomerular renal, enquanto partículas maiores (>200 nm) são eficientemente removidas pelo sistema mononuclear fagocítico (MPS).

A carga superficial influencia significativamente a interação com componentes biológicos (Fröhlich, 2012). NPs carregadas positivamente exibem maior internalização celular devido à interação eletrostática com membranas celulares negativamente carregadas, mas também maior adsorção de proteínas opsonizantes e consequente *clearance* acelerado. NPs carregadas negativamente ou neutras tipicamente apresentam tempos de circulação mais prolongados, embora com internalização celular reduzida.

A forma das NPs afeta sua dinâmica hemodinâmica, internalização celular e distribuição tecidual (Decuzzi *et al.*, 2010). Partículas esféricas exibem maior taxa de fagocitose comparado a estruturas alongadas ou discoides, que podem “nadar” mais eficientemente no fluxo sanguíneo e apresentar menor reconhecimento por fagócitos. A hidrofobicidade superficial influencia a adsorção proteica e a interação com membranas biológicas, enquanto a elasticidade/rigidez afeta a deformabilidade e capacidade de atravessar

barreiras biológicas.

12.2.2. Mecanismos de acumulação tecidual e clearance

A acumulação de NPs em tecidos específicos ocorre através de mecanismos passivos e ativos (Wilhelm *et al.*, 2016). O efeito de Permeabilidade e Retenção Aumentada (EPR) representa o principal mecanismo passivo para acumulação em tumores sólidos e sítios inflamatórios, onde a vasculatura desorganizada e hiperpermeável permite extravasamento, combinado com drenagem linfática deficiente que promove retenção (Maeda *et al.*, 2013). No entanto, a heterogeneidade do efeito EPR entre diferentes tipos tumorais e mesmo entre pacientes com o mesmo tipo de tumor representa uma limitação significativa.

O *clearance* primário de NPs ocorre principalmente por meio do sistema mononuclear fagocítico (MPS), com acumulação preferencial no fígado (células de Kupffer), baço e medula óssea (Longmire *et al.*, 2008). A magnitude deste *clearance* depende criticamente das propriedades de superfície das NPs e da composição da corona proteica formada no plasma (Cedervall *et al.*, 2007). NPs menores (<10 nm) podem ser eliminadas por filtração renal, enquanto partículas muito grandes (>200 nm) podem ser sequestradas no pulmão através de embolização capilar.

A funcionalização com ligantes específicos permite direcionamento ativo a receptores superexpressos em células-alvo, aumentando significativamente a acumulação seletiva (Peer *et al.*, 2007). No entanto, a eficácia do direcionamento ativo é frequentemente limitada pelo "*binding site barrier*", onde a ligação forte a receptores na periferia do tecido impede a penetração uniforme para regiões mais profundas.

12.3. Metabolismo e biotransformação de nanopartículas

12.3.1. Processos de biodegradação e destino intracelular

O metabolismo de NPs envolve processos complexos de biotransformação que dependem criticamente de sua composição química (Kreyling *et al.*, 2010). NPs biodegradáveis, como aquelas baseadas em polímeros (PLGA, PLA, quitosana) ou lipídios, sofrem degradação enzimática ou hidrolítica em produtos que podem ser metabolizados por meio de vias fisiológicas normais (Alexis *et al.*, 2008). A taxa de degradação deve ser cuidadosamente ajustada para garantir liberação controlada do carregamento terapêutico enquanto previne acúmulo prolongado.

NPs inorgânicas podem sofrer dissolução iônica, particularmente em ambientes acidóticos como endossomos/lisossomos ou no microambiente tumoral (Elsaesser; Howard, 2012). A liberação de íons metálicos (como Fe³⁺ de SPIONs ou Au⁺/Au³⁺ de NPs de ouro) pode ter implicações toxicológicas significativas, mas também pode explorar vias metabólicas naturais para eliminação. A formação de complexos com biomoléculas (como transferrina para ferro) pode facilitar o processamento metabólico.

No ambiente intracelular, as NPs são tipicamente internalizadas via endocitose e sequestradas em endossomos, que maturam para lisossomos em que encontram

pH ácido e enzimas degradativas (Fröhlich, 2012). O escape destes compartimentos é crucial para a atividade de muitos agentes terapêuticos, mas também influencia o destino metabólico das NPs. A autofagia representa outra via importante para o processamento intracelular de NPs, particularmente para partículas maiores ou agregados.

12.3.2. Mecanismos de eliminação e persistência biológica

A eliminação de NPs e seus produtos de degradação ocorre principalmente por meio de vias renal e hepatobiliar (Kreyling *et al.*, 2010). A eliminação renal é eficiente para NPs pequenas (<10 nm) e produtos de degradação molecular, enquanto a eliminação hepatobiliar permite a excreção de partículas maiores e agregados através da bile para o trato gastrointestinal.

A persistência biológica de NPs não biodegradáveis ou lentamente degradáveis representa uma preocupação toxicológica significativa (Oberdörster *et al.*, 2005). O acúmulo crônico em órgãos do MPS (especialmente fígado e baço) pode levar a respostas inflamatórias prolongadas, fibrose ou disfunção orgânica. A compreensão dos mecanismos de *clearance* a longo prazo é essencial para a avaliação de segurança de NPs destinadas a administrações repetidas ou crônicas.

A biopersistência é influenciada por múltiplos fatores, incluindo composição química, tamanho, forma, carga superficial e presença de revestimentos (Oberdörster *et al.*, 2005). Estratégias para reduzir a biopersistência incluem o uso de materiais biodegradáveis, projeto para facilitar a fragmentação em componentes elimináveis, e funcionalização para promover *clearance* ativo.

12.4. Mecanismos de toxicidade e respostas biológicas

12.4.1. Estresse oxidativo e geração de Espécies Reativas de Oxigênio (ERO)

A geração de ERO representa um mecanismo central de toxicidade para muitas NPs (Nel *et al.*, 2006). A alta razão superfície-volume e a presença de sítios redox-ativos na superfície de muitas NPs inorgânicas podem catalisar a produção de ERO por meio de mecanismos como reação de Fenton (para NPs contendo ferro), fotoatividade (para semicondutores), ou interação com sistemas enzimáticos celulares (como NADPH oxidase).

O estresse oxidativo resultante pode causar dano aos componentes celulares críticos, incluindo peroxidação lipídica de membranas, oxidação de proteínas (com formação de carbonilas proteicas e *cross-linking*), e dano ao DNA (com formação de 8-oxo-dG e quebras de cadeia) (Xia *et al.*, 2008). Estes danos podem desencadear vias de sinalização que levam a apoptose, necrose ou senescência, dependendo da magnitude e duração do estresse.

As defesas antioxidantes celulares, incluindo enzimas como superóxido dismutase, catalase e glutatona peroxidase, bem como antioxidantes não enzimáticos como glutatona, podem ser sobrecarregadas por exposição a NPs (Shvedova *et al.*, 2009). A depleção de glutatona e a inibição de enzimas antioxidantes podem amplificar o estresse

oxidativo e contribuir para a toxicidade.

12.4.2. Inflamação e resposta imunológica

A interação de NPs com o sistema imunológico pode desencadear respostas inflamatórias por meio de múltiplos mecanismos (Dobrovolskaia; McNeil, 2007). A ativação do inflamassoma NLRP3 por NPs que causam estresse do retículo endoplasmático, liberação de conteúdo lisossomal ou geração de ERO pode levar à produção de citocinas pró-inflamatórias como IL-1 β e IL-18.

A ativação do complemento por NPs pode gerar anafilatoxinas (C3a, C5a) que recrutam e ativam células inflamatórias, enquanto a opsonização com imunoglobulinas pode engajar receptores Fc em células do sistema imunológico (Dobrovolskaia; McNeil, 2007). A ativação de macrófagos e neutrófilos pode resultar na liberação de mediadores inflamatórios adicionais, enzimas proteolíticas e ERO, amplificando a resposta.

A imunogenicidade de NPs – sua capacidade de induzir respostas imunológicas adaptativas – representa uma preocupação particular para administrações repetidas (Dobrovolskaia; McNeil, 2007). A formação de anticorpos contra componentes das NPs (como PEG) pode acelerar o *clearance* em administrações subsequentes e potencialmente causar reações de hipersensibilidade.

12.4.3. Toxicidade em órgãos-alvo

O fígado, como principal órgão de *clearance* para muitas NPs, é particularmente vulnerável a efeitos tóxicos (Johnston *et al.*, 2010). A acumulação em células de Kupffer pode levar à ativação destas células com liberação de mediadores inflamatórios, enquanto a acumulação em hepatócitos pode interferir com funções metabólicas essenciais. A colestase (interrupção do fluxo biliar) e esteatose (acúmulo lipídico) representam manifestações específicas de toxicidade hepática.

A toxicidade renal é particularmente relevante para NPs pequenas que são eliminadas por filtração glomerular (Choi *et al.*, 2010). A acumulação em células tubulares renais pode interferir com funções de reabsorção e secreção, enquanto a obstrução tubular por agregados de NPs pode comprometer a função renal. A geração de ERO e ativação de vias inflamatórias contribuem para a nefrotoxicidade.

A toxicidade pulmonar é uma preocupação significativa para NPs administradas por inalação (Oberdörster *et al.*, 2005). A acumulação em alvéolos pode levar à ativação de macrófagos alveolares, inflamação persistente e potencial desenvolvimento de fibrose. A translocação por meio da barreira alvéolo-capilar permite acesso à circulação sistêmica e distribuição para outros órgãos.

12.5. Metodologias de avaliação de biodistribuição e toxicidade

12.5.1. Técnicas de imageamento para rastreamento de NPs

O rastreamento da biodistribuição de NPs utiliza diversas modalidades de imageamento, cada uma com vantagens e limitações específicas (Phillips *et al.*, 2014). A imagem por ressonância magnética (RM) permite o rastreamento não invasivo de NPs magnéticas (como SPIONs) com excelente resolução de tecidos moles, mas com sensibilidade limitada. A Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET) e Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único (SPECT) oferecem alta sensibilidade para NPs radiomarcadas, permitindo quantificação precisa, mas com resolução espacial limitada.

A imagem por fluorescência, particularmente no infravermelho próximo (NIR), permite rastreamento de alta sensibilidade com resolução temporal excelente, mas com penetração tecidual limitada e potencial para autofluorescência (Resch-Genger *et al.*, 2008). A imagem fotoacústica combina a sensibilidade óptica com a penetração de ultrassom, permitindo visualização tridimensional de NPs com contraste óptico.

A correlação entre diferentes modalidades (como PET/CT ou PET/MRI) permite combinar as vantagens de cada técnica, fornecendo informações simultâneas sobre distribuição anatômica e quantificação precisa (Phillips *et al.*, 2014). O desenvolvimento de NPs multimodais que incorporam múltiplos agentes de contraste facilita esta abordagem integrada.

12.5.2. Métodos analíticos para quantificação e localização

Além das técnicas de imageamento, métodos analíticos sensíveis são necessários para quantificação precisa da biodistribuição de NPs (Kreyling *et al.*, 2010). A espectrometria de massa com plasma indutivamente acoplado (ICP-MS) permite a quantificação elementar de NPs contendo metais com sensibilidade extremamente alta (faixa de ppb-ppt). A combinação com técnicas de separação (como cromatografia de exclusão por tamanho ou *field-flow fractionation*) permite a distinção entre NPs intactas e íons liberados.

A microscopia eletrônica (ME) e microanálise (EDS) permitem a visualização direta e caracterização elementar de NPs em tecidos, fornecendo informações sobre localização subcelular e estado físico-químico (Zhang *et al.*, 2013). A microscopia eletrônica de transmissão (MET) de alta resolução permite até a visualização de NPs individuais e sua interação com estruturas celulares.

Técnicas histológicas convencionais, complementadas com colorações especiais (como *Prussian blue* para NPs de ferro) ou imuno-histoquímica, fornecem informações sobre os efeitos teciduais da acumulação de NPs e as respostas patológicas associadas (Maeda *et al.*, 2013).

12.5.3 Ensaios de toxicidade *in vitro* e *in vivo*

A avaliação de toxicidade requer uma abordagem integrada que combine ensaios *in vitro* e estudos *in vivo* (Fadeel *et al.*, 2018). Ensaios *in vitro* permitem triagem de alto rendimento e investigação mecanicista, mas devem considerar limitações como a falta de complexidade fisiológica e diferenças na dosimetria comparado a condições *in vivo*.

Ensaios de viabilidade celular (MTT, WST, azul de tripano) fornecem uma medida inicial de citotoxicidade, mas devem ser complementados com ensaios mais específicos (Mosmann, 1983). A detecção de ERO (usando sondas como DCFH-DA), avaliação de integridade mitocondrial (usando corantes como JC-1) e ensaios de estresse do retículo endoplasmático fornecem informações sobre mecanismos de toxicidade.

Ensaios de genotoxicidade (ensaio cometa, ensaio de micronúcleo, ensaio γ -H2AX) avaliam o dano ao DNA, enquanto ensaios de apoptose/necrose (anexina V/PI, *caspase activation*) caracterizam os modos de morte celular (Magdolenova *et al.*, 2014). A avaliação da ativação de vias de sinalização (como NF- κ B, MAPK, Nrf2) por meio de *western blot* ou PCR quantitativo fornece insights sobre as respostas celulares às NPs.

Estudos *in vivo* são essenciais para avaliar toxicidade sistêmica, considerando farmacocinética, metabolismo e respostas integradas do organismo (Oberdörster *et al.*, 2005). Parâmetros incluem observações clínicas, peso corporal, consumo de alimento/água, hematologia, química clínica e histopatologia de órgãos-alvo. Estudos de toxicidade de repetição são particularmente importantes para NPs com potencial de acumulação crônica.

12.6. Estratégias para mitigação de toxicidade

12.6.1. Desenho racional de NPs biocompatíveis

O desenho racional de NPs com propriedades físico-químicas otimizadas representa a estratégia mais eficaz para mitigação de toxicidade (Fadeel *et al.*, 2018). A seleção de materiais biocompatíveis e biodegradáveis (como PLGA, quitosana, lipídios) previne a acumulação crônica e facilita a eliminação. O ajuste do tamanho, forma e carga superficial permite otimizar a farmacocinética e reduzir a acumulação em órgãos não alvo.

Revestimentos biocompatíveis (como PEG, polioxazolinás, polisarcosinas) reduzem a opsonização e o reconhecimento pelo MPS, prolongando o tempo de circulação e reduzindo a acumulação hepática e esplênica (Owens; Peppas, 2006). Estratégias biomiméticas que utilizam membranas celulares ou proteínas “self” (como CD47) podem enganar o sistema imunológico e promover circulação prolongada (Hu *et al.*, 2013).

A funcionalização com ligantes de direcionamento permite a acumulação seletiva em tecidos-alvo, reduzindo a exposição de tecidos saudáveis e permitindo doses mais baixas (Peer *et al.*, 2007). Sistemas ativáveis que liberam seu carregamento apenas em condições específicas do microambiente patológico oferecem especificidade adicional.

12.6.2. Estratégias de detoxificação e proteção celular

A coadministração de antioxidantes (como N-acetilcisteína, vitamina E, resveratrol) pode mitigar o estresse oxidativo induzido por NPs (Shvedova *et al.*, 2009). A pré-condicionamento com indutores de enzimas de fase II (como sulforafano) pode aumentar

as defesas antioxidantes celulares e reduzir a toxicidade.

O uso de sequestrantes de íons metálicos (como deferoxamina para ferro) pode prevenir a toxicidade associada à dissolução de NPs metálicas (Elsaesser; Howard, 2012). Moduladores da resposta inflamatória (como inibidores de NLRP3 ou anticorpos anticitocinas) podem controlar respostas imunológicas excessivas.

Estratégias que promovem a eliminação ativa de NPs, como a indução de autofagia ou exocitose, podem reduzir a acumulação intracelular e a toxicidade associada (Fröhlich, 2012). A funcionalização com grupos que facilitam a eliminação hepatobiliar ou renal pode acelerar o *clearance*.

12.7. Perspectivas futuras e desafios

12.7.1. Abordagens de toxicologia preditiva e de alto conteúdo

O desenvolvimento de abordagens de toxicologia preditiva baseadas em *omics* (transcriptômica, proteômica, metabolômica) permite a identificação de assinaturas moleculares de toxicidade e a predição de efeitos adversos (Fadeel *et al.*, 2018). A integração com inteligência artificial e aprendizado de máquina permite a análise de grandes conjuntos de dados complexos e a identificação de padrões preditivos.

Plataformas de *screening* de alto conteúdo que combinam imageamento automatizado com análise multiparamétrica permitem a avaliação simultânea de múltiplos *endpoints* de toxicidade em sistemas celulares complexos (como organoides ou coculturas) (Fadeel *et al.*, 2018). Estas abordagens fornecem informações mais relevantes fisiologicamente comparado a ensaios convencionais.

12.7.2. Modelos avançados para avaliação de segurança

O desenvolvimento de modelos *in vitro* mais sofisticados (como organoides, órgãos-em-chip, coculturas 3D) permite a avaliação de toxicidade em sistemas que mimetizam melhor a complexidade tecidual (Fadeel *et al.*, 2018). Estes modelos permitem estudar efeitos em múltiplos tipos celulares, interações célula-célula e respostas integradas.

Modelos *in vivo* humanizados (como camundongos com sistema imunológico humano) permitem a avaliação de respostas imunológicas específicas de humanos, particularmente relevantes para NPs que interagem com o sistema imunológico (Fadeel *et al.*, 2018). Modelos de doenças específicas permitem a avaliação de toxicidade no contexto patológico relevante.

12.7.3. Abordagens integradas e *framework* regulatório

A integração de dados de múltiplas fontes (estrutura físico-química, propriedades biológicas, dados de toxicidade) por meio de abordagens de biologia de sistemas permite uma compreensão holística dos determinantes de toxicidade de NPs (Fadeel *et al.*, 2018). O desenvolvimento de *frameworks* computacionais que relacionam propriedades físico-químicas com atividade biológica permite o desenho preditivo de NPs seguras.

O estabelecimento de *guidelines* regulatórias específicas para nanomedicamentos é

essencial para garantir avaliação de segurança adequada e facilitar a tradução clínica (Hoshyar *et al.*, 2016). A harmonização de requisitos entre diferentes agências regulatórias e o desenvolvimento de *standards* para caracterização e testes de segurança acelerarão o desenvolvimento de nanomedicamentos seguros e eficazes.

Em conclusão, a avaliação abrangente da biodistribuição, metabolismo e toxicidade de NPs é essencial para o desenvolvimento de nanomedicamentos seguros e eficazes. Por meio do desenho racional baseado na compreensão dos determinantes de seu comportamento biológico, e da implementação de estratégias avançadas de avaliação de segurança, é possível maximizar o potencial terapêutico das NPs enquanto se minimizam riscos à saúde.

