



**FACULDADE DA REGIÃO SISALEIRA**  
**BACHARELADO EM BIOMEDICINA**

**KEICE DOS SANTOS SILVA**

**TERAPIAS MEDIADAS POR NANOPARTÍCULAS INORGÂNICAS: QUAIS OS  
LIMITES ENTRE EFICÁCIA E TOXICIDADE?**

**Conceição do Coité-BA**  
**2023**

**KEICE DOS SANTOS SILVA**

**TERAPIAS MEDIADAS POR NANOPARTÍCULAS INORGÂNICAS: QUAIS  
OS LIMITES ENTRE EFICÁCIA E TOXICIDADE?**

Artigo científico submetido à Faculdade da Região Sisaleira como Trabalho de Conclusão de Curso elaborado como requisito parcial para obtenção do Título de Bacharel em Biomedicina.

Orientadora: Profa. Dra. Rita Terezinha de Oliveira Carneiro.

**Conceição do Coité-BA  
2023**

Ficha Catalográfica elaborada por:  
Carmen Lúcia Santiago de Queiroz – Bibliotecária  
CRB: 5/1222

S381 Silva, Keice dos Santos  
Terapias mediadas por nanopartículas  
inorgânicas: quais os limites entre eficácia e  
toxicidade? /Keice dos Santos Silva. – Conceição  
do Coité: FARESI, 2023.  
19f.;il..

Orientadora: Profa. Dra. Rita Terezinha de  
Oliveira Carneiro.  
Artigo científico (bacharel) em Biomedicina –  
Faculdade da Região Sisaleira (FARESI). Conceição  
do Coité, 2023.

1 Biomedicina 2 Nanotoxicologia.3 Drug delivery.  
4 Espécies reativas de oxigênio. I Faculdade da  
Região Sisaleira – FARESI. II Carneiro, Rita  
Terezinha de Oliveira. III Título.

CDD: 610

# TERAPIAS MEDIADAS POR NANOPARTÍCULAS INORGÂNICAS: QUAIS OS LIMITES ENTRE EFICÁCIA E TOXICIDADE?

Keice dos Santos Silva<sup>1</sup>; Rita Terezinha de Oliveira Carneiro<sup>2</sup>.

## RESUMO

O presente trabalho descreve de maneira geral os possíveis danos toxicológicos causados por nanopartículas inorgânicas em aplicações da medicina humana. Tendo em vista que a existência de efeitos tóxicos pode reduzir a eficácia destes tratamentos, e trazer sérios danos ao usuário. Essa pesquisa tem como principal objetivo descrever a eficácia e possíveis danos toxicológicos da aplicação terapêutica mediada por nanopartículas inorgânicas, através de uma revisão integrativa, evidenciando os avanços do transporte de medicamentos através de nanopartículas e indicar potenciais efeitos tóxicos provenientes dessa exposição. Diante disso, foi possível observar como nanopartículas compostas por diferentes materiais inorgânicos, tamanhos, formatos, administradas em diversas vias e revestimentos interagem com o meio biológico gerando toxicidade. Os efeitos tóxicos em nanopartículas de ouro, metal, óxido de ferro e prata possuem uma grande variedade, apresentando as espécies reativas de oxigênio (EROs) como maior fator comum entre elas e outros danos como inflamação renal, danos estruturais no sistema renal, danos a células sanguíneas. Os resultados encontrados sugerem que essa toxicidade está principalmente ligada ao tamanho, revestimento e tempo de exposição.

**PALAVRAS-CHAVE:** Nanotoxicologia. Drug delivery. Espécies reativas de oxigênio.

## ABSTRACT

The present work describes in general the possible toxicological damage caused by inorganic nanoparticles in human medicine applications. Bearing in mind that the existence of toxic effects can reduce the effectiveness of these treatments, and cause serious harm to the user. This research has as main objective to describe the efficacy and possible toxicological damages of the therapeutic application mediated by inorganic nanoparticles, through an integrative review, highlighting the advances in the transport of drugs through nanoparticles and indicating potential toxic effects from this exposure. Therefore, it was possible to observe how nanoparticles composed of different inorganic materials, sizes, formats, administered in different ways and coatings interact with the biological environment, generating toxicity. The toxic effects on nanoparticles of gold, metal, iron oxide and silver have a wide variety, with reactive oxygen species (ROS) as the greatest common factor among them and other damage such as renal inflammation, structural damage in the renal system, damage to blood cells. The results found suggest that this toxicity is mainly linked to size, coating and

---

<sup>1</sup>Discente do curso de Biomedicina. Faculdade da Região Sisaleira. E-mail: keice.silva@faresi.edu.br.

