

**As nanopartículas como ferramentas biológicas: uma revisão exploratória**

**Nanoparticles as biological tools: an exploratory review**

**Las nanopartículas como herramientas biológicas: una revisión exploratoria**

Recebido: 01/05/2020 | Revisado: 04/05/2020 | Aceito: 05/05/2020 | Publicado: 17/05/2020

**Rafael Leandro Fernandes Melo**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4422-2206>

Instituto Federal do Ceará, Brasil

E-mail: [rafael.melo@ifce.edu.br](mailto:rafael.melo@ifce.edu.br)

**Isabel Cristina da Csta Souza**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3510-1875>

Secretaria do Estado do Rio Grande do Norte, Brasil

E-mail: [bel.cris@outlook.com](mailto:bel.cris@outlook.com)

**Alessandro Jacinto Rodrigues Carvalho**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2469-8231>

Instituto Federal do Ceará, Brasil

E-mail: [alessandro.carvalho@ifce.edu.br](mailto:alessandro.carvalho@ifce.edu.br)

**Eveline Matias Bezerra**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2210-0526>

Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Brasil

E-mail: [evelinemb@gmail.com](mailto:evelinemb@gmail.com)

**Roner Ferreira da Costa**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1866-9330>

Universidade Federal Rural do Semi-rido, Brasil

E-mail: [ronerfc@gmail.com](mailto:ronerfc@gmail.com)

**Resumo**

A nanotecnologia   uma ciência multidisciplinar capaz de desenvolver grandiosos avanços nas mais diversas áreas.   not rio o interesse da utiliza o de nanopartículas (NPs) em aplica es biológicas, devido suas propriedades físico-químicas. O presente estudo tem como objetivo apresentar fun es biológicas das nanopartículas na ciência moderna, no intuito de

exibir as prospecções de avanço na área da nanotecnologia voltada as aplicações biológicas. Para isso, foi realizada uma revisão bibliográfica exploratória de caráter qualitativo baseada em produções publicas entre os anos 2010 a 2020. As aquisições dos trabalhos foram realizadas nas plataformas Nature, Science, Scielo, Science Direct, Web of Science, Google Acadêmico e Latindex. Foi realizada uma abordagem geral sobre as propriedades das nanopartículas, enfatizando suas aplicações biológicas. Pode-se verificar que as principais áreas de aplicação das nanopartículas são a produção de fármacos e a detecção de diagnósticos a nível celular. Além disso, constatou-se que a nanopartícula de ouro é a mais utilizada nos estudos atuais. Dessa forma, o presente estudo pretende servir como subsídio para pesquisadores da área de nanotecnologia, apresentando de forma exploratória e descritiva os estudos publicados na última década.

**Palavras-chave:** Biologia; Nanopartículas; Nanotecnologia.

### **Abstract**

Nanotechnology is a multidisciplinary science capable of developing great advances in the most diverse areas. The interest in the use of nanoparticles (NPs) in biological applications is notorious, due to their physicochemical properties. This study aims to present the biological applications of nanoparticles in modern science, in order to show the prospects for advancement in the area of nanotechnology aimed at biological applications. For this, an exploratory bibliographic review of a qualitative nature was carried out based on public productions between the years 2010 to 2020. The acquisitions of the works were carried out on the platforms Nature, Science, Scielo, Science Direct, Web of Science, Google Academic and Latindex. A general approach on the properties of nanoparticles was carried out, emphasizing their biological applications. It can be seen that the main areas of biological application of nanoparticles are the production of drugs and detection of diagnoses at the cellular level. In addition, it is clear that the gold nanoparticle is the most used in current studies. Thus, the present study aims to serve as a subsidy for researchers in the nanotechnology area, presenting in an exploratory and descriptive way the studies published in the last decade.

**Keywords:** Biology; Nanoparticles; Nanotechnology.

### **Resumen**

La nanotecnología es una ciencia multidisciplinaria capaz de desarrollar grandes avances en las áreas más diversas. El interés en el uso de nanopartículas (NP) en aplicaciones biológicas

es notorio, debido a sus propiedades fisicoquímicas. Este estudio tiene como objetivo presentar las aplicaciones biológicas de las nanopartículas en la ciencia moderna, con el fin de mostrar las perspectivas de avance en el área de la nanotecnología dirigida a aplicaciones biológicas. Para ello, se realizó una revisión bibliográfica exploratoria de carácter cualitativo basada en producciones públicas entre los años 2010 a 2020. Las adquisiciones de los trabajos se realizaron en las plataformas Nature, Science, Scielo, Science Direct, Web of Science, Google Acadêmico y Latindex. Se llevó a cabo un enfoque general sobre las propiedades de las nanopartículas, haciendo hincapié en sus aplicaciones biológicas. Se puede ver que las principales áreas de aplicación biológica de nanopartículas son la producción de drogas y la detección de diagnósticos a nivel celular. Además, está claro que la nanopartícula de oro es la más utilizada en los estudios actuales. Por lo tanto, el presente estudio pretende servir como un subsidio para los investigadores en el área de la nanotecnología, presentando de manera exploratoria y descriptiva los estudios publicados en la última década.

**Palabras clave:** Biología; Nanopartículas; Nanotecnología.

## 1. Introdução

A comunidade científica apresentou no decorrer dos anos um grande interesse na utilização de nanopartículas (NPs) em aplicações biológicas, esse interesse na sua forma de sintetização é devido sua biocompatibilidade ou alta heterogeneidade, sendo aplicada em diferentes fins terapêuticos (Dios & Díaz-García, 2010).

Diversas são as funções que as NPs realizam em sistemas biológicos. Nanopartículas de sílica (SiO<sub>2</sub>NPs), por exemplo, apresentam alta porosidade e biocompatibilidade, além de serem biodegradáveis, fatores esses que as tornam ótimas carreadoras de diversos fármacos, sendo utilizadas no *drug delivery* do ibuprofeno, captopril, eritromicina, entre outros (Costa et al., 2012; Bezerra et al., 2014; Jafari et al., 2019).