Quadro 37. Explicativa: biodistribuição, metabolismo e toxicidade de Nanopartículas (NPs)

Tópico principal	Fatores determinantes & mecanismos	Consequências biológicas & toxicidade	Metodologias de avaliação & estratégias de mitigação
Biodistribuição <i>Para onde as NPs vão no organismo?</i>	Propriedades físico-químicas: • Tamanho: 10-100 nm (equilíbrio ideal); <10 nm (eliminação renal); >200 nm (captura pelo fígado/baço); • Carga superficial: Positiva (mais internalização, menos circulação); negativa/neutra (mais circulação); • Forma: Esféricas (mais fagocitadas); alongadas (mais circulação). Mecanismos de acúmulo: • Passivo: Efeito EPR em tumores; • Ativo: Funcionalização com ligantes; • Clearance: Remoção pelo sistema mononuclear fagocítico (fígado, baço).	A distribuição define quais órgãos são expostos e, portanto, potenciais alvos de toxicidade. Acúmulo em órgãos não-alvo (ex.: fígado) é comum e pode levar a efeitos adversos.	Avaliação: • Imageamento: RM, PET/SPECT, fluorescência; • Análise: ICP-MS para quantificação elemental; microscopia eletrônica.



Quadro 37. Explicativa: biodistribuição, metabolismo e toxicidade de Nanopartículas (NPs)

Tópico principal	Fatores determinantes & mecanismos	Consequências biológicas & toxicidade	Metodologias de avaliação & estratégias de mitigação
Metabolismo e biotransformação <i>Como as NPs são processadas e eliminadas?</i>	Biodegradação: • Poliméricas/lipídicas: Degradação enzimática em produtos excretáveis; • Inorgânicas: Dissolução iônica (ex: liberação de Fe^{3+}, Au^+), que pode ser tóxica. Eliminação: • Renal: Para NPs pequenas e íons; • Hepatobiliar: Para partículas e agregados maiores; • Biopersistência: Acúmulo crônico de materiais não/biodegradáveis lentos.	A liberação de íons metálicos pode desencadear toxicidade. A biopersistência pode levar a inflamação crônica e fibrose nos órgãos de acúmulo (ex.: fígado, baço).	Mitigação: • Desenho: Usar materiais biodegradáveis (ex.: PLGA); • Detoxificação: Coadministrar sequestrantes de íons (ex.: deferoxamina).
Mecanismos de toxicidade <i>Como as NPs causam danos?</i>	Estresse oxidativo: • Geração de Espécies Reativas de Oxigênio (ERO) que danificam lipídios, proteínas e DNA. Inflamação: • Ativação do sistema imunológico (inflamassoma, complemento), levando à liberação de citocinas. Toxicidade em órgãos-alvo: • Fígado: Ativação de células de Kupffer, disfunção hepatócitos; • Rim: Obstrução tubular, danos às células de filtração; • Pulmão: Inflamação e fibrose (via inalação).	Danos celulares que levam a morte (apoptose/necrose), inflamação crônica, fibrose e potencial dano ao DNA (genotoxicidade).	Avaliação: • In vitro: Ensaios de viabilidade, ERO, genotoxicidade (ensaio cometa); • In vivo: Histopatologia, química clínica, hematologia. Mitigação: • Coadministração de antioxidantes (ex.: N-acetilcisteína).

Quadro 37. Explicativa: biodistribuição, metabolismo e toxicidade de Nanopartículas (NPs)

Tópico principal	Fatores determinantes & mecanismos	Consequências biológicas & toxicidade	Metodologias de avaliação & estratégias de mitigação
Estratégias de mitigação & perspectivas futuras <i>Como tornar as NPs mais seguras?</i>	Desenho racional: • "Furtividade": Revestimentos com PEG ou membranas celulares para evitar o sistema imune; • Direcionamento ativo: Ligantes para acumulação seletiva no tecido-alvo. Futuro: • Toxicologia preditiva: Uso de "omics" e IA para prever toxicidade; • Modelos avançados: Órgãos-em-chip e modelos humanizados para testes mais realistas.	Redução da toxicidade em tecidos saudáveis, aumento da eficácia terapêutica e previsibilidade de efeitos adversos, acelerando o desenvolvimento clínico.	Framework regulatório: • Estabelecimento de diretrizes específicas para a caracterização e teste de segurança de nanomedicamentos.

CAPÍTULO 13

Projeto racional e avaliação de segurança de nanopartículas

13. Projeto racional e avaliação de segurança de nanopartículas

O desenvolvimento de nanopartículas (NPs) para aplicações médicas requer uma abordagem integrada que combine o *design* racional com uma avaliação rigorosa de segurança. A engenharia de NPs com propriedades físico-químicas cuidadosamente selecionadas é essencial para otimizar a biodistribuição, minimizar a toxicidade e maximizar a eficácia terapêutica (Wicki *et al.*, 2015). Paralelamente, a avaliação sistemática da toxicidade *in vitro* e *in vivo* é crucial para garantir a biocompatibilidade e a viabilidade clínica dessas plataformas (Fadeel *et al.*, 2018). Este capítulo aborda os princípios do projeto racional de NPs e as estratégias para avaliação de sua segurança, integrando os avanços recentes e as perspectivas futuras na área.

13.1. Princípios do projeto racional de nanopartículas

O *design* racional de NPs envolve a consideração de múltiplos fatores interdependentes, incluindo tamanho, forma, carga superficial, composição química e funcionalização com ligantes biológicos. A manipulação desses parâmetros permite otimizar o desempenho das NPs em ambientes biológicos complexos.

13.1.1. Tamanho, forma e composição

O tamanho das partículas é um fator crítico que influencia diretamente sua biodistribuição e *clearance*. Partículas menores que 10 nm são rapidamente eliminadas por filtração renal, enquanto partículas maiores que 200 nm são frequentemente sequestradas pelo sistema reticuloendotelial, principalmente no fígado e baço (Longmire *et al.*, 2008). Partículas com tamanho entre 10 e 100 nm apresentam um equilíbrio ideal, favorecendo uma melhor penetração tecidual, tempo de circulação prolongado e acúmulo seletivo em tumores por meio do efeito de permeabilidade e retenção aumentada (EPR) (Maeda *et al.*, 2013).

A forma das partículas também exerce influência significativa sobre sua internalização celular e biodistribuição. Partículas esféricas geralmente apresentam maior taxa de fagocitose, enquanto estruturas alongadas ou filamentosas podem evadir o sistema imunológico e permanecer circulando por períodos mais prolongados (Decuzzi *et al.*, 2010). A composição química – seja polimérica, lipídica, metálica ou híbrida – determina a estabilidade, biocompatibilidade e perfil de degradação das NPs, influenciando diretamente a liberação controlada de fármacos e a toxicidade sistêmica (Blanco *et al.*, 2015; Peer *et al.*, 2007).

13.1.2. Revestimento e modificação de superfície

O revestimento das NPs com materiais biocompatíveis é uma das estratégias mais eficazes para reduzir a toxicidade e prolongar a meia-vida no organismo (Owens; Peppas, 2006). A PEGilação, ou recobrimento com polietilenoglicol (PEG), cria uma camada hidrofílica que diminui a opsonização por proteínas plasmáticas, evita a captura por macrófagos e prolonga a circulação sanguínea (Salvati *et al.*, 2013). Essa abordagem já foi empregada com sucesso em lipossomas carregados com doxorrubicina, reduzindo significativamente a cardiotoxicidade associada ao fármaco (Barenholz, 2012).

A modificação com ligantes específicos, como anticorpos monoclonais, peptídeos ou aptâmeros, permite o direcionamento ativo das NPs para células tumorais, tecidos inflamatórios ou órgãos específicos, aumentando a seletividade terapêutica e diminuindo efeitos adversos em tecidos não alvo (Kumar *et al.*, 2015). Combinada com sistemas de liberação responsiva a estímulos fisiológicos, essa abordagem contribui para terapias mais precisas e personalizadas.

13.2. Avaliação de segurança e toxicidade

A avaliação sistemática da toxicidade das NPs é fundamental para garantir sua segurança clínica. Diferentemente de moléculas convencionais, as NPs interagem com componentes celulares e moleculares de maneira complexa e muitas vezes imprevisível, podendo induzir efeitos tóxicos que não se manifestam em compostos de maior escala (Fröhlich, 2012). Por isso, a integração de abordagens *in vitro* e *in vivo* é essencial para uma análise abrangente dos efeitos biológicos.

13.2.1. Avaliação *in vitro* da toxicidade

Os testes *in vitro* são amplamente utilizados como etapa inicial para investigar a biocompatibilidade das NPs em sistemas controlados, fornecendo dados preliminares sobre efeitos citotóxicos, genotóxicos e inflamatórios (Fadeel *et al.*, 2018).

- **Testes de viabilidade celular:** Métodos clássicos, como MTT, WST-1 e exclusão por azul de tripano, são empregados para medir o metabolismo mitocondrial e a integridade da membrana celular após a exposição a NPs (Mosmann, 1983; Zhang *et al.*, 2020). Esses ensaios fornecem informações essenciais sobre a capacidade das células de manter suas funções metabólicas, sendo amplamente utilizados em avaliações iniciais de citotoxicidade.
- **Estresse oxidativo e produção de Espécies Reativas de Oxigênio (ERO):** O estresse oxidativo é considerado um mecanismo central de toxicidade induzida por NPs (Nel *et al.*, 2006). A elevada área superficial das partículas aumenta a reatividade química, promovendo a formação de Espécies Reativas de Oxigênio (ERO), que podem danificar proteínas, lipídios e DNA celular (Xia *et al.*, 2008). Ensaios fluorimétricos com sondas como DCFH-DA permitem monitorar a produção intracelular de ROS, fornecendo dados fundamentais para o *design* de NPs com menor potencial tóxico (Shvedova *et al.*, 2009).
- **Citotoxicidade e genotoxicidade:** A genotoxicidade é avaliada por testes como *Comet assay* e ensaio de micronúcleo, detectando quebras de DNA e aberrações cromossômicas (Magdolenova *et al.*, 2014). A indução de apoptose ou necrose é analisada por citometria de fluxo, utilizando marcadores como anexina V e iodeto de propídio (Wang *et al.*, 2014). Esses métodos são essenciais para compreender o potencial mutagênico e carcinogênico das NPs e para orientar modificações na funcionalização e composição das partículas visando reduzir riscos biológicos.

13.2.2. Avaliação *in vivo* da toxicidade

Os modelos animais fornecem uma visão sistêmica e dinâmica dos efeitos das NPs, permitindo analisar interações complexas com órgãos, tecidos e sistemas biológicos (Oberdörster *et al.*, 2005).

- **Toxicidade aguda e crônica:** Ensaios de toxicidade aguda investigam efeitos imediatos após a administração de uma dose única de NPs, enquanto estudos crônicos avaliam exposições repetidas ou prolongadas (Elsaesser; Howard, 2012). As análises incluem parâmetros clínicos, bioquímicos e histopatológicos, abrangendo órgãos como fígado, rins, pulmões e cérebro (Yang *et al.*, 2021). Evidências demonstram, por exemplo, que NPs metálicas podem induzir fibrose pulmonar ou disfunção hepática após exposições prolongadas (Johnston *et al.*, 2010), destacando a necessidade de monitoramento longitudinal.
- **Estudos de biodistribuição e metabolismo:** A biodistribuição é estudada com técnicas de imagem avançadas, como PET, SPECT e RM, permitindo rastrear NPs funcionalizadas em tempo real e mapear sua acumulação em órgãos-alvo (Phillips *et al.*, 2014). Frequentemente, há acúmulo em órgãos do sistema retículo-endotelial, como fígado e baço, associado a potenciais efeitos adversos (Longmire *et al.*, 2008). Além disso, a degradação metabólica das NPs precisa ser monitorada, uma vez que os produtos de metabolismo podem gerar toxicidade secundária (Yang *et al.*, 2021).
- **Estudos de imunotoxicidade:** As NPs podem modular a resposta imunológica, induzindo inflamação, ativação de macrófagos e produção de citocinas pró-inflamatórias (Dobrovolskaia; McNeil, 2007). Estudos indicam que nanopartículas de dióxido de titânio e prata podem estimular a produção de IL-6 e TNF- α , afetando a homeostase imunológica (Sousa *et al.*, 2023). Portanto, a avaliação de imunotoxicidade é essencial para evitar reações adversas que comprometam a eficácia terapêutica e a segurança clínica.

13.3. Estratégias integradas para minimizar riscos

A avaliação da toxicidade das NPs é desafiadora devido às suas propriedades únicas, que podem desencadear respostas biológicas imprevisíveis. A combinação de ensaios *in vitro* e *in vivo* fornece uma visão abrangente: os primeiros fornecem dados iniciais sobre citotoxicidade, genotoxicidade e estresse oxidativo, enquanto os segundos permitem compreender os efeitos sistêmicos, incluindo toxicidade aguda, crônica, imunológica e metabólica (Fadeel *et al.*, 2018).

Além disso, técnicas avançadas de imagem, análises moleculares e histopatológicas são essenciais para rastrear biodistribuição, metabolismo e interação com células-alvo, permitindo o *design* racional de nanomateriais mais seguros. Estratégias como PEGilação, revestimentos poliméricos, funcionalização com ligantes específicos e desenvolvimento de partículas biodegradáveis têm se mostrado eficazes na redução de toxicidade e aumento da biocompatibilidade (Blanco *et al.*, 2015; Shi *et al.*, 2017).

13.4. Perspectivas futuras e aplicações clínicas

O desenvolvimento contínuo de NPs seguras e eficazes depende da avaliação sistemática

da toxicidade e biodistribuição, permitindo a transição segura da nanotecnologia para a prática clínica. A integração de estudos *in vitro*, modelos animais e tecnologias avançadas de imagem molecular possibilita monitoramento em tempo real, ajustes terapêuticos personalizados e mitigação de riscos de efeitos adversos.

Estratégias inovadoras emergentes incluem:

A. Nanopartículas responsivas a estímulos específicos, como pH, temperatura, enzimas ou campos magnéticos, que liberam terapêuticos apenas no local de interesse, minimizando efeitos sistêmicos (Torchilin, 2014).

B. Plataformas multifuncionais (*theranostics*) que integram diagnóstico e terapia, permitindo monitoramento em tempo real da biodistribuição e da resposta terapêutica.

C. Integração com inteligência artificial e modelagem computacional, para otimizar seleção de ligantes, prever interações biológicas e personalizar terapias em nível individual.

Essas estratégias abrem caminho para terapias mais eficazes, direcionadas e com riscos minimizados, consolidando a nanotecnologia como ferramenta transformadora na medicina moderna (Fadeel; Garcia-Bennett, 2010). Além disso, a padronização de protocolos de avaliação toxicológica e a aplicação de princípios de *design* seguro por projeto são essenciais para viabilizar regulamentações robustas e promover a confiança clínica em terapias baseadas em NPs.

13.4.1 Projeto racional e avaliação de segurança de nanopartículas

A translação clínica de nanopartículas (NPs) representa um dos desenvolvimentos mais promissores da medicina moderna, oferecendo possibilidades revolucionárias em diagnóstico, entrega dirigida de fármacos e terapias avançadas (Blanco *et al.*, 2015; Shi *et al.*, 2017). No entanto, o potencial transformador dessas nanotecnologias está intrinsecamente ligado à capacidade de garantir sua segurança e biocompatibilidade. Diferentemente das moléculas convencionais, as NPs apresentam propriedades físico-químicas únicas – tamanho nanométrico, elevada área superficial, capacidade de funcionalização e comportamentos quânticos – que modulam interações biológicas complexas e frequentemente imprevisíveis (Nel *et al.*, 2006; Fröhlich, 2012). Este capítulo integra os princípios do projeto racional de NPs com metodologias avançadas de avaliação de segurança, estabelecendo um *framework* abrangente para o desenvolvimento de nanomedicamentos clinicamente viáveis.

13.5. Princípios fundamentais do projeto racional

O *design* racional de nanopartículas constitui a primeira linha de defesa contra potenciais efeitos adversos, utilizando princípios de engenharia molecular para otimizar a segurança intrínseca desses sistemas.

13.5.1. Propriedades físico-químicas e sua influência na biocompatibilidade

As propriedades intrínsecas das NPs determinam fundamentalmente suas interações biológicas e perfil toxicológico. O tamanho nanométrico (1-100 nm) confere uma área superficial extraordinariamente elevada, aumentando exponencialmente a reatividade química e a propensão para gerar Espécies Reativas de Oxigênio (ERO), que podem induzir estresse oxidativo, danos a membranas, proteínas e DNA, culminando em disfunção celular ou morte (Nel *et al.*, 2006).

A forma geométrica das NPs modula significativamente sua internalização celular e padrões de biodistribuição. Nanopartículas esféricas tendem a apresentar maior taxa de fagocitose, enquanto estruturas alongadas, discoidais ou filamentosas demonstram capacidade superior em evadir o sistema imunológico e prolongar o tempo de circulação sistêmica (Zhang *et al.*, 2016). A carga superficial emerge como outro parâmetro crítico – partículas carregadas positivamente interagem mais fortemente com membranas celulares negativamente carregadas, potencializando tanto a internalização celular quanto efeitos citotóxicos indesejados (Fröhlich, 2012).

13.5.2. Estratégias avançadas de modificação de superfície

A funcionalização superficial representa a principal estratégia para mitigar riscos toxicológicos e otimizar o desempenho biológico das NPs. A PEGilação – recobrimento com polietilenoglicol – cria uma camada hidrofílica que reduz drasticamente a opsonização por proteínas plasmáticas, minimiza a captura por macrófagos e prolonga significativamente a meia-vida circulatória (Owens; Peppas, 2006). Esta abordagem demonstrou sucesso notável em formulações clinicamente aprovadas, como lipossomas de doxorubicina, em que reduziu substancialmente a cardiotoxicidade associada ao fármaco (Barenholz, 2012).

Estratégias complementares incluem a funcionalização com ligantes biológicos específicos (anticorpos monoclonais, peptídeos, aptâmeros) que permitem o direcionamento ativo para receptores superexpressos em células-alvo, aumentando a seletividade terapêutica e reduzindo a exposição sistêmica (Kumar *et al.*, 2015). O desenvolvimento de “nanopartículas inteligentes” responsivas a estímulos específicos do microambiente patológico (pH ácido, enzimas sobre-expressas, gradientes redox) representa a fronteira mais avançada do *design* seguro, permitindo ativação localizada e liberação controlada de agentes terapêuticos (Torchilin, 2014).

13.6. Metodologias abrangentes de avaliação de segurança

A avaliação robusta da segurança das NPs requer uma abordagem multimodal que integre métodos *in vitro* e *in vivo*, proporcionando uma compreensão abrangente dos efeitos biológicos em diferentes níveis de complexidade.

13.6.1. Avaliação *in vitro* da citocompatibilidade

Os sistemas *in vitro* fornecem plataformas valiosas para triagem rápida e mecanística da biocompatibilidade, permitindo a avaliação de múltiplos parâmetros toxicológicos em condições controladas.

- **Ensaio de viabilidade e homeostase celular:** Métodos estabelecidos como MTT, WST-1 e exclusão por azul de tripano avaliam o metabolismo mitocondrial e a integridade da membrana celular após exposição a NPs (Mosmann, 1983; Zhang *et al.*, 2020). Estas técnicas fornecem dados quantitativos essenciais para determinação de curvas dose-resposta e identificação de concentrações seguras de trabalho.
- **Avaliação do estresse oxidativo:** A geração de Espécies Reativas de Oxigênio (ROS) constitui um mecanismo primário de toxicidade nanomaterial. Ensaio fluorimétrico utilizando sondas como DCFH-DA permitem a quantificação dinâmica da produção intracelular de ROS, identificando NPs com potencial oxidativo elevado e orientando reformulações para mitigar este efeito (Xia *et al.*, 2008; Shvedova *et al.*, 2009).
- **Análise de genotoxicidade e mecanismos de morte celular:** A avaliação do potencial genotóxico por meio de ensaios de cometa e micronúcleo detecta danos ao DNA e aberrações cromossômicas induzidas por NPs (Magdolenova *et al.*, 2014). Complementarmente, a citometria de fluxo com anexina V/iodeto de propídio caracteriza os modos de morte celular (apoptose vs necrose), fornecendo *insights* sobre os mecanismos citotóxicos subjacentes (Wang *et al.*, 2014).