<sup>2</sup>Docente do curso de Biomedicina. Faculdade da Região Sisaleira. E-mail: rita.terezinha@faresi.edu.br.

exposure time.

**KEYWORDS:** Nanotoxicology. Drug delivery. Reactive oxygen species.

## 1 INTRODUÇÃO

As recentes inovações terapêuticas têm proporcionado melhorias e agilidade para a saúde humana, no tocante ao diagnóstico, manutenção e tratamento de doenças (MA *et al.*, 2020). A Nanotecnologia é uma vertente científica e tecnológica que se destina a produzir dispositivos e produtos em escala nanométrica e que apresentam propriedades específicas (SADIKU *et al.*, 2021). É graças a Nanotecnologia que muitos dos avanços na ciência têm se tornado possível, tais como o uso de nanocarreadores de drogas (*drug delivery*) na terapia tumoral (LIU *et al.*, 2020; NAJAH-MISSAOUI; ARNOLD; CUMMINGS, 2021).

Apesar de sua vasta aplicabilidade em diversos setores industriais, ainda não se conhece uma agenda de trabalho e/ou legislação para regulamentar o uso e o descarte de produtos nanométricos (KUNDU *et al.*, 2021). Em contrapartida, alguns pesquisadores ao redor do mundo já demonstram a urgência e a necessidade de discutir sobre a eficácia e os potenciais riscos das nanopartículas para a saúde humana e seu comportamento no meio ambiente (GUBERT *et al.*, 2023), uma vez que estudos apontam que NPs de prata podem contaminar solos e água, impedindo o crescimento de plantas e a germinação de sementes (Hammes, 2020).

A diversidade de tamanhos dentro da escala nanométrica, suas formas, a composição química entre outras variáveis são as principais problemáticas no tocante ao estabelecimento de métodos para análise quanto à toxicidade dos materiais nanotecnológicos (STATER *et al.*, 2021). A literatura é controversa sobre o potencial danoso dos materiais nanotecnológicos, embora existam evidências científicas de que estes materiais podem entrar no cérebro de peixes atravessando a barreira hematoencefálica e induzir alterações neurológicas, como no caso de nanopartículas de metal e óxido de metal (PRÜST; MEIJER; WESTERINK, 2020).

As vias de administração desses nanocarreadores em humanos são variadas, e são definidas conforme a necessidade terapêutica. Contudo, as vias oral, intravenosa, pulmonar e transdérmica são as mais utilizadas nas mais diversas aplicações voltadas para o tratamento de doenças na espécie humana, já que são mais conhecidas, o que as tornam convenientes de administração (CHEN; WU; LU, 2020; PALIWA *et al.*, 2020). Inúmeras terapias estão sendo beneficiadas com esses avanços nanotecnológicos, como tratamento de diversos tipos de cânceres, anemias, leucemias, doenças neurodegenerativas, numerosas infecções e outras variedades de doenças (MITCHELL *et al.*, 2021).

A aplicação da nanotecnologia na medicina humana tem se mostrado mais assertiva e sugerem melhor eficácia quando comparados a tratamentos convencionais, haja vista que diminui a exposição do organismo a métodos e/ou drogas terapêuticas mais agressivas. Tratamento de doenças como o câncer, por exemplo, têm sido alvo de pesquisas envolvendo entrega de drogas, uma vez que terapias convencionais, quimioterapia e radioterapia são altamente invasivas e fora do alvo, possuem efeitos colaterais variados e resultados inconstantes (MUKALEL *et al.*, 2019).