As nanopartículas de prata (AgNPs) são investigadas como agentes bactericidas, destacando a atual descoberta em atividade de inibição de cepas bacterianas *Escherichia coli* e *Bacillus subtilis* (Hassanien & Khatoon, 2019). As nanopartículas de ouro (AuNPs), são as mais pesquisadas, tendo uma alta eficiência no tratamento e diagnóstico contra o câncer (Rajkumar & Prabakaran, 2019).

Devido a essa diversidade de funções biológicas exploradas na literatura, o presente estudo tem como objetivo apresentar as funções biológicas das nanopartículas na ciência

moderna, no intuito de exibir as prospecções de avanço na área da nanotecnologia voltada as aplicações biológicas.

## 2. Metodologia

O presente estudo trata-se de uma revisão bibliográfica exploratória de caráter qualitativo na qual aborda as informações mais atuais sobre a aplicação das nanopartículas em processos biológicos. Para a elaboração deste trabalho seguiram-se as normas metodológicas fundamentais, conforme descrito por Pereira et al. (2018).

A seleção dos artigos científicos foi realizada nos seguintes diretórios: Nature, Science, Scielo, Science Direct, Web of Science, Google Acadêmico e Latindex. As palavras-chave utilizadas nas buscas foram: nanopartículas, nanotecnologia, biotecnologia, interação nanopartícula fármaco, *drug delivery*, nanopartículas no combate ao câncer e nanopartículas no combate ao Alzheimer. Após a busca, realizou-se uma seleção de artigos publicados entre os anos 2010-2020. Outro critério de inclusão adotado foi o idioma, sendo selecionados os artigos publicados em português, inglês e espanhol. Além disso, foram priorizados artigos com fatores de impactos acima de 5 pela *JCR*.

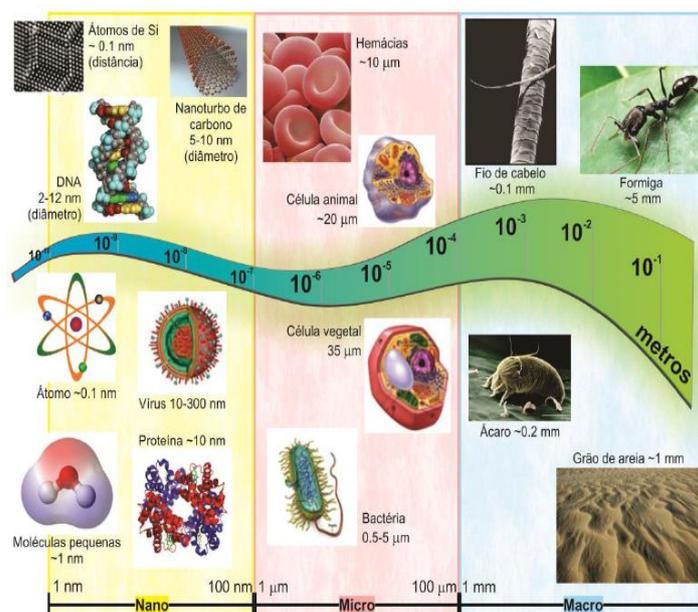
A repetitividade de artigos encontrados entre os diferentes diretórios e os artigos de datas inferiores à 2010 foram os critérios de exclusão adotado. Após a seleção, os artigos foram avaliados e os seus conteúdos expostos de forma descritiva durante o presente trabalho.

## 3. Resultados e Discussão

### 3.1. As nanopartículas: definição

Richard Feynman deu o primeiro passo para manipulação de átomos e moléculas. Décadas depois vários avanços na nanociência foram alcançados permitindo o surgimento da nanotecnologia, bem como o estudo das nanopartículas (NPs) que são partículas da ordem nanométrica, seu prefixo “nano” corresponde a  $9^{\text{a}}$  potência negativa de dez, ou seja, são materiais cujas dimensões estão entre **1 – 100 nm**, a Figura 1 relaciona as dimensões nanométricas com micrométricas e macrométricas (Baker et al., 2017). A Figura 1 apresenta de forma lúdica as estruturas nanométricas.

**Figura 1.** Comparação entre os universos dimensionais "Nano, Micro e Macro".



Fonte: (Bezerra, 2014).

Nas dimensões nanométrico, as propriedades físicas do material mudam drasticamente em relação ao tamanho macrométrico. Uma das principais razões dessas mudanças está no aumento da área superficial específica (Dios & Díaz-García, 2010). Em NPs, o número de átomos, íons ou moléculas, tornam-se maior em sua superfície do que em seu interior, fazendo gerar características mecânica, magnéticas, óticas e elétricas exclusivas (Khan et al, 2019).

Essas características, somadas com as diversas nanopartículas existentes, sendo elas poliméricas, semicondutoras ou metálicas, em formas fundidas, agregadas ou aglomeradas de um único ou vários materiais, possuem multidisciplinaridades particulares com aplicações nas áreas da física, química, biologia e engenharia dos materiais, gerando a essência da nanotecnologia ( Dios & Díaz-García, 2010; Issa et al., 2013; Sharifi et al., 2020).

### 3.2. As aplicações biológicas das nanopartículas

As NPs poliméricas possuem como principais características serem biodegradáveis e biocompatíveis. Apresentam-se geralmente no formato linear de nanoesferas e nanocápsulas não sendo tóxicas entre **10 - 1000 nm**. Várias abordagens estão sendo exploradas para o desenvolvimento de novos efetivos agentes antimicrobianos, e as NPs poliméricas somam

uma grande parcela desse estudo, foram recentemente investigadas como potenciais novos antibióticos contra doenças infecciosas (Lam et al., 2018).