13.6.2 Avaliação *in vivo* de toxicidade sistêmica

Modelos animais proporcionam uma visão indispensável da toxicologia sistêmica, capturando a complexidade das interações NPs-organismo que não podem ser reproduzidas *in vitro*.

- **Estudos de toxicidade aguda e crônica:** Ensaio de toxicidade aguda avaliam respostas imediatas à administração única, enquanto estudos crônicos investigam efeitos cumulativos de exposições repetidas ou prolongadas (Elsaesser; Howard, 2012). Estas avaliações incluem monitoramento clínico rigoroso, análises bioquímicas sanguíneas e exames histopatológicos detalhados de órgãos críticos (fígado, rins, pulmões, baço, cérebro), identificando alterações morfológicas e funcionais indicativas de toxicidade orgânica (Yang *et al.*, 2021).
- **Farmacocinética avançada e biodistribuição:** Técnicas de imagem molecular (PET, SPECT, RM) permitem o rastreamento em tempo real de NPs marcadas, mapeando sua distribuição tissular, farmacocinética e padrões de acúmulo (Phillips *et al.*, 2014). A caracterização da formação da “corona proteica” e sua influência na farmacocinética representa uma área de investigação crítica para prever o comportamento biológico das NPs (Monopoli *et al.*, 2012).
- **Avaliação de imunotoxicidade:** As NPs podem modular profundamente as respostas imunológicas, induzindo ativação de macrófagos, produção de citocinas pró-inflamatórias (IL-6, TNF- α) e alterações na homeostase imunológica (Dobrovolskaia; McNeil, 2007). A caracterização completa do perfil imunológico é essencial para prever reações de hipersensibilidade, inflamação crônica ou supressão imunológica (Sousa *et al.*, 2023).

13.7. Estratégias integradas para mitigação de riscos

A gestão proativa de riscos na nanotecnologia médica requer a implementação de estratégias multifacetadas que abordem os desafios de segurança em múltiplas frentes.

13.7.1. Princípios de *design* seguro por projeto

A incorporação de critérios de segurança desde as fases iniciais de desenvolvimento representa a abordagem mais eficaz para mitigação de riscos. Isto inclui a seleção de materiais intrinsecamente biodegradáveis (PLGA, lipídios, quitosana), o *design* de sistemas responsivos que minimizam a exposição sistêmica, e a funcionalização superficial para direcionamento ativo que reduz o acúmulo em órgãos não-alvo (Blanco *et al.*, 2015; Shi *et al.*, 2017).

13.7.2. Abordagens avançadas de caracterização

A caracterização exaustiva das propriedades físico-químicas das NPs – tamanho, distribuição, carga ζ , potencial, área superficial, composição elementar – é fundamental para estabelecer correlações estrutura-atividade confiáveis e garantir a reprodutibilidade entre lotes (Fadeel *et al.*, 2018). A implementação de protocolos padronizados para avaliação da formação de corona proteica e sua influência na toxicidade constitui uma prioridade na área.

13.7.3. Modelos preditivos e *framework* regulatório

O desenvolvimento de modelos *in silico* baseados em inteligência artificial e Relações Quantitativas Estrutura-Atividade (QSAR) promete acelerar a triagem e otimização de NPs seguras (Puzyn *et al.*, 2009). Paralelamente, a harmonização de protocolos regulatórios internacionais e a criação de bancos de dados abrangentes sobre toxicidade de nanomateriais são essenciais para estabelecer um *framework* regulatório robusto que garanta a segurança do paciente sem impedir a inovação terapêutica.

13.8. Perspectivas futuras e conclusões

O futuro da avaliação de segurança de nanopartículas está evoluindo em direção a paradigmas mais integrativos e preditivos. A convergência de **órgãos-em-chip**, modelos de inteligência artificial e técnicas de imagem molecular de alta resolução permitirá a construção de perfis de segurança mais completos e mecanicistas, reduzindo a dependência de modelos animais e acelerando o desenvolvimento clínico.

A implementação consistente dos princípios de projeto racional aqui descritos, combinada com metodologias de avaliação robustas e estratégias proativas de mitigação de riscos, posiciona a nanotecnologia médica para realizar seu potencial transformador na prática clínica. Por meio destas abordagens integradas, as nanopartículas podem emergir como ferramentas terapêuticas não apenas eficazes, mas também notavelmente seguras, inaugurando uma nova era na medicina de precisão.

Quadro 38. Explicativa: Projeto racional e avaliação de segurança de nanopartículas

Componente	Objetivo principal	Estratégias/parâmetros	Métodos de avaliação
Projeto racional <i>Design para segurança e eficácia</i>	Desenvolver NPs seguras e eficazes através do controle de propriedades físico-químicas.	Propriedades físico-químicas: • Tamanho: 10-100 nm (ideal para circulação e EPR); • Forma: Alongada (mais circulação) vs esférica (mais fagocitose); • Carga superficial: Controlar para reduzir citotoxicidade. Modificação de superfície: • PEGilação: Para “furtividade” e maior circulação; • Funcionalização: Ligantes (anticorpos, peptídeos) para direcionamento ativo; • Sistemas Inteligentes: Resposta a pH, enzimas ou temperatura.	-
Avaliação de segurança <i>Verificação da biocompatibilidade</i>	Avaliar sistematicamente os efeitos biológicos e toxicidade das NPs.	Avaliação <i>in vitro</i>: • Viabilidade celular: Para “furtividade” e maior circulação; • Estresse oxidativo: Ensaio com ROS (sonda DCFH-DA); • Genotoxicidade: Ensaio cometa, ensaio de micronúcleo; • Morte celular: Anexina V/iodeto de propídio (citometria). Modificação de superfície: • PEGilação: Para “furtividade” e maior circulação.	Técnicas de imageamento: • PET, SPECT, RM. Análises laboratoriais: • Bioquímica sanguínea; • Histopatologia; • Citometria de fluxo.

Quadro 38. Explicativa: Projeto racional e avaliação de segurança de nanopartículas

Componente	Objetivo principal	Estratégias/parâmetros	Métodos de avaliação
Mitigação de riscos <i>Estratégias integradas para reduzir toxicidade</i>	Minimizar riscos por meio de abordagens proativas.	Design seguro por projeto: • Materiais biodegradáveis (PLGA, lipídios); • Sistemas responsivos; • Direcionamento ativo. Caracterização avançada: • Propriedades físico-químicas; • Corona proteica. Modelos preditivos: • IA e QSAR (Relações Quantitativas Estrutura-Atividade); • <i>Framework</i> regulatório harmonizado.	Abordagens futuras: • Órgãos-em-chip; • Modelos <i>in silico</i>; • Técnicas de imagem de alta resolução.
Perspectivas futuras <i>Direções e inovações</i>	Desenvolver NPs mais seguras e eficazes para aplicação clínica.	Nanopartículas inteligentes: • Resposta a estímulos específicos; • Liberação controlada no local-alvo. Plataformas teranósticas: • Integração diagnóstico-terapia; • Monitoramento em tempo real. Tecnologias avançadas: • Inteligência artificial; • Modelagem computacional; • Medicina personalizada.	Tendências: • Protocolos padronizados; • Bancos de dados de toxicidade; • Redução do uso de modelos animais.

CAPÍTULO 14

Aspectos regulatórios, éticos e translacionais

14. Aspectos regulatórios, éticos e translacionais

14.1 Introdução: A necessidade de uma estrutura regulatória e ética

O acelerado desenvolvimento e a crescente aplicação clínica das nanopartículas (NPs) exigem uma estrutura regulatória robusta e diretrizes éticas claras que garantam a segurança, eficácia e equidade no uso dessas tecnologias inovadoras. A transição da nanotecnologia do laboratório para a prática clínica enfrenta desafios complexos, que vão desde a caracterização físico-química precisa dos nanomateriais até a avaliação de seus impactos a longo prazo na saúde humana e no meio ambiente. Este capítulo aborda os aspectos regulatórios, éticos e translacionais essenciais para a integração responsável das NPs na medicina, destacando a importância de um diálogo multidisciplinar contínuo entre cientistas, clínicos, reguladores, especialistas e a sociedade.

14.2. Marcos regulatórios para nanomedicina

14.2.1. Agências regulatórias e abordagens atuais

Diferentes agências regulatórias em todo o mundo, como a *Food and Drug Administration* (FDA) dos EUA, a *European Medicines Agency* (EMA) e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) no Brasil, têm desenvolvido *frameworks* para a avaliação de produtos nanoterapêuticos e de diagnóstico. No entanto, a natureza única das NPs – com propriedades que podem diferir significativamente de suas contrapartes em macroescala – exige adaptações nos protocolos de avaliação de segurança e eficácia (Etheridge *et al.*, 2013).

A regulamentação atual geralmente se baseia em diretrizes existentes para medicamentos e dispositivos médicos, mas com considerações adicionais para características específicas das NPs, como:

- **Caracterização físico-química:** Tamanho, distribuição de tamanho, forma, carga superficial, área superficial, composição química e estabilidade coloidal devem ser rigorosamente caracterizados e controlados entre lotes (Hoshyar *et al.*, 2016).
- **Toxicologia e segurança:** Ensaios toxicológicos devem considerar não apenas a toxicidade aguda, mas também efeitos crônicos, imunogenicidade, potencial de bioacumulação e toxicidade em órgãos-alvo e não alvo (Nel *et al.*, 2006; Fadeel *et al.*, 2018).
- **Farmacocinética e farmacodinâmica (PK/PD):** Estudos detalhados de biodistribuição, metabolismo, vias de eliminação e meia-vida são essenciais para estabelecer doses seguras e eficazes (Wilhelm *et al.*, 2016).

14.2.2. Desafios regulatórios específicos

A complexidade das NPs apresenta desafios únicos para os reguladores:

- **Reprodutibilidade e controle de qualidade:** A produção em larga escala de NPs com propriedades consistentes é um desafio técnico significativo. Variações mínimas nos parâmetros de síntese podem resultar em alterações críticas no comportamento

biológico (Anselmo; Mitragotri, 2021).

- **Corona proteica:** A adsorção de proteínas à superfície das NPs *in vivo* forma uma “corona” que pode alterar sua identidade biológica, farmacocinética e toxicidade, complicando a previsibilidade dos efeitos (Monopoli *et al.*, 2012).
- **Falta de testes padronizados:** Muitos dos testes toxicológicos convencionais não são totalmente adequados para avaliar nanomateriais, exigindo o desenvolvimento e a validação de novos métodos (Oberdörster *et al.*, 2005).

14.3. Considerações éticas no uso de nanopartículas

14.3.1. Consentimento informado e transparência

O uso de tecnologias complexas como as NPs em ensaios clínicos e na prática médica exige um processo de consentimento informado robusto. Os pacientes devem compreender os potenciais riscos e benefícios, incluindo incertezas sobre efeitos de longo prazo. A transparência sobre a natureza experimental de algumas nanoterapias é fundamental para manter a confiança do público (Resnik, 2014).

14.3.2. Equidade e acesso

O alto custo associado ao desenvolvimento e produção de nanomedicamentos pode limitar seu acesso, exacerbando disparidades em saúde. É imperativo que políticas públicas e modelos de negócios busquem garantir que os benefícios da nanotecnologia médica sejam distribuídos de forma justa e equitativa, especialmente em países em desenvolvimento (Ventola, 2017).

14.3.3. Privacidade e uso de dados

As plataformas teranósticas geram grandes volumes de dados moleculares e fisiológicos dos pacientes. Surge, portanto, a questão ética sobre a posse, armazenamento, uso e compartilhamento desses dados, exigindo *frameworks* robustos de proteção de dados e privacidade (Siddique; Chow, 2022).

14.3.4. Melhoramento humano

O potencial uso de NPs para melhoria de capacidades humanas além do tratamento de doenças (por exemplo, para aumento cognitivo ou físico) levanta profundas questões éticas e sociais sobre os limites da intervenção médica e o conceito de “normalidade” (Allhoff *et al.*, 2010). Um diálogo social amplo é necessário para estabelecer limites éticos para tais aplicações.

14.4. Medicina translacional: da bancada ao leito

14.4.1. O desafio do “valley of death”

O caminho desde a descoberta laboratorial até a aplicação clínica é frequentemente chamado de “vale da morte” devido às altas taxas de atrito. Para as NPs, superar esse desafio requer:

- **Modelos pré-clínicos mais preditivos:** O uso de modelos animais mais relevantes, culturas 3D de tecidos humanos e órgãos-em-chip pode melhorar a previsibilidade da resposta humana (Blanco *et al.*, 2015).
- **Colaboração interdisciplinar:** A nanotecnologia médica requer a integração de conhecimentos de ciência dos materiais, biologia, farmacologia, medicina e engenharia (Peer *et al.*, 2007).
- **Estudos de escalabilidade precoce:** Considerar a viabilidade de produção em larga escala já nas fases iniciais de desenvolvimento pode evitar obstáculos futuros (Etheridge *et al.*, 2013).

14.4.2. Biomarcadores e medicina personalizada

As NPs são centrais para o avanço da medicina de precisão. A funcionalização com ligantes específicos permite o direcionamento a subtipos moleculares de doenças, enquanto a integração teranóstica permite adaptar a terapia em tempo real com base na resposta individual do paciente (Siddique; Chow, 2022). A validação de biomarcadores robustos para selecionar os pacientes que mais se beneficiarão de uma nanoterapia específica é um passo crucial para o sucesso translacional.

14.5. Perspectivas futuras e direções estratégicas

14.5.1. Regulamentação proativa e adaptativa

À medida que a nanotecnologia avança, as agências regulatórias devem adotar uma abordagem proativa e adaptativa, capaz de acompanhar a inovação sem comprometer a segurança. Isso pode incluir:

- **Plataformas de aprovação adaptativas:** para NPs com mecanismos de ação bem compreendidos, caminhos regulatórios acelerados podem ser considerados.
- **Vigilância pós-comercialização:** Sistemas robustos de farmacovigilância são essenciais para monitorar efeitos adversos raros ou de longo prazo que podem não ser detectados em ensaios clínicos (Fadeel *et al.*, 2018).

14.5.2. Pesquisa em segurança e metodologias padronizadas

Investimentos contínuos em pesquisa fundamental sobre as interações nanobio são cruciais. O desenvolvimento e a ampla adoção de protocolos padronizados internacionalmente para a caracterização e teste de nanomateriais facilitarão a avaliação comparativa e a aprovação regulatória.

14.5.3. Engajamento público e educação

A percepção pública da nanotecnologia é fundamental para sua aceitação. Esforços de comunicação científica e engajamento público transparentes são necessários para construir confiança e garantir que as preocupações sociais sejam incorporadas ao desenvolvimento dessas tecnologias.

14.6. Conclusão

A integração bem-sucedida e responsável das nanopartículas na Medicina depende da construção de uma ponte sólida entre a inovação científica, a garantia de segurança por meio de uma regulamentação robusta, a reflexão ética profunda e a eficiência no processo translacional. O futuro da Nanomedicina será moldado não apenas pelos avanços técnicos, mas também pela nossa capacidade coletiva de abordar essas dimensões de forma proativa, colaborativa e centrada no paciente. A promessa de diagnósticos mais precoces, terapias mais eficazes e Medicina verdadeiramente personalizada está ao nosso alcance, mas deve ser perseguida com um compromisso inabalável com a segurança, a ética e a equidade.

Quadro 39. Aspectos regulatórios, éticos e translacionais de nanopartículas

<i>Dimensão</i>	<i>Principais desafios</i>	<i>Estratégias/ abordagens</i>	<i>Atores envolvidos</i>
Regulatório <i>Framework legal e técnico</i>	Desafios: • Propriedades únicas das NPs ≠ moléculas convencionais; • Reprodutibilidade e controle de qualidade; • Corona proteica altera comportamento; • Falta de testes padronizados.	Abordagens atuais: • Caracterização físico-química rigorosa; • Estudos toxicológicos específicos; • Análise PK/PD detalhada. Futuro: • Regulamentação proativa e adaptativa; • Vigilância pós-comercialização; • Protocolos padronizados internacionais.	• FDA (EUA); • EMA (Europa); • Anvisa (Brasil); • Desenvolvedores



Quadro 39. Aspectos regulatórios, éticos e translacionais de nanopartículas

Dimensão	Principais desafios	Estratégias/ abordagens	Atores envolvidos
Ético <i>Princípios morais e sociais</i>	Desafios: • Consentimento informado sobre tecnologia complexa; • Equidade de acesso (alto custo); • Privacidade de dados teranósticos; • Limites do melhoramento humano.	Abordagens: • Transparência e consentimento informado robusto; • Políticas para acesso equitativo; • Proteção de dados dos pacientes; • Diálogo social sobre limites éticos.	• Pacientes; • Sociedade; • Comitês de ética; • Desenvolvedores.
Translacional <i>Do laboratório para a clínica</i>	Desafios: • “Vale da morte” entre pesquisa e aplicação; • Modelos pré-clínicos pouco preditivos; • Escalabilidade de produção; • Validação de biomarcadores.	Estratégias: • Modelos avançados (órgãos-em-chip, culturas 3D); • Colaboração interdisciplinar; • Planejamento de escalabilidade precoce; • Medicina personalizada com biomarcadores.	• Pesquisadores; • Indústria farmacêutica; • Clínicos; • Engenheiros.
Perspectivas futuras <i>Direções estratégicas</i>	Necessidades: • Regulamentação que acompanhe a inovação; • Pesquisa contínua em segurança; • Aceitação pública; • Sustentabilidade.	Direções: • Aprovações regulatórias adaptativas; • Padronização internacional de métodos; • Engajamento público e educação; • Sistemas robustos de farmacovigilância.	• Agências regulatórias; • Comunidade científica; • Sociedade civil; • Educadores.

CAPÍTULO 15

Tendências emergentes e desafios no campo das nanopartículas na Medicina

15. Tendências emergentes e desafios no campo das nanopartículas na Medicina

15.1. Introdução: o panorama em evolução da Nanomedicina

O campo das nanopartículas (NPs) na Medicina encontra-se em um ponto de inflexão crítico. Após décadas de pesquisa intensiva e investimentos significativos, testemunhamos a tradução bem-sucedida de algumas nanoterapias e diagnósticos para a prática clínica, como as vacinas de mRNA baseadas em nanopartículas lipídicas e agentes quimioterápicos nanoformulados. No entanto, o pleno potencial da nanotecnologia para revolucionar o diagnóstico e tratamento de doenças ainda está por ser realizado. Este capítulo sintetiza as tendências mais promissoras que moldarão o futuro da Nanomedicina e analisa os desafios persistentes e emergentes que devem ser superados para consolidar as NPs como pilares centrais da medicina de precisão do século XXI.