Levando em consideração que efeitos tóxicos podem causar danos aos órgãos alvos, torna-se relevante mapear e elaborar vias para minimizar os potenciais perigos resultantes da exposição a nanopartículas, ao passo que viabiliza tratamentos eficazes e mais seguros (HIGASHISAKA, 2022).

O objetivo dessa pesquisa é descrever a eficácia e possíveis danos toxicológicos da aplicação terapêutica mediada por nanopartículas por meio de análise de dados secundários disponíveis sobre o assunto, de forma específica evidenciar os avanços do transporte de medicamentos através de nanopartículas e indicar potenciais efeitos tóxicos provenientes dessa exposição.

## **2 METODOLOGIA**

Trata-se de uma revisão do tipo integrativa a respeito da aplicação de nanopartículas inorgânicas em diversos tratamentos voltados para saúde humana e seus possíveis efeitos tóxicos.

A pergunta norteadora desta pesquisa foi: nanopartículas inorgânicas são de fato eficazes para a medicina humana, cujos elementos estão descritos no Quadro 1.

**Quadro 1:** Pergunta norteadora idealizada pelo esquema PICOS.

DADOS	CARACTERÍSTICAS
P (população)	Usuários de produtos nanotecnológicos.
I (intervenção)	Uso de Nanotecnologia em fármacos.
C (comparadores)	Fármacos convencionais (sem uso de nanotecnologia).
O (desfecho, <i>outcomes</i> )	Possíveis efeitos tóxicos relacionados aos nanofármacos.
S (estudo, <i>study</i> )	Estudo de caso, revisão de literatura e artigos publicados.

**Fonte:** Própria autora (2023).

As buscas de foram realizadas nas bases de dados PubMed, SciELO, LILACS e MEDLINE utilizando os seguintes descritores: Nanopartículas, Nanotecnologia, Nanomedicina, Meio Ambiente, Toxicologia e Nanotoxicologia em português, e usando termos semelhantes aos idiomas inglês e espanhol. Foram empregados os operadores booleanos “e” (*and*) e “ou” (*or*). As buscas dos artigos foram realizadas nos meses de novembro de 2022 a junho de 2023.

Os critérios de inclusão foram: (i) publicações realizadas nos últimos cinco anos (2023 a 2019); (ii) qualis (A1 a B4) ou fator do impacto (>2) do periódico no qual o trabalho foi publicado. Já os critérios de exclusão foram: (i) artigos em idiomas diferentes do português, inglês ou espanhol; (ii) material de divulgação científica das indústrias farmacêuticas; (iii) que não respondessem à pergunta norteadora.

A análise dos trabalhos aconteceu em três etapas: pré-análise, na qual os artigos foram selecionados; exploração do material obtido para caracterizar os tópicos aqui abordados e; tratamento dos dados para descrição dos dados encontrados.

### 3 DISCUSSÕES E RESULTADOS

Inicialmente foram encontrados 278 trabalhos (100%) relacionados à temática. Contudo, após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 20 (7,2%, n = 278), cuja abordagem principal está descrita na Tabela 1 a seguir.

**Tabela 1:** Síntese dos principais tópicos abordados pelos autores selecionados neste estudo.

ID DO ARTIGO	TÓPICO ABORDADO	AUTORIA
01	Uso de nanopartículas inorgânicas em sistemas de carregamento de drogas ( <i>drug delivery</i> ) e suas aplicações e interações com as barreiras biológicas.	Chariou; Ortega-Rivera; Steinmetz. (2020)
02		Dias (2022)
03		Luther <i>et al.</i> (2020)
04		Hira <i>et al</i> (2019)
05	Investigaram níveis de toxicidade em nanopartículas de ouro <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> aplicada na terapia antitumoral.	Batista (2020)
06		Shukla et al., 2005 <i>apud</i> Cavalcante, 2022