Estudos realizados mostraram que NPs poliméricas do tipo lipossomos e do tipo micelas, de várias formas e tamanhos, demonstraram muitas vantagens em relação as NPs poliméricas dos tipos lineares. Os lipossomos e as micelas são formadas por polímeros que se agregam de forma circular (Alai et al., 2015). A diferença entre as duas está no fato dos lipossomos formam bicamadas fosfolipídicas, concêntrica e intercaladas com uma parte hidrofóbica formando o núcleo, enquanto uma parte hidrofílica forma a superfície, ao contrário das micelas, que possuem apenas a parte hidrofílica formando a superfície. A grande vantagem das duas é sua multivalência com seu aglomerado de grupos funcionais, melhorando sua capacidade de reconhecimento e ligação celular, além de sua capacidade de encapsulamento de moléculas (Lam et al., 2018; Chandra et al., 2020).

Outra forma de NPs poliméricas são os dendrímeros, estes possuem diferentes grupos funcionais ramificados de um núcleo em comum. Uma das principais características é que outras moléculas podem ser conjugadas aos seus grupos funcionais, ou até mesmo podem ser encapsuladas por suas cavidades hidrofóbicas, fazendo com que esses possuam uma ótima capacidade de transporte de fármacos. Pesquisas recentes, mostram que nanopartículas dendríticas podem modular respostas imunes e serem potencialmente eficientes em doenças infecciosas e na terapia contra o câncer ( Klippstein & Pozo, 2010; Jo et al., 2017; Yoon et al., 2018).

Em NPs semicondutoras, temos como exemplo os pontos quânticos (do inglês, *Quantum Dots*, QDs), esses são nanocristais que exibem características da mecânica quântica. Suas propriedades diferem de acordo com seu tamanho e forma. Os QDs foram descobertos em 2004 durante a purificação de nanotubos de carbono de parede única. Suas propriedades estão relacionadas a fotoestabilidade, gerando excelentes aplicações no campo da biomedicina, optica, sensores e funções catalíticas (Das et al., 2018). Uma área promissora na pesquisa dos QDs está relacionada aos microRNAs (miRNAs) estes fazem parte de pequenos RNAs, que estão envolvidos em muitos processos biológicos nos seres vivos. Os QDs foram importantes NPs para o desenvolvimento dessa área, seu tamanho compatível mostrou-se de suma importância para os estudos dos miRNAs, tornando possível sua identificação (Goryacheva et al., 2018).

Os nanotubos de carbono (do inglês, *carbono nanotubes*, CNTs) foram descobertos em 1991 por Sumi Iijima. Esses são nanofitas de grafeno que se enrolam formando um cilindro. Dependendo da direção que as nanofitas de grafeno se enrolam os CNTs podem se

torname condutores ou semicondutores e adquirem diferentes propriedades eletrônicas, vibracionais, ópticas e mecânicas (Hatef et al., 2015). Além disso, os CNTs podem possuir apenas uma parede (do inglês, *Single – Walled Carbon Nanotubes*, SWCNT) ou múltiplas paredes (do inglês, *Multi-Walled Carbon Nanotubes*, MWCNT), que também influenciam diretamente em suas propriedades.

Os CNTs apresentam diversas aplicações sendo atualmente voltadas para o campo do diagnóstico e da terapia contra o câncer. Sua funcionalização variável e compatibilidade com sistemas biológicos tem garantido essa vasta investigação (Merum et al., 2017).

Os metais também podem entrar no domínio das nanopartículas. Óxidos ou elementos puros de silício (Si), titânio (Ti), prata (Ag) e ouro (Au), são algumas das muitas nanopartículas metálicas que podem ser sintetizadas. Cada nanopartícula metálica possui propriedades e aplicações particulares, que diferem das propriedades e aplicações que o elemento tem em seu tamanho natural (Dios & Díaz-García, 2010).

As nanopartículas de SiO<sub>2</sub> (SiO<sub>2</sub>NPs) possuem diversos trabalhos na área de agrotecnologia, já que possuem uma porosidade capaz de absorver pesticidas. Além disso, possuem capacidade de detecção eletroquímica e óptica de enzimas de pesticidas, como por exemplo das acetilcolinesterase e organosfosfato hidrolases (Bapat et al., 2016).

Nanopartículas de TiO<sub>2</sub> (TiO<sub>2</sub> NPs), são usadas tanto para armazenamento de energia, como para toxicidade em bactérias. Pesquisas recentes também mostraram sua utilização para desenvolvimento de biosensores ópticos baseado em fotoluminescência, para detecção de Salmonela (Shao et al., 2017).

As nanopartículas de Ag (AgNPs), além de propriedades de absorção de luz visível, possuem uma alta eficiência bactericida. Pesquisas mostraram que AgNPs isoladas de *Corchorus Capsularis* (fibra têxtil conhecida como Juta no Brasil) foram extremamente tóxicas contra o *Staphylococcus* resistentes a fármacos e isolados de feridas pós-cirúrgica, podendo em um futuro serem utilizadas na produção de curativos para cicatrização (Kasithevar et al., 2017).

Já as nanopartículas de Au (AuNPs) são uma das que possuem mais trabalhos publicados na comunidade científica. Essas dotam de propriedades multivalentes com aplicações multidisciplinares, transitando entre áreas da engenharia dos materiais e ciências biológicas.

### 3.3. Versatilidade das nanopartículas de ouro

Os Incas (civilização pré-colombiana, atual Peru), referiam-se ao ouro como “lágrimas do sol”, tendo ele um grande valor religioso para a civilização. Entretanto, o ouro (do latim *aurum*, “brilhante”) é um elemento químico, possuindo número atômico **79 u**, massa atômica **197 u** e está situado no grupo IB da tabela periódica, pertencendo aos materiais metálicos. Durante a formação do nosso planeta, boa parte desse elemento foi concentrado no núcleo da terra, devido sua alta densidade e comportamento geoquímico altamente siderófilo, que é a capacidade que os metais possuem de se ligarem a outros metais. Estima-se que 98% de todo o ouro esteja no núcleo da terra (Frimmel, 2018).