15.2. Tendências emergentes e fronteiras da pesquisa

15.2.1. Inteligência Artificial e design racional de nanopartículas

A complexidade do *design* de NPs – que envolve a otimização simultânea de tamanho, forma, composição, carga superficial e funcionalização – o torna um problema ideal para a aplicação de Inteligência Artificial (IA) e Aprendizado de Máquina (ML). Estas tecnologias estão sendo empregadas para:

- **Prever interações nanobio:** Algoritmos podem prever a formação da corona proteica, a biodistribuição e a toxicidade com base nas propriedades físico-químicas das NPs, acelerando a triagem de candidatos promissores (Bannigan *et al.*, 2021).
- **Otimização de síntese:** Modelos de ML podem identificar as condições de síntese ideais para produzir NPs com características desejadas, melhorando a reprodutibilidade e o rendimento.
- **Descoberta de ligantes:** Plataformas de IA podem analisar vastas bibliotecas de moléculas para identificar novos peptídeos, aptâmeros ou anticorpos com alta afinidade por receptores-alvo específicos, permitindo um direcionamento mais preciso.

15.2.2. Nanorrobótica e sistemas de entrega autônomos

Uma fronteira de vanguarda é o desenvolvimento de nanorrobôs ou microrrobôs que podem navegar ativamente pelo corpo em resposta a estímulos externos (como campos magnéticos ou ultrassom) para executar tarefas complexas. Estes sistemas podem:

- **Realizar cirurgia de precisão:** Nanorrobôs magnéticos podem ser guiados para remover coágulos sanguíneos ou realizar ablação térmica localizada de tumores.
- **Amostragem inteligente:** Coletar amostras de biomarcadores de locais específicos do corpo para diagnóstico precoce.

- **Entrega ativa:** Superar barreiras biológicas de forma ativa, contornando a dependência do passivo Efeito de Permeabilidade e Retenção Aumentada (EPR), que é heterogêneo entre pacientes e tipos de tumor (Cheng *et al.*, 2014).

15.2.3. Imunomodulação e nanovacinas

As NPs estão se tornando ferramentas fundamentais na imunoterapia. Para além das vacinas de mRNA, as NPs são exploradas para:

- **Reprogramação do microambiente tumoral:** NPs podem ser carregadas com imunomoduladores (agonistas de STING, inibidores de *checkpoint*) e direcionadas para células imunes específicas (células T, macrófagos) no tumor, revertendo a supressão imunológica (Riley *et al.*, 2019).
- **Vacinas de próxima geração:** Estruturas semelhantes a vírus (VLPs) e NPs biomiméticas estão sendo desenvolvidas para apresentar antígenos de forma mais eficaz ao sistema imunológico, eliciando respostas mais robustas e duradouras contra câncer e patógenos complexos.

15.2.4. Materiais inteligentes e biossensores implantáveis

A próxima geração de NPs inclui materiais “inteligentes” que respondem a estímulos fisiológicos com alta especificidade. Tendências incluem:

- **Sensores intracorporais:** NPs ou nanoestruturas podem ser integradas a dispositivos implantáveis para monitorar continuamente níveis de glicose, marcadores tumorais ou citocinas inflamatórias, transmitindo dados em tempo real para dispositivos externos (Yetisen *et al.*, 2016).
- **Sistemas de liberação “feedback responsivo”:** NPs que liberam seu conteúdo terapêutico apenas quando um biomarcador específico atinge um limiar crítico, criando um ciclo de *feedback* terapêutico fechado. Por exemplo, uma NP que libera insulina em resposta a níveis elevados de glicose.

15.2.5. Sustentabilidade e nanomedicina verde

A crescente conscientização ambiental está impulsionando a “nanomedicina verde”, que foca em:

- **Síntese verde:** Uso de extratos de plantas, fungos e bactérias para a síntese de NPs, reduzindo ou eliminando o uso de solventes e reagentes tóxicos.
- **Materiais biodegradáveis:** Ênfase no desenvolvimento de NPs a partir de polímeros (ex.: PLGA, quitosana) e lipídios que se degradam em subprodutos não tóxicos, minimizando a preocupação com bioacumulação a longo prazo (Abady *et al.*, 2025).
- **Design para a reciclabilidade:** Consideração do ciclo de vida completo dos nanomedicamentos, desde a produção até a eliminação.

15.3. Desafios atuais e emergentes para a

implementação clínica

15.3.1. O desafio da heterogeneidade e da reprodutibilidade

A transição do sucesso em modelos animais padronizados para a população humana diversificada é um dos maiores obstáculos.

- **Heterogeneidade do EPR:** O efeito EPR, durante décadas a base do direcionamento passivo a tumores, varia enormemente entre tipos de câncer, estágios da doença e indivíduos. Estratégias que dependem exclusivamente dele estão fadadas a falhas em subpopulações de pacientes (Wilhelm *et al.*, 2016).
- **Variabilidade interindividual:** Diferenças no sistema imunológico, microbiota, fisiologia e patologia entre os pacientes afetam profundamente a farmacocinética, biodistribuição e eficácia das NPs. Isto exige uma abordagem de medicina personalizada ainda mais refinada.

15.3.2. Barreiras de fabricação e regulatórias

- **Escalabilidade e controle de qualidade:** Produzir NPs com propriedades físico-químicas idênticas em lotes de escala industrial é tecnicamente desafiador e caro. Qualquer variação pode alterar drasticamente a segurança e eficácia (Etheridge *et al.*, 2013).
- **Framework regulatório complexo:** As agências regulatórias ainda estão a adaptar-se à complexidade das NPs. A falta de protocolos padronizados globalmente para caracterização e testes de toxicologia gera incertezas e atrasos no desenvolvimento e aprovação de nanomedicamentos (Hoshyar *et al.*, 2016).

15.3.3. Compreensão da toxicidade de longo prazo e imunogenicidade

- **Toxicocinética de longo prazo:** O destino final de muitas NPs, especialmente as inorgânicas, após cumprirem sua função ainda não é totalmente compreendido. O potencial para inflamação crônica, fibrose ou disfunção orgânica após anos de exposição requer monitoramento pós-comercialização rigoroso (Fadeel *et al.*, 2018).
- **Respostas imunes previamente ignoradas:** O fenômeno de “clearance sanguíneo acelerado” (ABC) após doses repetidas de NPs PEGuiladas, devido à produção de anticorpos anti-PEG, é um alerta de que as estratégias para evadir o sistema imune podem, paradoxalmente, desencadear novas respostas imunológicas (Yang; Lai, 2015).

15.3.4. Acesso, custo e equidade

O alto custo de pesquisa, desenvolvimento e fabricação de nanomedicamentos levanta questões críticas sobre acessibilidade e equidade. Garantir que essas tecnologias transformadoras não se tornem tratamentos de elite, disponíveis apenas para poucos, é um desafio ético e de saúde pública global (Ventola, 2017).

15.4. Estratégias integradas para o futuro

Para enfrentar esses desafios e capitalizar as tendências emergentes, uma abordagem integrada é essencial:

- 1. Desenvolvimento de biomarcadores preditivos:** Identificar biomarcadores que possam prever qual paciente responderá a uma nanoterapia específica, seja com base nas características do seu tumor, perfil imunológico ou propriedades fisiológicas.
- 2. Investimento em manufatura avançada:** Aplicar os princípios da Indústria 4.0 (IoT, *big data*) às linhas de produção de NPs para um controle de processo em tempo real e maior garantia de qualidade.
- 3. Diálogo regulatório proativo:** Os desenvolvedores devem envolver as agências regulatórias desde as fases iniciais para alinhar expectativas e cocriar caminhos regulatórios eficientes.
- 4. Pesquisa translacional colaborativa:** Fomentar consórcios que unam acadêmicos, clínicos e indústria para projetar ensaios clínicos mais robustos e clinicamente relevantes desde o início.

15.5. Considerações finais

O percurso das nanopartículas na Medicina está longe de estar completo. As tendências emergentes apontam para um futuro em que a Nanomedicina será mais inteligente, ativa, personalizada e integrada. No entanto, a realização deste futuro depende da nossa capacidade coletiva de superar desafios fundamentais de reprodutibilidade, fabricação, segurança e acessibilidade. O sucesso não será medido apenas pela sofisticação tecnológica das NPs, mas pela sua capacidade de oferecer melhorias tangíveis e equitativas na saúde humana. A próxima década será decisiva para transformar o potencial extraordinário das nanopartículas em uma realidade clínica generalizada e impactante, exigindo uma convergência contínua de disciplinas e um compromisso inabalável com a inovação responsável.



Referências

- ABADY, M. M.; MOHAMMED, D. M.; SOLIMAN, T. N. et al. Sustainable synthesis of nanomaterials using different renewable sources. **Bull Natl Res Cent**, v. 49, n. 24, 2025. <https://doi.org/10.1186/s42269-025-01316-4>.
- ABOUZAR, M. H.; POGHOSSIAN, A.; CHERSTVY, A. G.; PEDRAZA, A. M.; INGEBRANDT, S.; SCHÖNING, M. J. Label-free electrical detection of DNA by means of field-effect nanoplate capacitors: Experiments and modeling. **Phys. Status Solidi A**, v. 209, p. 925-934. 2012. <https://doi.org/10.1002/pssa.201100710>.
- AFANTITIS, A.; MELAGRAKI, G.; ISIGONIS, P.; TSOUMANIS, A.; VARSOU, D. D.; VALSAMI-JONES, E.; PAPADIAMANTIS, A.; ELLIS, L.-J. A.; SARIMVEIS, H.; DOGANIS, P.; KARATZAS, P.; TSIROS, P.; LIAMPA, I.; LOBASKIN, V.; GRECO, D.; SERRA, A.; KINARET, P. A. S.; SAARIMÄKI, L. A.; GRAFSTRÖM, R.; KOHONEN, P.; LYNCH, I. NanoSolveIT Project: Driving nanoinformatics research to develop innovative and integrated tools for in silico nanosafety assessment. **Computational and Structural Biotechnology Journal**, v. 18, n. 583-602. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2020.02.023>.
- AFTAB, S.; ABBAS, A.; IQBAL, M. Z.; HUSSAIN, S.; KABIR, S.; AKMAN, E.; XU, F.; HEGAZY, H. H. Recent advances in nanomaterials based biosensors. **TrAC Trends in Analytical Chemistry**, v. 167, 117223. 2023. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2023.117223>.
- AGOSTINIS, P., et al. Photodynamic therapy of cancer: an update. **CA Cancer J Clin**, v. 61, n. 4, p. 250-281. 2011. <https://doi.org/10.3322/caac.20114>.
- AHMED, S.; ALI, W. Green Nanomaterials: Processing, Properties, and Applications. **Springer Nature**, v. 1, p. 126-135. 2020. <https://doi.org/10.1007/978-981-15-3560-4>.
- AHMED, S.; SAIFULLAH; AHMAD, M.; SWAMI, B. L.; IKRAM, S. Green synthesis of silver nanoparticles using Azadirachta indica aqueous leaf extract. **Journal of Radiation Research and Applied Sciences**, v. 9, n. 1, p. 1-7. 2016. <https://doi.org/10.1016/j.jrras.2015.06.006>.
- AHN, Y. J.; GIL, Y. G.; LEE, Y. J.; JANG, H.; LEE, G. J. A dual-mode colorimetric and SERS detection of hydrogen sulfide in live prostate cancer cells using a silver nanoplate-coated paper assay. **Microchem J**, v. 155, 104724. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2020.104724>.
- AJMAL, M.; YUNUS, U.; MATIN, A.; HAQ, N. U. Synthesis, characterization and in vitro evaluation of methotrexate conjugated fluorescent carbon nanoparticles as drug delivery system for human lung cancer targeting. **J. Photochem. Photobiol. B**, v. 153, p. 111-120. 2015. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2015.09.006>.
- ALBANESE, A.; TANG, P. S.; CHAN, W. C. The effect of nanoparticle size, shape, and surface chemistry on biological systems. **Annual Review of Biomedical Engineering**, v. 14, p. 1-16. 2012. <https://doi.org/10.1146/annurev-bioeng-071811-150124>.
- ALEXIS, F.; PRIDGEN, E.; MOLNAR, L. K.; FAROKHZAD, O. C. Factors affecting the clearance and biodistribution of polymeric nanoparticles. **Mol Pharm**, v. 5, p. 505-515. 2008. <https://doi.org/10.1021/mp800051m>.
- ALGAR, W. R.; JEEN, T.; MASSEY, M.; PEVELER, W. J.; ASSELIN, J. Small Surface, Big Effects, and Big Challenges: Toward Understanding Enzymatic Activity at the Inorganic Nanoparticle-Substrate Interface. **Langmuir**, v. 35, n. 22, p. 7067-7091. 2018. <https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.8b02733>.

- ALI, A.; SHAH, T.; ULLAH, R.; ZHOU, P.; GUO, M.; OVAIS, M.; TAN, Z.; RUI, Y. Review on Recent Progress in Magnetic Nanoparticles: Synthesis, Characterization, and Diverse Applications. **Front Chem**, v. 9, 629054. 2021. <https://doi.org/10.3389/fchem.2021.629054>.
- ALLHOFF, F. On the autonomy and justification of nanoethics. **NanoEthics**, v. 3, n. 1, p. 55-68. 2007. <https://doi.org/10.1007/s11569-007-0018-3>.
- ALLHOFF F, LIN P, MOORE D. What is nanotechnology and why does it matter? From science to ethics. Oxford: **Wiley-Blackwell**; 2010. https://pocketbook.de/de_de/downloadable/download/sample/sample_id/3675955/?srsltid=AfmBOooHWJbu80X0kpVX-TaTdSt17oJatoza_uNrMv19Lw78sZeLH92k.
- ALSAIARI N. S.; ALZAHRANI, F. M.; AMARI, A.; OSMAN, H.; HARHARAH, H. N.; ELBOUGHDIRI, N.; TAHOON, M. A. Plant and Microbial Approaches as Green Methods for the Synthesis of Nanomaterials: Synthesis, Applications, and Future Perspectives. **Molecules**, v. 28, n. 1, p. 463. 2023. <https://doi.org/10.3390/molecules28010463>.
- ALSHAHRANI, A. A.; AL-ZOUBI, H.; NGHIEM, L. D.; PANHUIS, M. Synthesis and characterisation of M WNT/chitosan and MWNT/chitosan-crosslinked buckypaper membranes for desalination. **Desalination**, v. 418, p. 60-70. 2017. Disponível em: <https://ro.uow.edu.au/cgi/viewcontent.cgi?article=3583&context=aiimpapers>.
- ALSHAHRANI, A. A.; ALGAMDI, M. S.; ALSOHAIMI, I. H.; NGHIEM, L. D.; TU, K. L.; ALRAWAJFEH, M. The rejection of mono- and di-valent ions from aquatic environment by MWNT/chitosan buckypaper composite membranes: Influences of chitosan concentrations, **Sep. Purif. Technol.** v. 234, 116088. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.seppur.2019.116088>.
- ALSHAMRANI, M. Broad-Spectrum Theranostics and Biomedical Application of Functionalized Nanomaterials. **Polymers**, v. 14, n. 6, p. 1221. 2022. <https://doi.org/10.3390/polym14061221>.
- ALTAMMAR, K. A. A review on nanoparticles: characteristics, synthesis, applications, and challenges. **Front. Microbiol.**, v. 14, 1155622. 2023. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1155622>.
- ALVES, K. V. B.; MARTINEZ, D. S. T.; ALVES, O. L.; BARBIERI, E. Co-exposure of carbon nanotubes with carbofuran pesticide affects metabolic rate in Palaemon pandaliformis (shrimp). **Chemosphere**, v. 288, 132359. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2021.132359>.
- AMRI, C.; SHUKLA, A. K.; LEE, J. H. Recent Advancements in Nanoparticle-Based Optical Biosensors for Circulating Cancer Biomarkers. **Materials (Basel)**, v. 14, n. 6, p.1339. 2021. <https://doi.org/10.3390/ma14061339>.
- ANDREOZZI, A.; BRUNESE, L.; IASIELLO, M.; TUCCI, C.; VANOLI, G. P. Modeling Heat Transfer in Tumors: A Review of Thermal Therapies. **Ann. Biomed. Eng.**, v. 47, n. 3, p. 676-693. 2019. <http://doi.org/10.1007/s10439-018-02177-x>.
- ANSELMO, A. C.; MITRAGOTRI, S. Nanoparticles in the clinic: An update. **Bioeng Transl Med.**, v. 4, n. 3, e10143. 2019. <https://doi.org/10.1002/btm2.10143>.
- ANSELMO, A. C.; MITRAGOTRI, S. Nanoparticles in the clinic: An update post Covid-19 vaccines. **Bioeng Transl Med.**, v. 6, n. 3, e10246. 2021. <https://doi.org/10.1002/btm2.10246>.

ANVISA – AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Guia no 63/2023 – Versão 1 Avaliação de Segurança Biológica de Materiais de Uso em Saúde de Base Nanotecnológica**. Brasília. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/educacaoepesquisa/webinar/produtos/arquivos/Apresentao_WEBINAR_10ago2023_PDF.pdf.

ASADIAN, E., GHALKHANI, M., SHAHROKHIAN, S. Electrochemical sensing based on carbon nanoparticles: A review Sens. **Actuators, B.**, v. 293, p. 183-209. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2019.04.075>.

ASHTON, T. D.; JOLLIFFE, K. A.; PFEFFER, F. M. Luminescent probes for the bioimaging of small anionic species in vitro and in vivo. **Chemical Society Reviews**, v. 44, p. 4547-4595. 2015. <https://doi.org/10.1039/C4CS00372A>.

ATTARAN, A. How do patents and economic policies affect access to essential medicines in developing countries? **Health Affairs**, v. 23, n. 3, p. 155-166. 2004. <https://doi.org/10.1377/hlthaff.23.3.155>.

BAE, Y. H.; PARK, K. Targeted drug delivery to tumors: Myths, reality and possibility. **J Control Release**, v. 153, p. 198-205. 2011. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2011.06.001>.

BAIG, N., KAMMAKAKAM, I., FALATH, W. Nanomaterials: a review of synthesis methods, properties, recent progress, and challenges. **Mater. Adv.**, v. 2, p. 1821-1871. 2021. <https://doi.org/10.1039/D0MA00807A>.

BARBIERI, E.; CAMPOS-GARCIA, J.; MARTINEZ, D. S. T.; SILVA, J. R. M. C.; ALVES, O. L.; REZENDE, K. F. O. Histopathological Effects on Gills of Nile Tilapia (*Oreochromis niloticus*, Linnaeus, 1758) Exposed to Pb and Carbon Nanotubes. **Microscopy and Microanalysis**, v. 22, p. 1162-1169. 2016. <https://doi.org/10.1017/S1431927616012009>.

BARBIERI, E.; FERRARINI, A. M. T.; REZENDE, K. F. O.; MARTINEZ, D. S. T.; ALVES, O. L. Effects of multiwalled carbon nanotubes and carbofuran on metabolism in *Astyanax ribeirae*, a native species. **Fish Physiology and Biochemistry**, v. 44, p. 1-10. 2018. <https://doi.org/10.1007/s10695-018-0573-2>.

BARDHAN, R., LAL, S., JOSHI, A., HALAS, N. J. Theranostic nanoshells: From probe design to imaging and treatment of cancer. **Accounts of Chemical Research**, v. 44, n. 10, p. 936-946. 2011. <http://doi.org/10.1021/ar200023x>.

BARENHOLZ, Y. Doxil® – the first FDA-approved nano-drug: Lessons learned. **Journal of Controlled Release**, v. 160, n. 2, p. 117-134. 2012. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2012.03.020>.

BAYDA, S.; TOFFOLI, G.; RIZZOLIO, F. Bottom-up Synthesis of Carbon Nanoparticles with Higher Doxorubicin Efficacy. **J. Controlled Release**, v. 248, p. 144-152. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.01.022>.