07	Análise toxicológica de nanopartículas de óxido de ferro para diferentes aplicações.	Feitosa (2022)
08	Testes realizados com nanopartículas de prata, de diversos tamanhos, revestimentos e diferentes tipos de exposição, analisando efeitos tóxicos na biologia <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> .	Durán <i>et al</i> (2019)
09		Penghui; Yu; Hengyi (2023)
10		Davidson <i>et al.</i> (2021)
11		Chakraborty <i>et al.</i> (2023)
12		Ljabali <i>et al.</i> (2023)
13	Consequências do uso de nanopartículas metálicas e sua influência na toxicidade celular, genotoxicidade e imunotoxicidade. Formação de EROs associados a NPs de metal e óxido de metal.	Kessler <i>et al.</i> (2022)
14		Liang <i>et al.</i> (2019)
15		Isha; Priyanka (2021)
16	Incorporação de fármacos em NPs inorgânicos e orgânicos como alternativa para combater resistências medicamentosas.	Yiwei <i>et al.</i> (2019)
17		Jesus (2019)

18	Propriedades físico-químicas de nanopartículas e suas aplicações em doenças infecciosas, autoimunes, cardiovasculares, neurodegenerativas, oculares e pulmonares.	Yetisgin <i>et al.</i> (2020)
19	Potencial da nanotecnologia na entrega de porções ativas para a terapia de doenças, incluindo suas evidências de toxicidade	Maurya <i>et al.</i> (2019)
20	Biomateriais utilizados na nanomedicina para tratamento de doenças oncológicas e neurodegenerativas.	Calzoni <i>et al.</i> (2020)

**Fonte:** Própria autoria (2023).

Nos artigos 01, 02, 03 e 04 seus respectivos autores discutem sobre as vantagens das nanopartículas (NPs) inorgânicas, obtidas graças às propriedades inerentes dos metais, e/ou componentes utilizados em sua composição, além claro das dimensões nanométricas.

A empregabilidade das NPs inorgânicas cresceu significativamente nas últimas décadas em diversas esferas industriais, em especial na área de saúde, graças à sua biocompatibilidade e versatilidade de formas e tamanho, além claro da diversidade de alvos e cargas terapêuticas capazes, respectivamente, de atacar células e/ou tecidos alvos sem agredir os demais e transportar de modo seguro as drogas necessárias para tal feito, quando utilizadas no sistema de carregamento de drogas (*drug delivery*) (CHARIOU; ORTEGA-RIVERA; STEINMETZ, 2020).

As NPs inorgânicas podem ser constituídas por sílica e metais nobres (tais como: prata e ouro, além de outros como o titânio, ferro, cobre e zinco, por exemplo). A natureza do elemento químico que compõe as NPs lhes confere propriedades únicas que definirão as vantagens e os desafios na sua aplicação (DIAS, 2022 e LUTHER *et al.*, 2020).

Nanopartículas de sílica possuem uma ampla gama de aplicações, haja vista que sua atratividade está fortemente ligada às suas funções de pouca reatividade química, estabilidade térmica e liberação prolongada de drogas, além da alta internalização em células tumorais (HIRA *et al.*, 2019).

Em contrapartida, um dos principais desafios relacionado à sua aplicabilidade clínica consiste nas possíveis interações do silanol presente em sua superfície, que ao entrar na corrente sanguínea pode interagir com os eritrócitos causando hemólise. Para além disso, estudos evidenciam que a depuração da sílica nos organismos é relativamente difícil, e sua persistência contribui para o aparecimento das espécies reativas de oxigênio (EROs) (LUTHER *et al.*, 2020).

NPs de ouro também são consideradas fortes candidatas para entregas de medicamentos, com base nos artigos 05 e 06, cujos autores elucidam sua síntese a partir do processo da redução de sais de ouro, e as caracterizam com base na sua maior variabilidade de tamanhos e alta compatibilidade biológica. Assim como em outras NPs metálicas, a aplicação das partículas de ouro também proporciona a formação de EROs, afetando a viabilidade celular

(BATISTA, 2020). Contudo, novas análises são mais otimistas ao revelar que o ouro associado ao citrato de sódio, medindo 33 nm, não apresentou toxicidade em células de câncer hepático de ratos (SHUKLA et al., 2005 *apud* CAVALCANTE, 2022).