O ouro é um dos metais mais maleáveis, sendo dúctil, denso, condutor e brilhante, características que as tornaram desejada por boa parte da história humana. Talvez o uso mais famoso do ouro seja o de armazenar, riqueza possuindo mercado ativo por mais de 6.000 anos (O’Connor et al., 2015). Em 3.000 a.C. esse metal brilhante já era usando na Suméria (antiga civilização chamada de “terra de reis civilizados” localizada no sul da Mesopotâmia atual sul do Iraque) nas várias formas de confecção de joias. No Egito em 1.400 a.C. ele já era usado como padrão monetário. Essa herança histórica é tão forte que até hoje, o ouro é negociado em sete mercados: London OTC, COMEX (Nova York), as três bolsas de Xangai, TOCOM (Tóquio), MCX (Índia), Dubai e Istambul (O’Connor et al., 2015).

Na medicina o ouro possui registros de utilização desde 5.000 a.C. no Egito. Utilizado em diversas situações: na odontologia com implantes dentários e restaurações de dentaduras, em pomadas para tratamento de úlceras na pele, em pó misturados nas bebidas para confortar dores causadas por artrite. Esse último com comprovações científicas em vários artigos (Gul et al., 2018; Zhao et al., 2018).

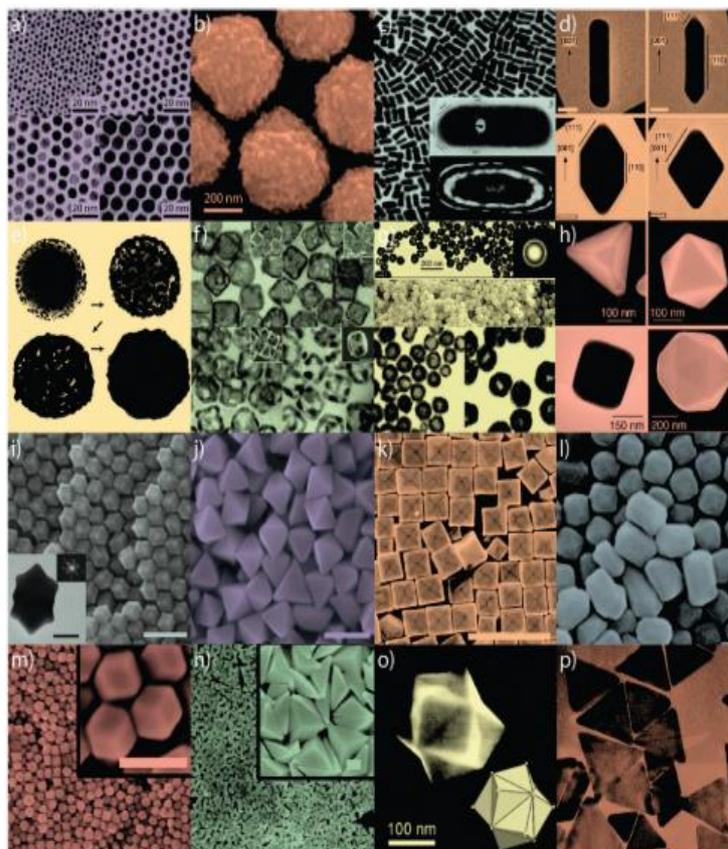
O alemão Robert Koch marcou a utilização do ouro na forma de nanopartícula na ciência atual, ganhando o prêmio Nobel de fisiologia e medicina em 1905 por sua investigação e descoberta com sua relação com a tuberculose. Em suas investigações Koch descobriu a natureza bacteriostática do cianeto de ouro em um estudo *in vitro* sobre o *bacillus* da tuberculose (Ahmad et al., 2017).

Após a descoberta de Koch descobriu-se que as nanopartículas de ouro (AuNPs), possuem propriedades ópticas que as tornam singulares e bastante interessantes na área biomédica e biotecnológica. Essas mudam de acordo com sua forma e tamanho, tendo diferentes relações de superfície-volume, que proporcionam distintas propriedades. Em uma

variação de  $1\text{ nm}$  à  $100\text{ nm}$  sua coloração muda de laranja, vermelha a purpura (Elahi et al., 2018). Essas características, associada a uma excelente biocompatibilidade e baixa toxicidade faz com que as AuNPs sejam uma grande ferramenta para interdisciplinaridade entre biologia e ciência dos materiais.

Com a evolução da forma de sintetização das AuNPs, podendo serem atualmente sintetizadas de várias formas e tamanhos, como é mostrado na Figura 2. A quantidade de publicações na comunidade científica relacionada a AuNPs teve um crescimento exponencial. As aplicações mais citadas na utilização de AuNPs na área biotecnológica foram: terapia fototérmica, terapia fotodinâmica, imagem de raio-X e *drug delivery* (Elahi et al., 2018). Sendo as nanopartículas esféricas e na forma de nanotubos as mais utilizadas.

**Figura 2.** AuNPs com vários tamanhos e formatos, com potenciais aplicações na biotecnologia. a) Nanopartículas esféricas de 20 nm; b) Nanopartículas esféricas de 200 nm; c) Nanobastões; d) Nanobastões pontiagudos; e) Nanoconchas; f) Nanoestruturas; g) Nanoesferas ocas; h) tetraedros/octaedros/cubos/icosaedros; i) Dodecaedros; j) Octaedros; k) Nanocubos côncavos; l) Tetrahexahedros; m) Dodecaedros; n) Bipirâmides; o) Tris octahedra; p) Nanoprismas.



Fonte: (Dreaden et al., 2012).