BAZAK, R.; HOURI, M.; EL ACHY, S.; KAMEL, S.; REFAAT, T. Passive targeting of nanoparticles to cancer: A comprehensive review of the literature. **Molecular and Clinical Oncology**, v. 2, n. 6, p. 904-908. 2014. <https://doi.org/10.3892/mco.2014.356>.

BAZAK, R.; HOURI, M.; EL ACHY, S.; KAMEL, S.; REFAAT, T.; DOMB, A. J. Passive targeting of nanoparticles to cancer: A comprehensive review of the literature. **Mol Clin Oncol**, v. 2, p. 904-908. 2014. <https://doi.org/10.3892/mco.2014.356>.

- BEAUCHAMP, T. L.; CHILDRESS, J. F. Principles of Biomedical Ethics: Marking Its Fortieth Anniversary. **The American Journal of Bioethics**, v. 19, n. 11, p. 9-12. 2019. <https://doi.org/10.1080/15265161.2019.1665402>.
- BEAUCHAMP, T. L., CHILDRESS, J. F. **Principles of biomedical ethics**. 7th ed. Oxford University Press, Oxford. 2013.
- BEKOVIĆ, M.; BAN, I.; DROFENIK, M.; STERGAR, J. Magnetic Nanoparticles as Mediators for Magnetic Hyperthermia Therapy Applications: A Status Review. **Appl. Sci.**, v. 13, n. 17, p. 9548. 2023. <https://doi.org/10.3390/app13179548>.
- BENENSON, Y. Biomolecular computing systems: principles, progress and potential. **Nature Reviews Genetics**, v. 13, n. 5, p. 455-468, 2012. <https://doi.org/10.1038/nrg3197>.
- BHARATH, G.; RAMBABU, K.; BANAT, F.; ANWER, S.; LEE, S.; Binsaleh, N.; LATHA, N.; PONPANDIAN, N. Mesoporous hydroxyapatite nanoplate arrays as pH-sensitive drug carrier for cancer therapy. **Mater. Res. Express**, v. 6, 085409. 2019. <https://doi.org/10.1088/2053-1591/ab2348>.
- BHUSHAN, K.; GALASSO, B.; BIGNARDI, C.; NGUYEN, C. V.; DAI, L.; QU, L.; Adhesion, friction and wear on the nanoscale of MWNT tips and SWNT and MWNT arrays. **Nanotechnology**, v. 19. 125702. 2008. <https://doi.org/10.1088/0957-4484/19/12/125702>.
- BIAN, Y.; WANG, S.; ZHANG, L.; CHEN, C. Influence of fiber diameter, filter thickness, and packing density on PM2.5 removal efficiency of electrospun nanofiber air filters for indoor applications. **Build. Environ.**, v. 170, 106628. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.buildenv.2019.106628>.
- BLANCO, E.; SHEN, H.; FERRARI, M. Principles of nanoparticle design for overcoming biological barriers to drug delivery. **Nature Biotechnology**, v. 33, n. 9, p. 941-951. 2015. <https://doi.org/10.1038/nbt.3330>.
- BOBO, D.; ROBINSON, K. J.; ISLAM, J.; THURECHT, K. J.; CORRIE, S. R. Nanoparticle-based medicines: A review of FDA-approved materials and clinical trials to date. **Pharmaceutical Research**, v. 33, p. 2373-2387. 2016. <https://doi.org/10.1007/s11095-016-1958-5>.
- BREGOLI, L.; MOVIA, D.; GAVIGAN-IMEDIO, J. D.; LYSAGHT, J.; REYNOLDS, J.; PRINA-MELLO, A. Nanomedicine applied to translational oncology: a future perspective on cancer treatment. **Nanomedicine**, v. 11, n. 1, p. 81-103. 2016. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2015.08.006>.
- BRIERLEY, A. S. Primer Plankton. **Current Biology**, v. 27, n. 11, p. R478-R483. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2017.02.045>.
- BURKE, A. R.; SINGH, R. N.; CARROLL, D. L.; TORTI, F. M.; TORTI, Z. V. Targeting Cancer Stem Cells with Nanoparticle-Enabled Therapies. **J Mol Biomark Diagn**, v. 8. 2012. <https://doi.org/10.4172/2155-9929.S8-003>.
- BUZEA, C.; PACHECO, I. I.; ROBBIE, K. Nanomaterials and nanoparticles: Sources and toxicity. **Biointerphases**, v. 2, n. 4, p. MR17-MR71. 2007. <http://doi.org/0.1116/1.2815690>.
- CAI, Y.; CHAI, T.; NGUYEN, W. et al. Phototherapy in cancer treatment: strategies and challenges. **Sig Transduct Target Ther**, v. 10, n. 115. 2025. <https://doi.org/10.1038/s41392-025-02140-y>.
- CAMPOS-GARCIA, J.; MARTINEZ, D. S. T.; REZENDE, K. F. O.; SILVA, J. R. M. C.; ALVES, O. L.; BARBIERI, E. Histopathological alterations in the gills of Nile tilapia exposed to carbofuran

- and multiwalled carbon nanotubes. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 133, p. 481-488. 2016. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2016.07.041>.
- CAULFIELD, T.; CONDIT, C. Science and the sources of hype. **Public Health Genomics**, 15(3-4), 209–217. 2012. <https://doi.org/10.1159/000336533>.
- CEDERVALL, T.; HANSSON, L. A.; LARD, M.; FROHM, B.; LINSE, S. Food Chain Transport of Nanoparticles Affects Behaviour and Fat Metabolism in Fish. **PlosOne**, v. 7, e32254. 2012. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0032254>.
- CEDERVALL, T.; LYNCH, I.; LINDMAN, S.; BERGGÅRD, T.; THULIN, E.; NILSSON, H.; DAWSON, K. A.; LINSE, S. "Understanding the nanoparticle-protein corona using methods to quantify exchange rates and affinities of proteins for nanoparticles." **Proc Natl Acad Sci USA**, v. 104, n. 7, p. 2050-2055. 2007. <https://doi.org/10.1073/pnas.0608582104>.
- CHATTERJEE, D. K., DIAGARADJANE, P., KRISHNAN, S. Nanoparticle-mediated hyperthermia in cancer therapy. **Ther Deliv**, v. 2, n. 8, p.1001-1014. 2011. <https://doi.org/10.4155/tde.11.72>.
- CHEE, P. L.; TOH, W. L.; YEW, P. Y.; PENG, S.; KAI, D. Introduction of Nanotechnology and Sustainability. **Sustainable Nanotechnology**. capítulo 1, p. 1-32. 2022. <https://doi.org/10.1039/9781839165771-00001>.
- CHEN, Z.; SANG, L.; QIXI, Z.; LI, X.; LIU, Y.; BAI, Z. Q. Ultrasound-responsive nanoparticles for imaging and therapy of brain tumors. **Materials Today Bio**, v. 32, 101661. 2025. <https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2025.101661>.
- CHENG, L. et al. Nano-enabled photothermal therapy: a review of the materials and applications. **Adv Mater**, v. 26 n. 21, p. 4068-4085. 2014. <https://doi.org/10.1002/gch2.202000055>.
- CHOI, H. S.; FRANGIONI, J. V. "Nanoparticles for biomedical imaging: fundamentals of clinical translation." **Mol Imaging**, v. 9, n. 6, p. 291-310. 2010.
- CHOUNTOULESI, M.; NAZIRIS, N.; PIPPA, N.; PISPAS, S.; DEMETZOS, C. Chapter four – Stimuli-responsive nanocarriers for drug delivery. **Nanomaterials for Clinical Applications**, p. 99-121. 2020. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816705-2.00004-7>.
- CHOW, J. C. L. Nanomaterial-Based Molecular Imaging in Cancer: Advances in Simulation and AI Integration. **Biomolecules**, v. 15, n. 3, p. 444. 2025. <https://doi.org/10.3390/biom15030444>.
- COA, F.; STRAUS, M.; CLEMENTE, Z.; RODRIGUES, N., L. L.; LOPES, J. R.; ALENCAR, R. S.; SOUZA FILHO, A. G.; ALVES, O. L.; CASTRO, V. L. S. S.; BARBIERI, E.; MARTINEZ, D. S. T. Coating carbon nanotubes with humic acid using an eco-friendly mechanochemical method: Application for Cu(II) ions removal from water and aquatic ecotoxicity. **Science of The Total Environment**. v. 607-608, n. 1479-1486. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.07.045>.
- COSMA, M.; MOCAN, T.; SABAU, L. I.; POP, T.; MOSTEANU, O.; MOCAN, L. A Narrative Review on Functionalized Nanoparticles for the Treatment and Early Detection of Hepatocellular Carcinoma. **Appl. Sci.**, v. 15, n. 14, p. 7649. 2025. <https://doi.org/10.3390/app15147649>.
- DAI, H. Carbon nanotubes: opportunities and challenges. **Surf. Sci.**, v. 500, n. 218-241. 2002. [https://doi.org/10.1016/S0039-6028\(01\)01558-8](https://doi.org/10.1016/S0039-6028(01)01558-8).

DANIEL, M. C.; ASTRUC, D. Gold nanoparticles: assembly, supramolecular chemistry, quantum-size-related properties, and applications toward biology, catalysis, and nanotechnology. **Chemical Reviews**, v. 104, n. 1, p. 293-346. 2004. <https://doi.org/10.1021/cr030698+>.

DANIELLI, A.; PORAT, N.; EHRLICH, M.; ARIE, A. Magnetic modulation biosensing for rapid and homogeneous detection of biological targets at low concentrations. **Curr Pharm Biotechnol**, v. 2010, n. 1, p. 128-137. 2010. <https://doi.org/10.2174/138920110790725375>.

DANHIER, F. To exploit the tumor microenvironment: Since the EPR effect fails in the clinic, what is the future of nanomedicine? **J Control Release**, v. 244, p. 108-121. 2016. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2016.11.015>.

DANHIER, F.; ANSORENA, E.; SILVA, J. M.; COCO, R.; LE BRETON, A.; PRÉAT, V. PLGA-based nanoparticles: An overview of biomedical applications. **J Control Release**, v. 161, n. 2, p. 505-522. 2012. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2012.01.043>.

DECUZZI, P.; GODIN, B.; TANAKA, T.; LEE, S.Y.; CHIAPPINI, C.; LIU, X.; FERRARI, M. (2010). Size and shape effects in the biodistribution of intravascularly injected particles. **Journal of Controlled Release**, 141(3), 320–327. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2009.10.014>.

DOBROVOLSKAIA, M. A.; MCNEIL, S. E. Immunological properties of engineered nanomaterials. **Nat Nanotechnol**, v. 2, p. 469-478. 2007. <https://doi.org/10.1038/nnano.2007.223>.

DOBROVOLSKAIA, M. A.; MCNEIL, S. E. Understanding the correlation between in vitro and in vivo immunotoxicity tests for nanoparticles. **J Control Release**, v. 172, n. 2, p. 456-466. 2013. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2013.05.025>.

DOMB, A. J.; SHARIFZADEH, G.; NAHUM, V.; HOSSEINKHANI, H. Safety Evaluation of Nanotechnology Products. **Pharmaceutics**, v. 13, n. 10, 1615. 2021. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13101615>.

DOMINGOS, R. F.; BAALOUSHA, M. A.; JU-NAM, Y.; REID, M. M.; TUFENKJI, N.; LEAD, J. R.; LEPPARD, G. G.; WILKINSON, K. J. Characterizing manufactured nanoparticles in the environment: multimethod determination of particle sizes. **Environmental Science & Technology**, v. 43, n. 19, p. 7277-7284. 2009. <https://doi.org/10.1021/es900249m>.

DONALDSON, K.; AITKEN, R.; TRAN, L.; STONE, V.; DUFFIN, R.; FORREST, G.; ALEXANDER, A. Carbon nanotubes: A review of their properties in relation to pulmonary toxicology and workplace safety. **Toxicol Sci**, v. 92, p. 5-22. 2006. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfj130>.

DONG, X. Current strategies for brain drug delivery. **Theranostics**, v. 8, n. 6, p. 1481-1493. 2018. <https://doi.org/10.7150/thno.21254>.

DRESSELHAUS, M. S., DRESSELHAUS, G., AVOURIS, P. 2001. Carbon Nanotubes: Synthesis, Structure, Properties, and Applications Topics in Applied Physics. **Springer-Verlag**: Nova Iorque, vol. 80. <https://link.springer.com/book/10.1007/3-540-39947-X>.

DRESSER, R. (2001). **When science offers salvation**: Patient advocacy and research ethics. Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/oso/9780195143133.001.0001>.

DURÁN, N., MARTINEZ, D. S. T., JUSTO, G. Z., LIMA, R., CASTRO, V. L., UMBUZEIRO, G. A., BARBIERI, E., DURÁN, M., MELO, P. S., ALVES, O. L., FÁVARO, W. J. 2015. Interlab study on nanotoxicology of representative graphene oxide. **Journal of Physics**.

Conference Series. v. 617, 012019-9. Disponível em: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1742-6596/617/1/012019>.

DYKMAN, L. A.; KHLEBTSOV, N. G. Gold nanoparticles in biomedical applications: recent advances and perspectives. **Chem. Soc. Rev.** v. 41, p. 2256-2282. 2012. <https://doi.org/10.1039/C1CS15166E>.

EIFLER, A. C.; THAXTON, C. S. 2011. Nanoparticle therapeutics: FDA approval, clinical trials, regulatory pathways, and case study. **Methods in Molecular Biology**, v. 726, p. 325-38. https://doi.org/10.1007/978-1-61779-052-2_21.

ELSAESSER, A.; HOWARD, C. V. Toxicology of nanoparticles. **Adv Drug Deliv Rev** v. 64, p. 129-137. 2012. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2011.09.001>.

EMA – EUROPEAN MEDICINES AGENCY. **Reflection paper on nanotechnology-based medicinal products for human use**. European Medicines Agency: London, 2006. Disponível em: https://etp-nanomedicine.eu/wp-content/uploads/2018/10/reflection-paper-nanotechnology-based-medicinal-products-human-use_en-1.pdf.

ENSIGN, L. M.; CONE, R.; HANES, J. Oral drug delivery with polymeric nanoparticles: The gastrointestinal mucus barriers. **Adv Drug Deliv Rev**, v. 64, p. 557-570. 2012. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2011.12.009>.

ETHERIDGE, M. L.; CAMPBELL, S. A.; ERDMAN, A. G.; HAYNES, C. L.; WOLF, S. M.; MCCULLOUGH, J. The big picture on nanomedicine: The state of investigational and approved nanomedicine products. **Nanomedicine**, v. 9, p. 1-14. 2013. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2012.05.013>.

FADEEL, B. The right stuff: On the future of nanotoxicology. **Frontiers in Toxicology**, v. 1, n. 1. 2019. <https://doi.org/10.3389/ftox.2019.00001>.

FADEEL, B.; FARCAL, L.; HARDY, B.; VÁZQUEZ-CAMPOS, S.; HRISTOZOV, D.; MARCOMINI, A., et al. Advanced tools for the safety assessment of nanomaterials. **Nat. Nanotechnol**, v. 13, p. 537-543. 2018. <https://doi.org/10.1038/s41565-018-0185-0>.

FADEEL, B.; FORNARA, A.; TOPRAK, M. S.; BHATTACHARYA, K. Keeping it real: the importance of material characterization in nanotoxicology. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 503, n. 2, p. 312-318. 2015. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2015.06.178>.

FADEEL, B.; GARCIA-BENNETT, A. E. Better safe than sorry: understanding the toxicological properties of inorganic nanoparticles manufactured for biomedical applications. **Adv Drug Deliv Rev**, v. 62, n. 3, p. 362-374. 2010. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2009.11.008>.

FAROKHZAD, O. C.; LANGER, R. Impact of nanotechnology on drug delivery. **ACS Nano**, v. 3, n. 1, p. 16-20. 2009. <https://doi.org/10.1021/nn900002m>.

FARZANEGAN, Z.; TAHMASBI, M. Evaluating the applications and effectiveness of magnetic nanoparticle-based hyperthermia for cancer treatment: A systematic review. **Appl Radiat Isto**, v. 198, n. 110873. 2023. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2023.110873>.

FDA – U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **Guidance for Industry: Considering Whether an FDA-Regulated Product Involves the Application of Nanotechnology**. Silver Spring, 2014.

FENG, X.; LI, J.; ZHANG, X.; LIU, T.; DING, J.; CHEN, X. Electrospun polymer micro/nanofibers

as pharmaceutical repositories for healthcare. **J. Control. Release**, v. 302, p. 19-41. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2019.03.020>.

FERRARA, K., POLLARD, R., BORDEN, M. Ultrasound microbubble contrast agents: fundamentals and application to gene and drug delivery. **Annual Review of Biomedical Engineering**, v. 9, p. 415-447. 2007. <https://doi.org/10.1146/annurev.bioeng.8.061505.095852>.

FRÖHLICH, E. The role of surface charge in cellular uptake and cytotoxicity of medical nanoparticles. **International Journal of Nanomedicine**, v. 7, p. 5577-5591. 2012. <https://doi.org/10.2147/IJN.S36111>.

GAO, Y., WANG, K., ZHANG, J., DUAN, X., SUN, Q., MEN, K. Multifunctional nanoparticle for cancer therapy. **MedComm**, v. 4 n. 1, e187. 2023. <https://doi.org/10.1002/mco2.187>.

GANGOPADHYAY, M.; MUKHOPADHYAY, S. K.; GAYATHRI, S.; BISWAS, S.; BARMAN, S.; DEY, S.; SINGH, N. P. Fluorene-morpholine-based organic nanoparticles: lysosome-targeted pH-triggered two-photon photodynamic therapy with fluorescence switch on-off. **J. Mater. Chem. B.**, v. 4, p. 1862-1868. 2016. <https://doi.org/10.1039/C5TB02563J>.

GARCIA, J. C.; MARTINEZ, D. S. T.; ALVES, O. L.; BARBIERI, E. Ecotoxicological effects of carbofuran and oxidised multiwalled carbon nanotubes on the freshwater fish Nile tilapia: Nanotubes enhance pesticide ecotoxicity. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 111, p. 131-137. 2015. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2014.10.005>.

GEISER, M.; KREYLING, W. G. Deposition and biokinetics of inhaled nanoparticles. **Part Fibre Toxicol**, v. 7, n. 2. 2010. <https://doi.org/10.1186/1743-8977-7-2>.

GOEL, S.; ENGLAND, C. G.; CHEN, F.; CAI, W. Positron emission tomography and nanotechnology: A dynamic duo for cancer theranostics. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 113, p. 157-176. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.08.001>.

GOLDSTEIN, J. I.; NEWBURY, D. E.; MICHAEL, J. R.; RITCHIE, N. W.; SCOTT, J. H. J.; JOY, D. C. Scanning Electron Microscopy and X-ray Microanalysis. **Springer**. 2018. Disponível em: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-1-4939-6676-9>.

GORE, S.; ARE, V.; CHANCHLANI, B.; SHISHIRA, PS.; BISWAS, S. nanoplatforms for combined photothermal and photodynamic therapy: Tumor-responsive strategies for enhanced precision. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 684, 126131. 2025. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2025.126131>.