A terapia fototérmica é um método aplicado para doenças oncológicas. AuNPs esféricas de diâmetro maior que **50 nm**, possuem absorção de luz na região visível ou próxima ao infravermelho, estas ao receberem luz, geram calor e são levadas até as células tumorais causando assim o processo de ablação térmica ( Mishra et al., 2016; Nam et al., 2018).

A terapia fotodinâmica é também um tratamento bastante importante para doenças oncológicas, ela consiste em realizar apoptose ou necrose celular em células tumorais, utilizando a AuNPs na forma de esferas ou nanobastões, que cria uma têmpera de fluorescência e ressonância plasmônica na superfície das células (Murphy et al., 2010; Narang et al., 2015; Kalimuthu et al., 2020). A ressonância plasmônica é um fenômeno que ocorre em nanopartículas de metais nobres, sendo uma interação entre a luz e a matéria, a luz é uma onda eletromagnética que interagem com os elétrons localizados na banda de valência do metal, esses elétrons ficam em um movimento de “balanço” na banda de valência, causando a ressonância. Esse fenômeno permite a mudança de coloração de materiais nobres.

As nanopartículas de ouro, tanto na sua forma esférica como em nanotubos, também atraíram grande interesse como agente de contraste de raio-X, já que estas possuem um alto coeficiente de absorção dessa gama de luz (Mishra et al., 2016).

A capacidade de dispersão controlada, atrelada a uma alta área de superfície faz com que as AuNPs sejam carreadoras eficientes de drogas.

As AuNPs são eficientes no transporte de várias moléculas, como: peptídeos, proteínas, plasmídeos de DNA (pDNAs), interferentes de RNA (siRNAs) e agentes quimioterápicos (Peng & Mu, 2016).

Além de nanopartículas esféricas, pesquisadores estão investigando a possibilidade desse transporte ser feito por nanotubos e coloides de ouro (Elahi et al, 2018).

Além da via *in vivo* e *in vitro*, um outro caminho que está em ascensão na pesquisa de AuNPs é a teórica computacional, ou *in silico*. Essa consegue responder perguntas muitas vezes impossíveis de serem respondidas claramente na área experimental.

A modelagem molecular é uma via *in silico* que utiliza a física clássica para encontrar potenciais de energia de interações entre duas moléculas (mecânica molecular (MM)) ou encontrar o tempo dessa interação (dinâmica molecular (DM)).

Na MM é possível a construção e adoção de diferentes parâmetros físico químicos de AuNPs, interagindo com as mais diversas moléculas biológicas, encontrando respostas de sítios de ligação ou energia de interação difíceis de serem previstas em pesquisas experimentais.

Uma das principais funções das AuNPs quando entra no plasma sanguíneo é chegar até a célula em questão e entrar na membrana celular, via endocitose, tanto para um processo de terapia fototérmica, fotodinâmica ou como um processo de *drug delivery*. Logo, uma questão inicial importante, é como diferentes tamanhos, formas e cargas de AuNPs afetam na endocitose realizada pelas membranas celulares (Angioletti-Uberti, 2017; Pesnel et al., 2020; Chandra et al., 2020).

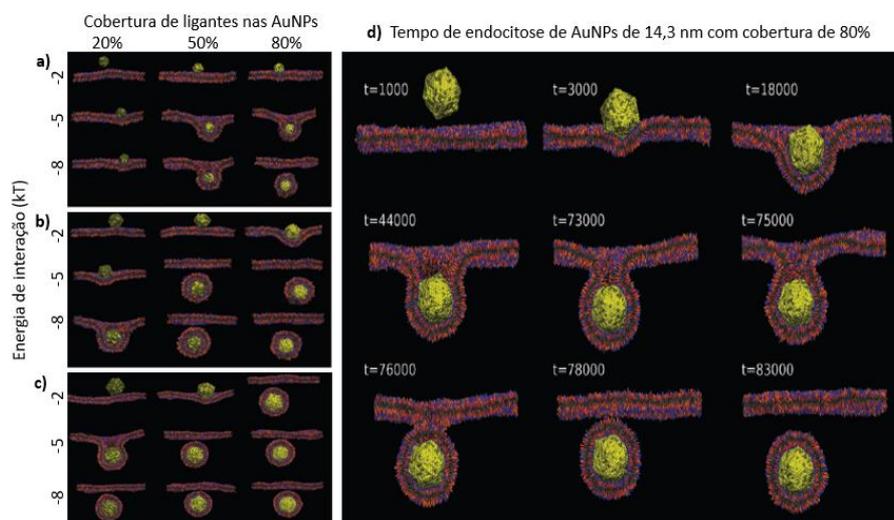
Os pesquisadores Vácha et al., (2011), realizaram DM com preocupações no tamanho, forma e superfície das AuNPs. Na pesquisa, foram modeladas AuNPs esféricas e esferocilíndricas. As AuNPs esféricas foram modeladas com os tamanhos **5,7 nm**, **8,6 nm** e **14,3 nm** de diâmetro e com coberturas superficiais de pequenas moléculas presentes na água de **20**, **50** e **80%**, posteriormente foram colocadas para interagir com simples camadas fosfolípicas com três forças de interação diferentes **-2**, **-5** e **-8 kT**. As interações de DM das AuNPs esféricas mostraram que nanopartículas maiores e com maiores percentuais de recobrimento superficial são as que realizam o processo de endocitose mais rapidamente pelas células, não tendo a força de interação como fator de influência quando o tamanho é de **14,3 nm** e o recobrimento é de **80%**. Esse fato pode ser explicado por uma maior facilidade de interação de moléculas da membrana plasmática, devido um maior tamanho superficial.

Os pesquisadores Vácha et al., (2011) também simularam o tempo de endocitose das AuNPs de **14,3 nm** e com cobertura de **80%**, chegando a um tempo de **83000 ns**.