GOSTIN, L. O.; MONAHAN, J. T.; KALDOR, J.; DEBARTOLO, M.; FRIEDMAN, E. A.; GOTTSCHALK, K.; KIM, S. C.; ALWAN, A.; BINAGWAHO, A.; BURCI, G. L.; CABAL, L.; DELAND, K.; EVANS, T. G.; GOOSBY, E.; HOSSAIN, S.; KOH, H.; OOMS, G.; PERIAGO, M. R.; UPRIMNY, R.; YAMIN, A. E. The legal determinants of health: Harnessing the power of law for global health and sustainable development. **The Lancet**, v. 393, n. 10183, p. 1857-1910. 2019. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30233-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30233-8).

GRADISHAR, W. J. Albumin-bound paclitaxel: A next-generation taxane. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, v. 7, n. 8, p. 1041-1053. 2006. <https://doi.org/10.1517/14656566.7.8.1041>.

GRANJA, A.; PINHEIRO, M.; SOUSA, C.T.; REIS, S. Gold nanostructures as mediators of hyperthermia therapies in breast câncer. **Biochem Pharmacol**. v. 190, n. 114639. 2021.N <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2021.114639>.

- GUGGENHEIM, E. J.; RAPPOPORT, J. Z.; LYNCH, I. Mechanisms for cellular uptake of nanosized clinical MRI contrast agents. **Nanotoxicology**, v. 14, n. 4, p. 504-532. 2020. <https://doi.org/10.1080/17435390.2019.1698779>.
- GUPTA, A. K.; GUPTA, M. Synthesis and surface engineering of iron oxide nanoparticles for biomedical applications. **Biomaterials**, v. 26, n. 18, p. 3995-4021. 2005. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2004.10.012>.
- HAINFELD, J. F., et al. Gold nanoparticles: a new X-ray contrast agent. **The British Journal of Radiology**, v. 79 n. 939, p. 248-253. 2006. <https://doi.org/10.1259/bjr/13169882>.
- HAINFELD, J. F.; LIN, L.; SLATKIN, D. N.; DILMANIAN, F. A.; VADAS, T. M.; SMILOWITZ, H. M. Gold nanoparticle hyperthermia reduces radiotherapy dose. **Nanomedicine**, v. 10, n. 8, p. 1609-17. 2014. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2014.05.006>.
- HAISS, W.; THANH, N. T.; AVEYARD, J.; FERNIG, D. G. Determination of size and concentration of gold nanoparticles from UV-Vis spectra. **Analytical Chemistry**, v. 79, n. 11, p. 4215-4221. 2007. <https://doi.org/10.1021/ac0702084>.
- HE, X.; NIE, H.; WANG, K.; TAN, W.; WU, X.; ZHANG, P. In vivo study of biodistribution and urinary excretion of surface-modified silica nanoparticles. **Analytical Chemistry**, v. 80, n. 24, p. 9597-9603. 2008. <https://doi.org/10.1021/ac801882g>.
- HERSH, A. M.; ALOMARI, S.; TYLER, B. M. Crossing the blood-brain barrier: Advances in nanoparticle technology for drug delivery in neuro-oncology. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 8, p. 4153. 2022. <https://doi.org/10.3390/ijms23084153>.
- HONG, H.; YANG, K.; ZHANG, Y.; ENGLE, J. W.; FENG, L.; YANG, Y.; NAYAK, T. R.; GOEL, S.; BEAN, J.; THEUER, C. P.; BARNHART, T. E.; LIU, Z.; CAI, W. In vivo targeting and imaging of tumor vasculature with radiolabeled, antibody-conjugated nanographene. **ACS Nano**, v. 6, n. 3, p. 2361-2370. 2012. <https://doi.org/10.1021/nn204625e>.
- HOSHYAR, N.; GRAY, S.; HAN, H.; BAO, G. The effect of nanoparticle size on in vivo pharmacokinetics and cellular interaction. **Nanomedicine (Lond)**, v. 11, p. 673-692. 2016. <https://doi.org/10.2217/nnm.16.5>.
- HOSSEINIKHAH, S. M.; BARANI, M.; RAHDAR, A.; MADRY, H.; ARSHAD, R.; MOHAMMADZADEH, V.; CUCCHIARINI, M. Nanomaterials for the Diagnosis and Treatment of Inflammatory Arthritis. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 6, p. 3092. 2021. <https://doi.org/10.3390/ijms22063092>.
- HOU, X.; ZAKS, T.; LANGER, R.; DONG, Y. Lipid nanoparticles for mRNA delivery. **Nature Reviews Materials**, v. 6, n. 12, p. 1078-1094. 2021. <https://doi.org/10.1038/s41578-021-00358-0>.
- HSU, J. C.; NIEVES, L. M.; BETZER, O.; SADAN, T.; NOËL, P. B.; POPOVTZER, R.; CORMODE, D. P. Nanoparticle contrast agents for X-ray imaging applications. **Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology**, v. 12, n. 6, e1642. 2020. <https://doi.org/10.1002/wnan.1642>.
- HU, C. M. J.; FANG, R. H.; COPP, J.; LUK, B. T.; ZHANG, L. A biomimetic nanosponge that absorbs pore-forming toxins. **Nat Nanotechnol**, v. 8, p. 336-340. 2013. <https://doi.org/10.1038/nnano.2013.54>.
- HUANG, C. W.; LI, S. W.; LIAO, V. H. C. Chronic ZnO NPs exposure at environmentally relevant

- concentrations results in metabolic and locomotive toxicities in *Caenorhabditis elegans*. **Environ. Pollut.** v. 220, p. 1456-1464. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2016.10.086>.
- HUANG, X.; JAIN, P. K.; EL-SAYED, I. H.; EL-SAYED, M. A. Gold nanoparticles: interesting optical properties and recent applications in cancer diagnostics and therapy. **Nanomedicine**, v. 2, n. 5, p. 681-693. 2007. <https://doi.org/10.2217/17435889.2.5.681>.
- HUANG, X.; JAIN, P. K.; EL-SAYED, I. H.; EL-SAYED, M. A. Plasmonic photothermal therapy (PPTT) using gold nanoparticles. **Lasers Med Sci**, v. 23, n. 3, p. 217-228. 2008. <https://doi.org/10.1007/s10103-007-0470-x>.
- HUANG, X.; LI, L.; LIU, T.; HAO, N.; LIU, H.; CHEN, D.; TANG, F. The shape effect of mesoporous silica nanoparticles on biodistribution, clearance, and biocompatibility in vivo. 2011. **ACS Nano**, v. 5, n. 7, p. 5390-5399. <https://doi.org/10.1021/nn200365a>.
- HUANG, Y.; JIANG, K.; ZHANG, X.; CHUNG, L. The effect of size, charge, and peptide ligand length on kidney targeting by small, organic nanoparticles. **Bioeng. Transl. Med.**, v. 5, e10173. 2020. <https://doi.org/10.1002/btm2.10173>.
- HUH, A.J.; KWON, Y.J. Nanoantibiotics: A New Paradigm for Treating Infectious Diseases Using Nanoparticles. **Journal of Controlled Release**, 156(2), 128–145. 2011, <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2011.07.002>.
- IOANNIDIS, J. P. A. Why most published research findings are false. **PLoS Medicine**, v. 19, n. 8, e1004085. 2022. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1004085>.
- IQBAL, A.; IQBAL, K.; IQBAL, R. Nanoparticle-based biosensors for clinical applications. **Frontiers in Nanotechnology**, v. 4, n. 1001225. 2022. <https://doi.org/10.3389/fnano.2022.1001225>.
- IRAVANI, S. Green synthesis of metal nanoparticles using plants. **Green Chemistry**, v. 13, p. 2638-2650. 2011. <https://doi.org/10.1039/C1GC15386B>.
- IRAVANI, S.; KORBOKANDI, H.; MIRMOHAMMADI, S. V.; ZOLFAGHARI, B. Synthesis of silver nanoparticles: chemical, physical and biological methods. **Res Pharm Sci.**, v. 9, n. 6, p. 385-406. 2014. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4326978/>.
- ISLAM, S. U.; SHEHZAD, A.; AHMED, M. B.; LEE, Y. S. Intranasal Delivery of Nanoformulations: A Potential Way of Treatment for Neurological Disorders. **Molecules**, v. 25, n. 8, p. 1929. 2020. <https://doi.org/10.3390/molecules25081929>.
- ISO – INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION. **Nanotechnologies – Health and safety practices in occupational settings relevant to nanotechnologies (ISO/TR 12885:2018)**. Geneva, 2018. Disponível em: <https://www.iso.org/obp/ui/es/#iso:std:iso:tr:12885:ed-2:v1:en>.
- JAIN, K. K. Advances in the field of nanooncology. **BMC Medicine**, v. 13, n. 8, p. 83. 2010. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-8-83>.
- JAIN, P. K.; HUANG, X.; EL-SAYED, I. H.; EL-SAYED, M. A. Noble metals on the nanoscale: optical and photothermal properties and some applications in imaging, sensing, biology, and medicine. **Accounts of Chemical Research**, v. 41, n. 12, p. 1578-1586. 2008. <https://doi.org/10.1021/ar7002804>.
- JAIN, R.; STYLIANOPOULOS, T. Delivering nanomedicine to solid tumors. **Nat Rev Clin Oncol**, v. 7, p. 653-664. 2010. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2010.139>.

- JAQUE, D, *et al.* Nanoparticles for photothermal therapies. **Nanoscale**, v. 6, p. 9494-9530. 2014. <https://doi.org/10.1039/C4NR00708E>.
- JIANG, W.; KIM, B. Y. S.; RUTKA, J. T.; CHAN, W. C. W. Nanoparticle-mediated cellular response is size-dependent. **Nature Nanotechnology**, v. 3, p. 145-150. 2008. <https://doi.org/10.1038/nnano.2008.30>.
- JIANG, Y.; HUO, S.; MIZUHARA, T.; DAS, R.; LEE, Y. W.; HOU, S.; MOYANO, D. F.; DUNCAN, B.; LIANG, X. J.; ROTELLO, V. M. The interplay of size and surface functionality on the cellular uptake of sub-10 nm gold nanoparticles. **ACS Nano**, v. 9, n. 10, p. 9986-9993. 2015. <https://doi.org/10.1021/acsnano.5b03521>.
- JOHNSTON, H. J. *et al.* A review of the in vivo and in vitro toxicity of silver and gold particulates: Particle attributes and biological mechanisms responsible for the observed toxicity. **Crit Rev Toxicol**, v. 40, n. 328-346. 2010. <https://doi.org/10.3109/10408440903453074>.
- JOKERST, J. V.; LOBOVKINA, T.; ZARE, R. N.; GAMBHIR, S. S. Nanoparticle PEGylation for imaging and therapy. **Nanomedicine (Lond)**, v. 6, n. 4, p. 715-728. 2011. <https://doi.org/10.2217/nnm.11.19>.
- JUSTINO, C. I. L.; DUARTE, A. C.; ROCHA-SANTOS, T. A. P. Recent progress in biosensors for environmental monitoring: A review. **Sensors**, v. 17, n. 12, p. 2918. 2017. <https://doi.org/10.3390/s17122918>.
- KADKHODA, J.; TARIGHATNIA, A.; BARAR, J.; AGHANEJAD, A.; DAVARAN, S. Recent advances and trends in nanoparticles based photothermal and photodynamic therapy. **Photodiagnosis Photodyn Ther**, v. 37, n. 102697. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2021.102697>.
- KAMALY, N.; HE, J. C.; AUSIELLO, D. A.; FAROKHZAD, O. C. Nanomedicines for renal disease: current status and future applications. **Nature Reviews Nephrology**, v. 12, n. 11, p. 738-753. 2016. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2016.156>.
- KNOP, K.; HOOGENBOOM, R.; FISCHER, D.; SCHUBERT, U. S. Poly (ethylene glycol) in drug delivery: pros and cons as well as potential alternatives. **Angew Chem Int Ed Engl**, v. 49, n. 36, p. 6288-6308. 2010. <http://doi.org/10.1002/anie.200902672>.
- KOBAYASHI, T. Cancer hyperthermia using magnetic nanoparticles. **Biotechnol J**, v. 6, n. 11, p. 1342-7. 2011. <https://doi.org/10.1002/biot.201100045>.
- KOTCHERLAKOTA, R.; NIMUSHAKAVI, S.; ROY, A.; YADAVALLI, H. C.; MUKHERJEE, S.; HAQUE, S.; PATRA, C. R. Biosynthesized Gold Nanoparticles: In Vivo Study of Near-Infrared Fluorescence (NIR)-Based Bio-imaging and Cell Labeling Applications. **ACS Biomater. Sci. Eng.**, v. 5, n. 5439-5452. 2019. <https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.9b00721>.
- KREUTER, J. Drug delivery to the central nervous system by polymeric nanoparticles: what do we know? **Adv Drug Deliv Rev**, v. 71, p. 2-14. 2014. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2013.08.008>.
- KREYLING, W. G.; SEMMLER-BEHNKE, M.; CHAUDHRY, Q. A complementary definition of nanomaterial. **Nano Today**, v. 5, n. 3, p. 165-168. 2010. <https://doi.org/10.1016/j.nantod.2010.03.004>.
- KUMAR, R.; LAL, S. Synthesis of Organic Nanoparticles and their Applications in Drug Delivery and Food Nanotechnology: A Review. **J. Nanomater. Mol. Nanotechnol.**, v. 11, n. 2324. 2014. <https://doi.org/10.4172/2324-8777.1000150>.

- KUMAR, R.; SHIN, W. S.; SUNWOO, K.; KIM, W. Y.; KOO, S.; BHUNIYA, S.; KIM, J. S. Small conjugate-based theranostic agents: An encouraging approach for cancer therapy. **Chemical Society Reviews**, v. 44, n. 19, p. 6670-6683. 2015. <https://doi.org/10.1039/C5CS00224A>.
- KWON, Y. H.; MINNICI K.; PARK J. J.; LEE S. R.; ZHANG G.; TAKEUCHI E. S.; TAKEUCHI K. J.; MARSCHLOK A. C.; REICHMANIS, E. SWNT Anchored with Carboxylated Polythiophene "Links" on High-Capacity Li-Ion Battery Anode Materials. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 140, n. 5666-5669. 2018. <https://doi.org/10.1021/jacs.8b00693>.
- LACAVE, J. M.; FANJUL, A.; BILBAO, E.; GUTIERREZ, N.; BARRIO, I.; AROSTEGUI, I.; CAJARAVILLE, M. P.; ORBEA, A. Acute toxicity, bioaccumulation and EFFECTS of dietary transfer of silver from brine shrimp exposed to PVP/PEI-coated silver nanoparticles to zebrafish. **Comp. Biochem. Physiol. C Toxicol. Pharmacol.**, v. 199, p. 69-80. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.cbpc.2017.03.008>.
- LAJOE, J. M., SHUSTA, E. V. Targeting receptor-mediated transport for delivery of biologics across the blood-brain barrier. **Annu Rev Pharmacol Toxicol**, v. 55, n. 613-631. 2015. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010814-124852>.
- LAK, A.; DISCH, S.; BENDER, P. Embracing defects and disorder in magnetic nanoparticles. **Advanced Science**, v. 14, p. 32-33. 2021. <https://doi.org/10.1002/advs.202002682>.
- LAMMERS, T.; KIESSLING, F.; HENNINK, W.E.; STORM, G. Nanotheranostics and image-guided drug delivery: current concepts and future directions. **Molecular Pharmaceutics**, v. 7, n. 6, p. 1899-912. 2010. <https://doi.org/10.1021/mp100228v>.
- LAURENT, S.; FORGE, D.; PORT, M.; ROCH, A.; ROBIC, C.; VANDER ELST, L.; MULLER, R. N. Magnetic iron oxide nanoparticles: synthesis, stabilization, vectorization, physicochemical characterizations, and biological applications. **Chemical Reviews**, v. 108, n. 6, p. 2064-2110. 2008. <https://doi.org/10.1021/cr068445e>.
- LEE, D. E.; KOO, H.; SUN, I. C.; RYU, J. H.; KIM, K.; KWON, I. C. Multifunctional nanoparticles for multimodal imaging and theragnosis. **Chemical Society Reviews**, v. 41, n. 7, p. 2656-2672. 2012. <https://doi.org/10.1039/C2CS15261D>.
- LEE, N., CHOI, S. H., HYEON, T. Nano-sized CT contrast agents. **Advanced Materials**, v. 25, n. 19, p. 2641-2660. 2013. <https://doi.org/10.1002/adma.201300081>.
- LEKAMGE, S., MIRANDA, A. F., ABRAHAM, A., LI, V., SHUKLA, R., BANSAL, V., NUGEGODA, D. The toxicity of silver nanoparticles (AgNPs) to three freshwater invertebrates with different life strategies: Hydra vulgaris, Daphnia carinata, and Paratya australiensis. **Front. Environ. Sci.**, v. 6, p. 152-162. 2018. <https://doi.org/10.3389/fenvs.2018.00152>.
- LEI, Y.; WANG, Q.; PENG, S.; RAMAKRISHNA, S.; ZHANG, D.; ZHOU, K. Electrospun Inorganic Nanofibers for Oxygen Electrocatalysis: Design, Fabrication, and Progress. **Adv. Energy Mater.**, v. 10, n. 1902115. 2020. <https://doi.org/10.1002/aenm.201902115>.
- LI, J.; QIANG, H.; YANG, W.; XU, Y.; FENG, T.; CAI, H.; WANG, S.; LIU, Z.; ZHANG, Z.; ZHANG, J. Oral insulin delivery by epithelium microenvironment-adaptive nanoparticles. **Journal of Controlled Release**, v. 341, p. 31-43. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2021.11.020>.
- LI, K.; HONG, E.; WANG, B.; WANG, Z.; ZHANG, L.; HU, R.; WANG, B. Advances in the application of upconversion nanoparticles for detecting and treating cancers. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, v. 25, n. 177-192. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2018.12.007>.