Nas AuNPs esferocilíndricas os pesquisadores apenas calcularam o tempo de endocitose que ocorre para nanopartículas com diâmetro de **8 nm** e altura de **16 nm**, força de interação de **-5 kT** e percentual de cobertura de **50%**.

Na simulação foi encontrado um tempo de endocitose de **23000 ns**, sendo um tempo menor que o encontrado para a melhor situação de uma AuNPs esférica, fato que pode ser explicado mais uma vez pelo aumento de interações superficiais entre nanopartícula e camadas fosfolípicas (Vácha et al., 2011). Figura 3 exemplifica os resultados ( Vácha et al., 2011).

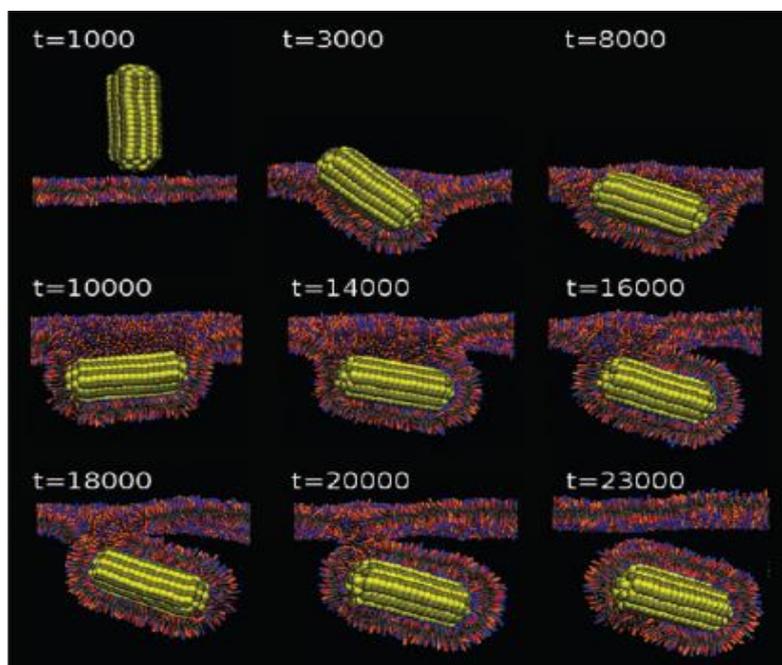
**Figura 3.** a) DM de AuNPs de **5,7 nm**. b) DM de AuNPs de **8,6 nm**. c) DM de AuNPs de **14,3 nm**. d) DM da melhor situação de endocitose em AuNPs esféricas de **14,3 nm**.



Fonte: (Vácha et al., 2011).

Já a Figura 4 mostra os resultados para a simulação de AuNPs esferocilíndricas.

**Figura 4.** DM de AuNPs esferocilíndricas com **50%** de cobertura superficial e energia de interação de **-5 kT**.

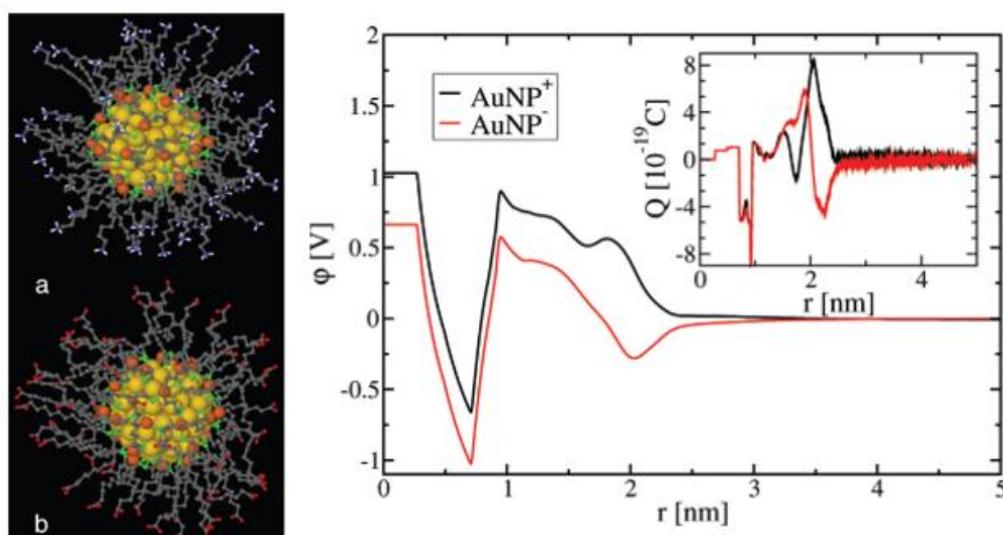


Fonte: (Vácha et al., 2011).

Pesquisas realizadas por Heikkilä et al., (2012) via MM estudaram a influência do tamanho das AuNPs na distribuição de cargas e na passagem de membranas celulares. Os pesquisadores modelaram AuNPs catiônicas e aniônicas quase esféricas variando de 1 à 10 nm de diâmetro, colocaram em meio solvatado por água e as interagiram com membranas celulares ( Heikkilä et al., 2012; Rossi & Monticelli, 2016).

Um dos resultados principais, mostraram que há uma diferença significativa no potencial eletrostático em nanopartículas de até 4 nm de diâmetro, mas que desse tamanho em diante a influência do tamanho é predominante na endocitose das nanopartículas pelas células, já que o potencial eletrostático entra em convergência ( Heikkilä et al., 2012; Rossi & Monticelli, 2016). A Figura 5 demonstra exemplifica a pesquisa realizada por Heikkilä et al., (2012).

**Figura 5.** Influência da carga na endocitose de AuNPs por membranas celulares.



Fonte: (Heikkilä et al., 2012).

As Figuras 3, 4 e 5 mostraram uma pequena parcela dos diversos trabalhos que estão sendo publicados a respeito da interação de AuNPs com moléculas biológicas utilizando como ferramenta a modelagem molecular. Embora muitas respostas de como as nanopartículas conseguem adentrar nas células biológicas estejam sendo resolvidas nessa via teórica, uma outra problemática vem aparecendo na via experimental, o efeito corona. Quando nanopartículas com alta biocompatibilidade, caso das AuNPs, entram no plasma sanguíneo, proteínas presentes nesse plasma interagem com elas formando uma espécie de coroa de proteínas em sua superfície, criando efeitos imprevisíveis que podem atrapalhar na finalidade

terapêutica das nanopartículas.

#### 4. Considerações Finais

O presente estudo realçou as propriedades, a importância e as aplicações biológicas das nanopartículas. Observou-se que as partículas da ordem nanométrica possuem propriedades relevantes que possibilitam uma variedade de aplicações. Notou-se também que as nanopartículas estão sendo empregadas com diversas finalidades na ciência moderna.

Pode-se perceber que as nanopartículas ocupam espaço em pesquisas na área da medicina, mostrando-se eficiente: na inibição de muitos microrganismos causadores de diversas patologias, no tratamento de células cancerígenas e na identificação de micro-RNAs. Além disso, pode-se destacar a importância das nanopartículas de ouro como referência em trabalhos científicos. Dessa forma, as nanopartículas de ouro são frequentemente adotadas em pesquisa de combate ao câncer e de diagnóstico e terapias fotodinâmicas.

Desse modo, o trabalho propôs reunir evidências científicas atuais que enalteçam a importância das nanopartículas, possibilitando informações capazes de subsidiar pesquisas na área. Além disso, o exposto trabalho sugere a criação de uma revisão exploratória mais focada em aplicações farmacêuticas das nanopartículas e seus possíveis efeitos controversos.

#### Referências

Ahmad, B, Hafeez, N, Bashir, S & Rauf, A. (2017). Phytofabricated gold nanoparticles and their biomedical applications. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 89, 414-425.

Alai, MS, Lin, WJ & Pingale, SS. (2015). Application of polymeric nanoparticles and micelles in insulin oral delivery. *Journal of food and drug analysis*, 23(3), 351-358.

Angioletti-Uberti, S. (2017). Theory, simulations and the design of functionalized nanoparticles for biomedical applications: A Soft Matter Perspective. *npj Computational Materials*, 3(1), 1-15.

Baker, TA, Edelman, M & Watanabe, NM (2017). Desmistificando o mito da NCAA de que o amadorismo está em conformidade com a lei antitruste: uma análise jurídica e estatística. *Tenn. L. Rev.*, 85, 661.

Bapat, G, Labade, C, Chaudhari, A & Zinjarde, S. (2016). Silica nanoparticle-based techniques for extraction, detection, and degradation of pesticides. *Advances in colloid and interface science*, 237, 1-14.

Bezerra, EM. (2014). *Quantum & nano em ciências farmacêuticas*. (Doctoral dissertation, Universidade Federal do Ceará).

Bezerra, EM, Bezerra-Neto, JR, Sales, FA, Dos Santos, RP, Martins, A, Lima-Neto, D, ... & Freire, VN. (2014). Optical absorption of the antitrypanocidal drug benznidazole in water. *Molecules*, 19(4), 4145-4156.

Chandra, H, Kumari, P, Bontempi, E & Yadav, S. (2020). Medicinal plants: Treasure trove for green synthesis of metallic nanoparticles and their biomedical applications. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*, 101518.

Costa, RF, Freire, VN, Bezerra, EM, Cavada, BS, Caetano, EW, de Lima Filho, JL & Albuquerque, EL. (2012). Explaining statin inhibition effectiveness of HMG-CoA reductase by quantum biochemistry computations. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 14(4), 1389-1398.

Das, R, Bandyopadhyay, R & Pramanik, P. (2018). Carbon quantum dots from natural resource: A review. *Materials today chemistry*, 8, 96-109.

Dios, AS & Díaz-García, ME. (2010). Multifunctional nanoparticles: analytical prospects. *Analytica chimica acta*, 666(1-2), 1-22.

Dreaden, EC, Alkilany, AM & Huang, X. (2012). The golden age: gold nanoparticles for biomedicine. *Chemical Society Reviews*, 41, 2740-2779.

Elahi, N, Kamali, M & Baghersad, MH. (2018). Recent biomedical applications of gold nanoparticles: A review. *Talanta*, 184, 537-556.

Engineering nanoparticle strategies for effective cancer immunotherapy. *Biomaterials*, 178, 597-607.

Frimmel, HE. (2018). Episodic concentration of gold to ore grade through Earth's history. *Earth-Science Reviews*, 180, 148-158.

Goryacheva, OA, Mishra, PK & Goryacheva, IY. (2018). Luminescent quantum dots for miRNA detection. *Talanta*, 179, 456-465.

Gul, A, Kunwar, B, Mazhar, M, Faizi, S, Ahmed, D, Shah, MR & Simjee, SU. (2018). Rutin and rutin-conjugated gold nanoparticles ameliorate collagen-induced arthritis in rats through inhibition of NF- $\kappa$ B and iNOS activation. *International immunopharmacology*, 59, 310-317.

Hassanien, AS & Khatoon, UT. (2019). Synthesis and characterization of stable silver nanoparticles, Ag-NPs: Discussion on the applications of Ag-NPs as antimicrobial agents. *Physica B: Condensed Matter*, 554, 21-30.

Hatef, AS, Fortin, DEB, Lesage, F & Meunier, M. (2015). Photothermal response of hollow gold nanoshell to laser irradiation: continuous wave, short and ultrashort pulse. *International Journal of Heat and Mass Transfer*, 89, 866-871.

Heikkilä, E, Gurtovenko, AA, Martinez-Seara, H, Häkkinen, H, Vattulainen, I & Akola, J. (2012). Atomistic simulations of functional Au<sub>144</sub> (SR) 60 gold nanoparticles in aqueous environment. *The Journal of Physical Chemistry C*, 116(17), 9805-9815.