- LI, X.; AI, S.; LU, X.; LIU, S.; GUAN, W. Nanotechnology-based strategies for gastric cancer imaging and treatment. **RSC Advances**, v. 11, p. 35392-35407. 2021. <https://doi.org/10.1039/D1RA01947C>.
- LI, Y.; ZHOU, B.; ZHENG, G.; LIU, X.; LI, T.; YAN, C.; CHENG, C.; DAI, K.; LIU, C.; SHEN, C. Continuously prepared highly conductive and stretchable SWNT/MWNT synergistically composited electrospun thermoplastic polyurethane yarns for wearable sensing. **J. Mater. Chem. C**, v. 6, p. 2258-2269. 2018. <https://doi.org/10.1039/C7TC04959E>.
- LIU, C.; ZHANG, P.; ZHAI, X.; TIAN, F.; LI, W.; YANG, J.; LIU, Y.; WANG, H.; WANG, W.; LIU, W. Nano-carrier for gene delivery and bioimaging based on carbon dots with PEI-passivation enhanced fluorescence. **Biomaterials**, v. 33, p. 3604-3613. 2012. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2012.01.052>.
- LIU, J. F.; JANG, B.; ISSADORE, D.; TSOURKAS, A. Use of Magnetic Fields and Nanoparticles to Trigger Drug Release and Improve Tumor Targeting. **Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology**, v. 11, n. 6, e1571. 2019. <https://doi.org/10.1002/wnan.1571>.
- LONG, Z.; LIU, M.; WANG, K.; DENG, F.; XU, D.; LIU, L.; WAN, Y.; ZHANG, X.; WEI, Y. Facile synthesis of AIE-active amphiphilic polymers: Self-assembly and biological imaging applications. **Mater. Sci. Eng. C**, v. 66, p. 215-220. 2016. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2016.04.081>.
- LONGMIRE, M.; CHOYKE, P. L.; KOBAYASHI, H. Clearance properties of nano-sized particles and molecules as imaging agents: Considerations and caveats. **Nanomedicine**, v. 3, n. 5, p. 703-717. 2008. <https://doi.org/10.2217/17435889.3.5.703>.
- LU, D.; TAO, R.; WANG, Z. Carbon-based materials for photodynamic therapy: A mini-review. **Front. Chem. Sci. Eng.**, v. 13, p. 310-323. 2019. <https://doi.org/10.1007/s11705-018-1750-7>.
- LUCKY, S. S.; SOO, K. C.; ZHANG, Y. Nanoparticles in photodynamic therapy. **Chem Rev**, v. 115, n. 4, p. 1990-2042. 2015. <https://doi.org/10.1021/cr5004198>.
- LUZ, R. A. S.; MARTINS, M. V. A.; MAGALHÃES, J. L.; SIQUEIRA, J. R.; ZUCOLOTTI, V.; OLIVEIRA, O. N.; CRESPILOHO, F. N.; SILVA, W. C. Supramolecular Architectures in Layer-by-Layer Films of Single-Walled Carbon Nanotubes, Chitosan and Cobalt (II) Phthalocyanine. **Materials Chemistry and Physics**, v. 130, n. 3, p. 1072-1077. 2011. <https://doi.org/10.1016/j.matchemphys.2011.08.038>.
- MAEDA, H. Tumor-selective delivery of macromolecular drugs via the EPR effect: background and future prospects. **Bioconjugate Chemistry**, v. 21, n. 5, p. 797-802. 2010. <https://doi.org/10.1021/bc100070g>.
- MAEDA, H.; NAKAMURA, H.; FANG, J. The EPR effect for macromolecular drug delivery: A crucial opportunity for effective cancer therapy. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 65, n. 1, p. 71-79. 2013. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2012.10.002>.
- MAGDOLENOVA, Z. *et al.* Mechanisms of genotoxicity. A review of in vitro and in vivo studies with engineered nanoparticles. **Nanotoxicology**, v. 8, p. 233-278. 2014. <https://doi.org/10.3109/17435390.2013.773464>.
- MAKADIA, H. K.; SIEGEL, S. J. Poly lactic-co-glycolic acid (PLGA) as biodegradable controlled drug delivery carrier. **Polymers (Basel)**, v. 3, n. 3, p. 1377-1397, 2011. <https://doi.org/10.3390/polym3031377>.

- MALIK, S.; MUHAMMAD, K.; WAHEED, Y. Emerging Applications of Nanotechnology in Healthcare and Medicine. **Molecules**, v. 28, n. 18, p. 6624. 2023. <https://doi.org/10.3390/molecules28186624>.
- MAO, M.; ZHONG, B.; JING, Z.; PAN, Q.; LIU, N.; ZHANG, Y. Crafting molecular probes for multimodal imaging intended for drug discovery and development- challenges and opportunities. **Industrial Crops and Products**, v. 235, n. 121659. 2025. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2025.121659>.
- MATERÓN, E. M.; MIYAZAKI, C. M.; CARR, O.; JOSHI, N.; PICCIANI, P. H. S.; DALMASCHIO, C. J.; DAVIS, F.; SHIMIZU, F. M. Magnetic nanoparticles in biomedical applications: A review. **Applied Surface Science Advances**, v. 6, n. 100163. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.apsadv.2021.100163>.
- MARTINEZ, D. S. T.; ALVES, O. L.; BARBIERI, E. Carbon nanotubes enhanced the lead toxicity on the freshwater fish. **Journal of Physics: Conference Series**, v. 429, n. 012043. 2013. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/429/1/012043>.
- MARTINEZ, D. S. T.; ELLIS, L. J. A.; SILVA, G. H.; PETRY, R.; SILVA, G. H.; MEDEIROS, A. M. Z.; DAVOUDI, H. H.; PAPADIAMANTIS, A. G.; FAZZIO, A.; AFANTITIS, A.; MELAGRAKI, G.; LYNCH, I. Daphnia magna and mixture toxicity with nanomaterials – Current status and perspectives in data-driven risk prediction. **Nano Today**, v. 43, n. 101430. 2022. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1748013222000573>.
- MARTINSON, B. C.; ANDERSON, M. S.; DE VRIES, R. Scientists behaving badly. **Nature**, v. 435, n. 7043, p. 737-738. 2005. <https://doi.org/10.1038/435737a>.
- MARZBALI, M. Y.; KHOSROUSHAHI, Y. A. Polymeric micelles as mighty nanocarriers for cancer gene therapy: a review. **Cancer Chemother Pharmacol**, v. 79, 637-649. 2017. <https://doi.org/10.1007/s00280-017-3273-1>.
- MAYER, K. M.; HAFNER, J. H. Localized surface plasmon resonance sensors. **Chemical Reviews**, v. 111, n. 6, p. 3828-3857. 2011. <https://doi.org/10.1021/cr100313v>.
- MCMANUS, M.; SHARP, P. A. Gene silencing in mammals by small interfering RNAs. **Nat Rev Genet**, v. 10, p. 737-747. 2002. <https://doi.org/10.1038/nrg908>.
- MELO, C. B.; CÔA, F.; ALVES, O. L.; MARTINEZ, D. S. T.; BARBIERI, E. Co-exposure of graphene oxide with trace elements: Effects on acute ecotoxicity and routine metabolism in Palaemon pandaliformis (shrimp). **Chemosphere**, v. 223, p. 157-164. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.02.017>.
- MIAO, A. J.; SCHWEHR, K. A.; XU, C.; ZHANG, S. J.; LUO, Z.; QUIGG, A.; SANTACHI, P. H. The algal toxicity of silver engineered nanoparticles and detoxification by exopolymeric substances. **Environ. Pollut.**, v. 157, p. 3034-3041. 2009. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2009.05.047>.
- MICHALET, X.; PINAUD, F. F.; BENTOLILA, L. A.; TSAY, J. M.; DOOSE, S.; LI, J. J.; WEISS, S. Quantum dots for live cells, in vivo imaging, and diagnostics. **Science**, v. 307, n. 5709, p. 538-544. 2005. <https://doi.org/10.1126/science.1104274>.
- MISRA, R.; ACHARYA, S.; SAHOO, S. K. Cancer nanotechnology: application of nanotechnology in cancer therapy. **Drug Discovery Today**, v. 15, p. 19-20, p. 842-850. 2010. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2010.08.006>.

- MITCHELL, M. J.; BILLINGSLEY, M. M.; HALEY, R. M.; WECHSLER, M. E.; PEPPAS, N. A.; LANGER, R. Engineering precision nanoparticles for drug delivery. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 20, n. 2, p. 101-124. 2021. <https://doi.org/10.1038/s41573-020-0090-8>.
- MITRA, S.; MAITRA, A. Inorganic Nanoparticles for Therapeutics, Drug and Gene Delivery. *In: **Advances in Nanotechnology and Applications**. Vol.1. C.E.N.T.E.R.A. Louisville, Kentucky, USA, Editors: Yashwant V. Pathak, Hieu T. Tran., 2009.*
- MOGHIMI, S. M.; HUNTER, A. C.; ANDRESEN, T. L. Factors controlling nanoparticle pharmacokinetics: An integrated analysis and perspective. **Annu Rev Pharmacol Toxicol**, v. 52, p. 481-503. 2012. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010611-134623>.
- MOHANRAJ, V.; CHEN, Y. Nanoparticles - A review. **Trop. J. Pharm. Res.**, v. 5, p. 561-573. 2006. <https://doi.org/10.4314/tjpr.v5i1.14634>.
- MOLKENOVA, A.; TOLESHOVA, A.; SONG, S. J.; KANG, M. S.; ABDURAIMOVA, A.; HAN, D. W.; ATABAEV, T. S. Rapid synthesis of nontoxic and photostable carbon nanoparticles for bioimaging applications. **Mater. Lett.**, v. 261, n. 127012. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.matlet.2019.127012>.
- MONOPOLI, M. P.; ABERG, C.; SALVATI, A.; DAWSON, K. A. Biomolecular coronas provide the biological identity of nanosized materials. **Nat Nanotechnol**, 12, 779-86. 2012. <https://doi.org/10.1038/nnano.2012.207>.
- MORI, H.; OGURA, Y.; ENOMOTO, K.; HARA, M.; MAURSTAD, G.; STOKKE, B.T.; KITAMURA, S. Dense carbon-nanotube coating scaffolds stimulate osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells. **PLoS One**, v. 15, e0225589. 2020. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0225589>.
- MOSMANN, T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. **J Immunol Methods**, v. 65, p. 55-63. 1983. [https://doi.org/10.1016/0022-1759\(83\)90303-4](https://doi.org/10.1016/0022-1759(83)90303-4).
- MOVASAGHI, Z.; REHMAN, S.; UR REHMAN, I. Fourier transform infrared (FTIR) spectroscopy of biological tissues. **Applied Spectroscopy Reviews**, v. 43, n. 2, p. 134-179. 2008. <https://doi.org/10.1080/05704920701829043>.
- MÜLLER, M. T.; HILARIUS, K.; LIEBSCHER, M.; LELLINGER, D.; ALIG, I.; PÖTSCHKE, P. Effect of Graphite Nanoplate Morphology on the Dispersion and Physical Properties of Polycarbonate Based Composites. **Materials**, v. 10, p. 545-555. 2017. <https://doi.org/10.3390/ma10050545>.
- MULLER, S. H. A.; KALKMAN, S.; VAN THIEL, G. J. M. W.; MOSTERT, M.; VAN DELDEN, J. J. M. The social licence for data-intensive health research: towards co-creation, public value and trust. **BMC Medical Ethics**, v. 22, n. 110. 2021. <https://doi.org/10.1186/s12910-021-00677-5>.
- MURA, S.; COUVREUR, P. Nanotheranostics for personalized medicine. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 64, n. 13, p. 1394-1416. 2012. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2012.06.006>.
- MURA, S.; NICOLAS, J.; COUVREUR, P. Stimuli-responsive nanocarriers for drug delivery. **Nature Materials**, v. 12, n. 11, p. 991-1003. 2013. <https://doi.org/10.1038/nmat3776>.
- NA, H. B.; SONG, I. C.; HYEON, T. Inorganic nanoparticles for MRI contrast agents. **Advanced Materials**, v. 21, n. 21, p. 2133-2148. 2009. <https://doi.org/10.1002/adma.200802366>.

NAHRENDORF, M.; ZHANG, H.; HEMBRADOR, S.; PANIZZI, P.; SOSNOVIK, D. E.; AIKAWA, E.; LIBBY, P.; SWIRSKI, F. K.; WEISSELEDER, R. Nanoparticle PET-CT imaging of macrophages in inflammatory atherosclerosis. **Circulation**, v. 117, p. 379-387. 2008. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.741181>.

NALDINI, L. Gene therapy returns to centre stage. **Nature**, v. 526, p. 351-360. 2015. <https://doi.org/10.1038/nature15818>.

NASERI, N.; AJORLOU, E.; ASGHARI, F.; PILEHVAR-SOLTANAHMADI, Y. An update on nanoparticle-based contrast agents in medical imaging. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, v. 46, n. 6, p. 1111-1121. 2018. <https://doi.org/10.1080/21691401.2017.1379014>.

NAVARRO, E.; PICCAPIETRA, F.; WAGNER, B.; MARCONI, F.; KAEGI, R.; ODZAK, N.; SIGG, L.; BEHRA, R. Toxicity of silver nanoparticles to *Chlamydomonas reinhardtii*. **Environ. Sci. Technol.**, v. 42, p. 8959-8964. 2008. <https://doi.org/10.1021/es801785m>.

NEL, A.; MÄDLER, L.; VELEGOL, D.; XIA, T.; HOEK, E. M.; SOMASUNDARAN, P.; THOMPSON, M. Understanding biophysicochemical interactions at the nano-bio interface. **Nature Materials**, v. 8, n. 7, p. 543-557. 2009. <https://doi.org/10.1038/nmat2442>.

NEL, A.; XIA, T.; MÄDLER, L.; LI, N. Toxic potential of materials at the nanolevel. **Science**, 311, 622-627. 2006. <https://doi.org/10.1126/science.1114397>.

NEGISHI, Y.; YAMANE, M.; KURIHARA, N.; ENDO-TAKAHASHI, Y.; TAKAGI, N.; SUZUKI, R.; MARUYAMA, K.; ARAMAKI, Y. Enhancement of blood-brain barrier permeability by the combination of bubble liposomes and high-intensity focused ultrasound. **Journal of Therapeutic Ultrasound**, v. 3, n. 1, p. 30. 2015. <https://doi.org/10.1186/2050-5736-3-S1-P30>.

NETTI, P. A.; BAXTER, L. T.; BOUCHER, Y.; SKALAK, R.; JAIN, R. K. Time-dependent behavior of interstitial fluid pressure in solid tumors: Implications for drug delivery. **Cancer Res**, v. 55, n. 22, p. 5451-5458. 1995. PMID: 7585615.

OBERDÖRSTER, G.; MAYNARD, A.; DONALDSON, K.; CASTRANOVA, V.; FITZPATRICK, J.; AUSMAN, K.; CARTER, J.; KARN, B.; KREYLING, W.; LAI, O.; OLIN, S.; MONTEIRO-RIVIERE, N.; WARHEIT, D.; YANG, H. Principles for characterizing the potential human health effects from exposure to nanomaterials: elements of a screening strategy. **Particle and Fibre Toxicology**, v. 2, n. 8. 2005. <https://doi.org/10.1186/1743-8977-2-8>.

OBERDÖRSTER, G.; OBERDÖRSTER, E.; OBERDÖRSTER, J. Nanotoxicology: An emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles. **Environmental Health Perspectives**, v. 113, n. 7, p. 823-839. 2005. <https://doi.org/10.1289/ehp.7339>.

OECD – ORGANISATION FOR THE ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT. **Nanotechnology in the context of technology convergence**. 2014. [https://one.oecd.org/document/DSTI/STP/NANO\(2013\)10/FINAL/en/pdf](https://one.oecd.org/document/DSTI/STP/NANO(2013)10/FINAL/en/pdf).

OTORKPA, O. J.; OTORKPA, C. O. Health effects of microplastics and nanoplastics: Review of published case reports. **Environ. Anal. Health Toxicol**, v. 39, n. 2, e2024020-0. 2024. <https://doi.org/10.5620/eaht.2024020>.

OURA, S.; UMEMURA, K. Direct comparison of single- and multi-walled carbon nanotubes in fluorescence quenching phenomenon. **Jpn. J. Appl. Phys.** v. 57, n. 03EK04. 2018. <https://doi.org/10.7567/JJAP.57.03EK04>.

- OUYANG, X.; LIU, L.; LI, J.; YANG, R. A carbon nanoparticle-based low-background biosensing platform for sensitive and label-free fluorescent assay of DNA methylation. **Chem. Commun.**, v. 48, p. 88-90. 2012. <https://doi.org/10.1039/C1CC15511C>.
- OWENS, D. E., PEPPAS, N. A. Opsonization, biodistribution, and pharmacokinetics of polymeric nanoparticles. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 307, n. 1, p. 93-102. 2006. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2005.10.010>.
- PALLARES, R. M., MOTTAGHY, F. M., SCHULZ, V., KIESSLING, F., LAMMERS, T. Nanoparticle Diagnostics and Theranostics in the Clinic. **J Nucl Med.**, v. 63, n. 12, p. 1802-1808. 2022. <https://doi.org/10.2967/jnumed.122.263895>.
- PANKHURST, Q. A., CONNOLLY, J., JONES, S. K., DOBSON, J. Applications of magnetic nanoparticles in biomedicine. **J Phys D Appl Phys**, v. 36 n. 13, p. R167-R181. 2003. <https://doi.org/10.1088/0022-3727/36/13/201>.
- PEER, D., KARP, J. M., HONG, S., FAROKHZAD, O. C., MARGALIT, R., LANGER, R. Nanocarriers as an emerging platform for cancer therapy. **Nature Nanotechnology**, v. 2, n. 12, p. 751-760. 2007. <https://doi.org/10.1038/nnano.2007.387>.
- PELAZ, B., ALEXIOU, C., ALVAREZ-PUEBLA, R. A., ALVES, F., ANDREWS, A. M., ASHRAF, S., BALOGH, L. P., BALLERINI, L., BESTETTI, A., BRENDDEL, C., BOSI, S.; CARRIL, M.; CHAN, W. C. W.; CHEN, C.; CHEN, X.; CHEN, X.; CHENG, Z.; CUI, D.; DU, J.; PARAK, W. J. *et al.* Diverse applications of nanomedicine. **ACS Nano**, v. 11, n. 3, p. 2313-2381. 2017. <https://doi.org/10.1021/acsnano.6b06040>.
- PERRAULT, S. D.; WALKEY, C.; JENNINGS, T.; FISCHER, H. C.; CHAN, W. C. W. Mediating tumor targeting efficiency of nanoparticles through design. **Nano Lett**, v. 9, p. 1909-1915. 2009. <https://doi.org/10.1021/nl900031y>.
- PETROS, R. A.; DESIMONE, J. M. Strategies in the design of nanoparticles for therapeutic applications. **Nat Rev Drug Discov**, v. 9, n. 8, p. 615-627. 2010. <https://doi.org/10.1038/nrd2591>.
- PHILLIPS, E., *et al.* Clinical translation of an ultrasmall inorganic optical-PET imaging nanoparticle probe. **Science Translational Medicine**, v. 6, n. 260, 260ra149. 2014. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3009524>.
- PUZYN, T. *et al.*, Toward the development of "nano-QSARs": advances and challenges. **Small**. V.5, n. 22, 2494-509. 2009. <https://doi.org/10.1002/smll.200900179>.
- RADNIECKI, T. S.; STANKUS, D. P.; NEIGH, A.; NASON, J. A.; SEMPRINI, L. Influence of liberated silver from silver nanoparticles on nitrification inhibition of *Nitrosomonas europaea*. **Chemosphere**, v. 85, p. 43-49. 2011. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2011.06.039>.
- RAI, M.; YADAV, A.; GADE, A. Silver nanoparticles as a new generation of antimicrobials. **Biotechnology Advances**, v. 27, n. 1, p. 76-83. 2009. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2008.09.002>.
- RANJBAR, S.; SHAHROKHIAN, S. Design and fabrication of an electrochemical aptasensor using Au nanoparticles/carbon nanoparticles/cellulose nanofibers nanocomposite for rapid and sensitive detection of *Staphylococcus aureus*. **Bioelectrochemistry**, v. 123, p. 70-76. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.bioelechem.2018.04.018>.
- RILEY RS, JUNE CH, LANGER R, MITCHELL MJ. Delivery technologies for cancer immunotherapy. **Nat Rev Drug Discov**. 2019;18(3):175-196. <https://doi.org/10.1038/s41573-018-0006-z>.