Issa, B, Obaidat, IM, Albiss, BA & Haik, Y. (2013). Magnetic nanoparticles: surface effects and properties related to biomedicine applications. *International journal of molecular sciences*, 14(11), 21266-21305.

Jafari, S, Derakhshankhah, H, Alaei, L, Fattahi, A, Varnamkhasti, BS & Saboury, AA. (2019). Mesoporous silica nanoparticles for therapeutic/diagnostic applications. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 109, 1100-1111.

Jo, SD, Nam, GH, Kwak, G, Yang, Y & Kwon, IC. (2017). Harnessing designed nanoparticles: current strategies and future perspectives in cancer immunotherapy. *Nano Today*, 17, 23-37.

Kalimuthu, K, Cha, BS, Kim, S & Park, KS (2020). Síntese ecológica e aplicações biomédicas de nanopartículas de ouro: uma revisão. *Microchemical Journal*, 152, 104296.

Kasithevar, M, Periakaruppan, P, Muthupandian, S & Mohan, M. (2017). Antibacterial efficacy of silver nanoparticles against multi-drug resistant clinical isolates from post-surgical wound infections. *Microbial pathogenesis*, 107, 327-334.

Khan, I, Saeed, K & Khan, I. (2019). Nanoparticles: Properties, applications and toxicities. *Arabian Journal of Chemistry*, 12(7), 908-931.

Klippstein, R & Pozo, D. (2010). Nanotechnology-based manipulation of dendritic cells for enhanced immunotherapy strategies. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 6(4), 523-529.

Lam, SJ, Wong, EH, Boyer, C & Qiao, GG. (2018). Antimicrobial polymeric nanoparticles. *Progress in polymer science*, 76, 40-64.

Merum, S, Veluru, JB & Seeram, R. (2017). Functionalized carbon nanotubes in bio-world: applications, limitations and future directions. *Materials Science and Engineering: B*, 223, 43-63.

Mishra, P, Ray, S, Sinha, S, Das, B, Khan, MI., Behera, SK ... & Mishra, A. (2016). Facile bio-synthesis of gold nanoparticles by using extract of Hibiscus sabdariffa and evaluation of its cytotoxicity against U87 glioblastoma cells under hyperglycemic condition. *Biochemical Engineering Journal*, 105, 264-272.

Murphy, CJ, Thompson, LB, Alkilany, AM, Sisco, PN, Boulos, SP, Sivapalan, ST, ... & Huang, J. (2010). The many faces of gold nanorods. *The Journal of Physical Chemistry Letters*, 1(19), 2867-2875.

Nam, J, Son, S, Ochyl, LJ, Kuai, R, Schwendeman, A & Moon, JJ. (2018). Chemo-photothermal therapy combination elicits anti-tumor immunity against advanced metastatic cancer. *Nature communications*, 9(1), 1-13.

Narang, J, Malhotra, N, Singh, G & Pundir, CS. (2015). Electrochemical impedimetric detection of anti-HIV drug taking gold nanorods as a sensing interface. *Biosensors and Bioelectronics*, 66, 332-337.

O'Connor, FA, Lucey, BM, Batten, JA & Baur, DG. (2015). The financial economics of gold—A survey. *International Review of Financial Analysis*, 41, 186-205.

Peng, Q & Mu, H. (2016). The potential of protein–nanomaterial interaction for advanced drug delivery. *Journal of Controlled Release*, 225, 121-132.

Pereira, AS, Shitsuka, DM, Parreira, FJ & Shitsuka, R. (2018). *Metodologia da pesquisa científica*. [e-book]. Santa Maria. Ed. UAB/NTE/UFSM.

Pesnel, S, Zhang, Y, Weiling, F & Morel, AL. (2020). Dataset concerning plasmonic thermal destruction of murine melanoma by gold nanoparticles obtained by green chemistry. *Data in brief*, 105370.

Rajkumar, S & Prabakaran, M. (2019). Multi-functional core-shell Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@ Au nanoparticles for cancer diagnosis and therapy. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 174, 252-259.

Rossi, G & Monticelli, L. (2016). Gold nanoparticles in model biological membranes: A computational perspective. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*, 1858(10), 2380-2389.

Shao, Z, Yang, X, Zhu, G & Zhong, M. (2017). Photon-induced interfacial charge transfer mechanism of porous silicon/TiO<sub>2</sub> nanoparticles for photoelectrochemical performance. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 338, 72-84.

Sharifi, M, Hosseinali, SH, Alizadeh, RH, Hasan, A, Attar, F, Salihi, A... & Akhtari, K. (2020). Plasmonic and chiroplasmonic nanobiosensors based on gold nanoparticles. *Talanta*, 120782.

Vácha, R, Martinez-Veracoechea, FJ & Frenkel, D. (2011). Receptor-mediated endocytosis of nanoparticles of various shapes. *Nano letters*, 11(12), 5391-5395.

Yoon, HY, Selvan, ST, Yang, Y, Kim, MJ, Yi, DK, Kwon, IC & Kim, K. (2018). Engineering nanoparticle strategies for effective cancer immunotherapy. *Biomaterials*, 178, 597-607.

Zhao, Y, Liu, Y, Li, X, Wang, H, Zhang, Y, Ma, H & Wei, Q. (2018). Label-free ECL immunosensor for the early diagnosis of rheumatoid arthritis based on asymmetric heterogeneous polyaniline-gold nanomaterial. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 257, 354-361.

#### **Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito**

Rafael Leandro Fernandes Melo – 20%

Isabel Cristina da C6sta Souza – 20%

Alessandro Jacinto Rodrigues Carvalho – 10%

Eveline Matias Bezerra – 25%

Roner Ferreira da Costa – 25%