- RESCH-GENGER, U.; GRABOLLE, M.; CAVALIERE-JARICOT, S.; NITSCHKE, R.; NANN, T. Quantum dots versus organic dyes as fluorescent labels. **Nature Methods**, v. 5, n. 9, p. 763-775. 2008. <https://doi.org/10.1038/nmeth.1248>.
- RESNIK, D. B. Ethical issues in field trials of genetically modified disease-resistant mosquitoes. **Developing World Bioethics**, v. 14, n. 1, p. 37-46. 2014. <https://doi.org/10.1111/dewb.12011>.
- ROSENBLUM, D., *et al.* Progress and challenges towards targeted delivery of cancer therapeutics. **Nature Communications**, v. 9, n. 1410. 2018. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-03705-y>.
- SALATA, O. Applications of nanoparticles in biology and medicine. **Journal of Nanobiotechnology**, v. 2, n. 3. 2004. <https://doi.org/10.1186/1477-3155-2-3>.
- SALVATI, A.; PITEK, A. S.; MONOPOLI, M. P.; PRAPAINOP, K.; BOMBELLI, F. B.; HRISTOV, D. R.; KELLY, P. M.; ABERG, C.; MAHON, E.; DAWSON, K. A. Transferrin-functionalized nanoparticles lose their targeting capabilities when a biomolecule corona adsorbs on the surface. **Nat Nanotechnol**, v. 8, p. 137-143. 2013. <https://doi.org/10.1038/nnano.2012.237>.
- SANVICENS, N.; PASTELLS, C.; PASCUAL, N.; MARCO, M. P. Nanoparticle-Based Biosensors for Detection of Pathogenic Bacteria. **TrAC Trends in Analytical Chemistry**, v. 28, n. 11, p. 1243-1252. 2009. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2009.08.002>.
- SANTANA, W. M. O. S.; SURUR, A. K.; MOMESSO, V. M.; LOPES, P. M.; SANTILLI, C. V.; FONTANA, C. R. Nanocarriers for photodynamic-gene therapy. **Photodiagnosis Photodyn Ther**, v. 43, n. 103644. 2023. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2023.103644>.
- SARAIVA, C.; PRAÇA, C.; FERREIRA, R.; SANTOS, T.; FERREIRA, L.; BERNARDINO, L. Nanoparticle-mediated brain drug delivery: Overcoming blood-brain barrier to treat neurodegenerative diseases. **Journal of Controlled Release**, v. 235, p. 34-47. 2016. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2016.05.044>.
- SCHMIDT, R.; PRADO-GONJAL, J.; MORAN, E. Microwave Assisted Hydrothermal Synthesis of Nanoparticles. **Applied Physics**. 2022. <https://doi.org/10.48550/arXiv.2203.02394>.
- SERIO, F.; SILVESTRI, N.; AVUGADDA, S. K.; NUCCI, G.E.O.; NITTI, S.; ONESTO, V.; CATALANO, F.; D'AMONE, E.; GIGLI, G.; DEL MERCATO, L. L.; PELLEGRINO, T. Co-loading of doxorubicin and iron oxide nanocubes in polycaprolactone fibers for combining Magneto-Thermal and chemotherapeutic effects on cancer cells. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 607, p. 34-44. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2021.08.153>.
- SHEN, Z.; WU, A.; CHEN, X. Iron Oxide Nanoparticle Based Contrast Agents for Magnetic Resonance Imaging. **Molecular Pharmaceutics**, v. 14, n. 5, p. 1352-1364. 2017. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.6b00839>.
- SHI, J.; KANTOFF, P. W.; WOOSTER, R.; FAROKHZAD, O. C. Cancer nanomedicine: Progress, challenges and opportunities. **Nature Reviews Cancer**, v. 17, n. 1, p. 20-37. 2017. <https://doi.org/10.1038/nrc.2016.108>.
- SHI, Y.; JIANG, R.; LIU, M.; FU, L.; ZENG, G.; WAN, Q.; MAO, L.; DENG, F.; ZHANG, X.; WEI, Y. Facile synthesis of polymeric fluorescent organic nanoparticles based on the self-polymerization of dopamine for biological imaging. **Mater. Sci. Eng. C**, v. 77, p. 972-977. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2017.04.033>.

- SHIN, J.; KANG, N.; KIM, B.; HONG, H.; YU, L.; KIM, J.; KANG, H.; KIM, J. S. One-dimensional nanomaterials for cancer therapy and diagnosis. **Chemical Society Reviews**, v. 52, p. 4488-4514. 2023. <https://doi.org/10.1039/D2CS00840H>.
- SHOKROLLAHI, H. Contrast agents for MRI. **Mater Sci Eng C Mater Biol Appl**, v. 33, n. 8, p. 4485-4497. 2013. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2013.07.012>.
- SHUI, B.; TAO, D.; FLOREA, A.; CHENG, J.; ZHAO, Q.; GU, Y.; LI, W.; JAFFREZIC-RENAULT, N.; MEI, Y.; GUO, Z. Biosensors for Alzheimer's disease biomarker detection: A review. **Biochimie**, v. 147, p. 13-24. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2017.12.015>.
- SHVEDOVA, A. A., *et al.* Mechanisms of pulmonary toxicity and medical applications of carbon nanotubes: Two faces of Janus? **Pharmacology & Therapeutics**, n. 121, n. 2, p. 192-204 2009. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2008.10.009>.
- SIDDIQUE, S.; CHOW, J. C. L. Recent Advances in Functionalized Nanoparticles in Cancer Theranostics. **Nanomaterials (Basel)**, v. 12, n. 16, p. 2826. 2022. <https://doi.org/10.3390/nano12162826>.
- SIDORENKO, V.; TOBI, A.; SUGAHARA, K. N.; TEESALU, T. Peptide-targeted nanoparticles for tumor therapy. **Journal of Controlled Release**, v. 387, 114195. 2025. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2025.114195>.
- SING, K. S. W.; EVERETT, D. H.; HAUL, R. H. W.; MOSCOU, L.; PIEROTTI, R.A.; ROUQUEROL, J.; SIEMIENIEWSKA, T. Reporting physisorption data for gas/solid systems. **Handbook of Heterogeneous Catalysis: Online**. 2008. <https://doi.org/10.1002/9783527610044.hetcat0065>.
- SKOOG, D. A.; HOLLER, F. J.; CROUCH, S. R. **Principles of Instrumental Analysis**. Cengage Learning. 7th edition. 2017. p. 922.
- SLOWING, I. I.; VIVERO-ESCOTO, J. L.; WU, C. W.; LIN, V. S. Y. Mesoporous silica nanoparticles as controlled release drug delivery and gene transfection carriers. **Adv Drug Deliv Rev**, v. 60, n. 11, p. 1278-1288. 2008. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2008.03.012>.
- SOLER, M.; HUERTAS, C. S.; LECHUGA, L. M. Label-free plasmonic biosensors for point-of-care diagnostics: a review. **Expert Rev Mol Diagn**, v. 1, p. 71-81. 2019. <https://doi.org/10.1080/14737159.2019.1554435>.
- SOLTANI, N.; TAVAKKOLI, N.; MOSAVIMANESH, Z. S.; DAVAR, F. Electrochemical determination of naproxen in the presence of acetaminophen using a carbon paste electrode modified with activated carbon nanoparticles. **C. R. Chim.**, v. 21, p. 54-60. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.crci.2017.11.007>.
- SONAVANE, G.; TOMODA, K.; MAKINO, K. Biodistribution of colloidal gold nanoparticles after intravenous administration: effect of particle size. **Colloids Surf B Biointerfaces**, v. 66, n. 2, p. 274-280. 2008. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2008.07.004>.
- SOUSA, A.; RUFINO, A. T.; FERNANDES, R.; MALHEIRO, A.; CARVALHO, F.; FERNANDES, E.; FREITAS, M. Silver nanoparticles exert toxic effects in human monocytes and macrophages associated with the disruption of $\Delta\psi_m$ and release of pro-inflammatory cytokines. **Arch Toxicol**, v. 97, n. 2, p. 405-420. 2023. <https://doi.org/10.1007/s00204-022-03415-x>.
- SOWMYA, S. V.; AUGUSTINE, D.; HOSMANI, J.; PAGNONI, F.; REDA, R.; TESTARELLI, L.; PATIL, S. Nanoparticle-based biomolecules in cancer diagnosis, therapy, drug delivery

and prognosis. **Front Dent Med**, v. 5, n. 1482166. 2024. <https://doi.org/10.3389/fdmed.2024.1482166>.

SUN, T. Y.; MITRANO, D. M.; BORNHÖFT, N. A.; SCHERINGER, M.; HUNGERBÜHLER, K.; NOWACK, B. Envisioning nano release dynamics in a changing world: using dynamic probabilistic modeling to assess future environmental emissions of engineered nanomaterials. **Environmental Science & Technology**, v. 51, p. 2854-2863. 2017.

SUNG, J. C.; PULLIAM, B. L.; EDWARDS, D. A. Nanoparticles for drug delivery to the lungs. **Trends Biotechnol**, v. 25, p. 563-570. 2007. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2007.09.005>.

SZWED, M.; MARCZAK, A. Application of Nanoparticles for Magnetic Hyperthermia for Cancer Treatment – The Current State of Knowledge. **Cancers (Basel)**, v. 16, n. 6, p. 1156. 2024. <https://doi.org/10.3390/cancers16061156>.

TAMAROV, K.; NÄKKI, S.; XU, W.; LEHTO, V. P. Approaches to improve the biocompatibility and systemic circulation of inorganic porous nanoparticles. **J. Mater. Chem. B**, v. 6, p. 3632-3649. 2018. <https://doi.org/10.1039/C8TB00462E>.

TELEANU, D. M., *et al.* Nanomaterials for drug delivery to the central nervous system. **Nanomaterials**, v. 9, n. 3, 371. 2019. <https://doi.org/10.3390/nano9030371>.

THAKOR, A. S.; GAMBHIR, S. S. Nanooncology: the future of cancer diagnosis and therapy. **CA Cancer J Clin**, v. 63, n. 6, p. 395-418. 2013. <https://doi.org/10.3322/caac.21199>.

THANGAM, R.; PAULMURUGAN, R.; KANG, H. Functionalized Nanomaterials as Tailored Theranostic Agents in Brain Imaging. **Nanomaterials (Basel)**, v. 12, n. 1, 18. 2022. <https://doi.org/10.3390/nano12010018>.

TIMES OF INDIA. **IISER Pune & IITB researchers find method to create metal nanoparticles to power disease detectors**. 2025. Disponível em <https://timesofindia.indiatimes.com/city/pune/iiser-pune-iitb-researchers-find-method-to-create-metal-nanoparticles-to-power-disease-detectors/articleshow/123150108.cms>.

TORCHILIN, V. P. Micellar nanocarriers: pharmaceutical perspectives. **Pharmaceutical Research**, v. 24, n. 1, p. 1-16. 2007. <https://doi.org/10.1007/s11095-006-9132-0>.

TORCHILIN, V. P. Multifunctional, stimuli-sensitive nanoparticulate systems for drug delivery. **Nat Rev Drug Discov**, v. 13, p. 813-827. 2014. <https://doi.org/10.1038/nrd4333>.

VANDEBRIEL, R. J.; DE JONG, W. H. A review of mammalian toxicity of ZnO nanoparticles. **Nanotechnology, Science and Applications**, v. 5, p. 61-71. 2012. <https://doi.org/10.2147/NSA.S23932>.

VENKATAPURAM, S. Health justice: An argument from the capabilities approach. **Polity Press**. 2011. <https://philpapers.org/rec/VENHJA>.

VENTOLA, C. L. Progress in nanomedicine: Approved and investigational nanodrugs. **P&T**, v. 42, n. 12, p. 742-755. 2017. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5720487/>.

VINUKONDA, A.; BOLLEDLA, N.; JADI, R. K.; CHINTHALA, R.; DEVADASU, V.R. Synthesis of nanoparticles using advanced techniques. **Next Nanotechnology**, v. 8, 10016. 2025. <https://doi.org/10.1016/j.nxnano.2025.100169>.

WANG, A. Z.; LANGER, R.; FAROKHZAD, O. C. Nanoparticle delivery of cancer drugs. **Annu Rev Med**, v. 63, p. 185-198. 2012. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-040210-162544>.

- WANG, H.; LI, H.; ZHANG, Y.; WEI, Q.; MA, H.; WU, D.; LI, Y.; ZHANG, Du, B.Y. Label-free immunosensor based on Pd nanoplates for amperometric immunoassay of alpha-fetoprotein. **Biosens. Bioelectron.**, v. 53, p. 305-309. 2014. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2013.10.010>.
- WANG, Y.; LI, T.; ZHOU, H.; LIU, C. Advancements in Nanocarrier Delivery Systems for Photodynamic Therapy in Lung Cancer. **Int J Nanomedicine**, 20, 6853–6874. 2025. <https://doi.org/10.2147/IJN.S521444>.
- WANG, Y. X. J.; HUSSAIN, S. M.; KRESTIN, G. P. Superparamagnetic iron oxide contrast agents: physicochemical characteristics and applications in MR imaging. **European Radiology**, v. 11, p. 2319-2331. 2001. <https://doi.org/10.1007/s003300100908>.
- WHITEHEAD, K.; KARR, N.; MITRAGOTRI, S. Safe and effective permeation enhancers for oral drug delivery. **Pharm Res**, v. 25, n. 8, p. 1782-1788. 2008. <https://doi.org/10.1007/s11095-007-9488-9>.
- WHO – WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global report on equity in health**. 2021. Disponível em: <https://www.who.int/teams/social-determinants-of-health/equity-and-health/world-report-on-social-determinants-of-health-equity>.
- WICKI, A.; WITZIGMANN, D.; BALASUBRAMANIAN, V.; HUWYLER, J. Nanomedicine in cancer therapy: Challenges, opportunities, and clinical applications. **Journal of Controlled Release**, v. 200, n. 138-157. 2015. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2014.12.030>.
- WILBIE, D.; WALTHER, J.; MASTROBATTISTA, E. Delivery aspects of CRISPR/Cas for in vivo genome editing. **Acc Chem Res**, v. 52, n. 6, p. 1555-1564. 2019. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.9b00106>.
- WILHELM, S.; TAVARES, A. J.; DAI, Q.; OHTA, S.; AUDET, J.; DVORAK, H. F.; CHAN, W. C. W. Analysis of nanoparticle delivery to tumours. **Nat Rev Mater**, v. 1, n. 16014. 2016. <https://doi.org/10.1038/natrevmats.2016.14>.
- WILLIAMS, D. B.; CARTER, C. B. Transmission Electron Microscopy: A Textbook for Materials Science. **Springer**. 2009. <https://link.springer.com/book/10.1007/978-0-387-76501-3>.
- WU, Q.; MIAO, W.S.; GAO, H.J.; HUI, D. Mechanical properties of nanomaterials: A review. **Nanotechnol Rev**, v. 9, p. 259-273. 2020. <https://doi.org/10.1515/ntrev-2020-0021>.
- XIA, T.; KOVOCHICH, M.; LIONG, M.; MÄDLER, L.; GILBERT, B.; SHI, H.; YEH, J. I.; ZINK, J. I.; NEL, A. E. Comparison of the mechanism of toxicity of zinc oxide and cerium oxide nanoparticles based on dissolution and oxidative stress properties. **ACS Nano**, v. 2, p. 2121-2134. 2008. <https://doi.org/10.1021/nn800511k>.
- XIE, J.; LEE, S.; CHEN, X. Nanoparticle-based theranostic agents. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 62, n. 11, p. 1064-1079. 2010. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2010.07.009>.
- XIE, L.; JIN, W.; CHEN, H.; ZHANG, O. Superparamagnetic iron oxide nanoparticles for cancer diagnosis and therapy. **Journal of Biomedical Nanotechnology**, v. 15, n. 2, p. 215-416. 2019. <https://doi.org/10.1166/jbn.2019.2678>.
- XIONG, Z.; ALVES, C. S.; WANG, J.; LI, A.; LIU, J.; SHEN, M.; RODRIGUES, J.; TOMÁS, H.; SHI, X. Zwitterion-functionalized dendrimer-entrapped gold nanoparticles for serum-enhanced gene delivery to inhibit cancer cell metastasis. **Acta Biomater**, 99, 320-329. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2019.09.005>.

- YANG, J.; JIA, C.; YANG, J. Designing Nanoparticle-based Drug Delivery Systems for Precision Medicine. **International Journal of Medical Sciences**, v. 18, n. 13, p. 2943-2949. 2021. <https://doi.org/10.7150/ijms.60874>.
- YANG Q, LAI SK. Anti-PEG immunity: emergence, characteristics, and unaddressed questions. **Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol**. 2015;7(5):655-677. <https://doi.org/10.1002/wnan.1339>.
- YETISEN, A.K.; QU, H.; MANBACHI, A.; BUTT, H.; DOKMECI, M.R.; HINESTROZA, J.P.; SKOROBOGATYI, M.; KHADEMHOSEINI, A.; YUN, S.H. Nanotechnology in Textiles. **ACS Nano**, 12(1), 1-23. 2016. <https://doi.org/10.1021/acsnano.5b08176>.
- YIN, H.; KANASTY, R. L.; ELTOUKHY, A. A.; VEGAS, A. J.; DORKIN, J. R.; ANDERSON, D. G. Non-viral vectors for gene-based therapy. **Nature Reviews Genetics**, v. 15, n. 8, p. 541-555. 2014. <https://doi.org/10.1038/nrg3763>.
- YIN, T.; WANG, P.; ZHENG, R.; ZHENG, B.; CHENG, D.; ZHANG, X.; SHUAI, X. Nanobubbles for enhanced ultrasound imaging of tumors. **International Journal of Nanomedicine**, v. 7, p. 895-904. 2012. <https://doi.org/10.2147/IJN.S28830>.
- ZHANG, C.; LI, Y.; WANG, P.; ZHANG, H. Electrospinning of nanofibers: Potentials and perspectives for active food packaging. **Compr Rev Food Sci Food Saf**, v. 19, p. 479-502. 2020. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12536>.
- ZHANG, Y.; CHAN, H. F.; LEONG, K. W. Advanced materials and processing for drug delivery: The past and the future. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 65, n. 1, p. 104-120. 2013. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2012.10.003>.
- ZHANG, Y.; CHANG, G.; LIU, S.; LU, W.; TIAN, J.; SUN, X. A new preparation of Au nanoplates and their application for glucose sensing. **Biosens. Bioelectron**, v. 28, p. 344-348. 2011. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2011.07.041>.
- ZUO, G.; XIE, A.; PAN, X.; SU, T.; LI, J.; DONG, W. Fluorine-Doped Cationic Carbon Dots for Efficient Gene Delivery. **ACS Appl Nano Mater**, v. 1, p. 2376-2385. 2018. <https://doi.org/10.1021/acsanm.8b00521>.

Sobre o autor

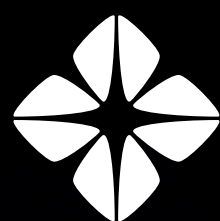


Edison Barbieri

Oceanógrafo com formação em Oceanografia Biológica e Geológica, possui mestrado em Geografia Física e doutorado em Oceanografia, com ênfase em Oceanografia Biológica, pela Universidade de São Paulo (USP).

Nos últimos 15 anos, tem se dedicado à pesquisa em nanotoxicologia e econanotoxicologia, com diversas publicações em periódicos internacionais. Entre 2019 e 2025, figurou entre os cientistas mais influentes do mundo, de acordo com o *ranking* da Universidade de Stanford (EUA) e da editora Elsevier BV.

É membro da Comissão EcoOne Internacional e atua como editor científico da revista *O Mundo da Saúde*.



CENTRO UNIVERSITÁRIO
SÃO CAMILO