O ferro também foi incorporado na composição das NPs, no artigo 07 o autor enfatiza que suas propriedades magnéticas e tamanho ajustável estão entre suas principais vantagens. O tamanho, tipo de revestimento, forma de administração e o tempo de exposição foram os principais parâmetros para análise quanto à sua toxicidade. Embora nosso organismo já possua vias metabólicas de ferro, o que garante a homeostase de ferro ideal no nosso organismo, a exposição a NPs de ferro pode acarretar o excesso deste componente, prejudicando a homeostase e tendo como consequência a produção de EROs (FEITOSA, 2022).

Segundo autores dos artigos 08, 09, 10, 11 e 12, a prata é um material comumente utilizado para a fabricação de nanopartículas, a eficácia do seu uso está diretamente ligada à sua maleabilidade, maior condutividade térmica e elétrica, flexibilidade, estabilidade química e baixo custo de fabricação (DURÁN et al., 2019). O tempo de exposição é um dos fatores significativos, visto que NPs de tamanhos menores administradas de forma oral, em exposição a curto prazo, não apresentaram efeitos tóxicos. Por outro lado, a mesma dose pequena administrada oralmente, em exposição prolongada levou ao desenvolvimento de inflamação renal e outros danos estruturais no sistema renal, como a morte de células renais (PENGHUI; YU; HENGYI, 2023).

Após testes orais com diversas NPs de prata revestidas (citrato e polivinilpirrolidona, por exemplo) e não revestidas ambas aplicadas em células CaCo-2, foi identificado que o revestimento de citrato foi mais citotóxico que NPs sem revestimento ou revestidas com polivinilpirrolidona (PVP). O uso de doses mais altas, mesmo em curto prazo, desencadeou EROs, e a longo prazo causou desregulação de proteínas (DAVIDSON et al., 2021).

As EROs têm se mostrado mais comum nesse tipo de nanomaterial, já que também se trata de um metal, podendo causar citotoxicidade e aumento de apoptose. Essa toxicidade depende da concentração e do tempo de exposição, visto que, após estudos realizados em camundongos, foi evidenciado que

nanopartículas de óxido de ferro em baixas concentrações são eliminadas do corpo sem causar toxicidade significativa (CHAKRABORTY *et al.*, 2023).

Outros artigos mostram como a toxicidade causada por NPs de prata pode estar relacionada com danos a células sanguíneas, gerando danos como hemólise e morte células (LJABALI *et al.*, 2023).

Alguns estudos, como nos artigos 13, 14 e 15, já avaliam o potencial tóxico desses materiais metálicos, Kessler *et al.* (2022) e Liang *et al.* (2019) também identificaram a produção de espécies reativas de oxigênio como consequência do contato e corrosão causada por nanopartículas metálicas. O excesso de espécies reativas de oxigênio também pode levar a danos ao DNA e oxidação de proteínas, resultando em necrose, apoptose e efeitos genotóxicos. Além das EROs, a citotoxicidade pode ser identificada caso haja rompimento mitocondrial, esse dano afeta seu metabolismo e ativação de macrófagos e neutrófilos (ISHA; PRIYANKA, 2021).

A eficácia das NPs nos processos de entrega, de modo geral, pode estar diretamente ligada à captação celular, o que por sua vez se associa ao seu respectivo formato. Os estudos 16 e 17 evidenciam que NPs em formato de disco possuem maior capacidade de internalização celular, enquanto outros formatos, como o de hastes, são mais eficientes quando se trata de circulação prolongada e biodistribuição.

O transporte tecidual que está ligado a penetração da membrana lisossômica, de um lado temos pesquisas que não sugerem desvios de alvo provenientes dos diversos formatos de nanopartículas. Em contrapartida, pesquisas sugerem que os formatos de hastes penetram com maior facilidade em núcleos celulares, o que pode melhorar a taxa de entrega no alvo (YIWEI *et al.*, 2019; JESUS, 2019).

Nanopartículas menores têm demonstrado má distribuição, pois escapam com facilidade da via escolhida e tal acontecimento favorece a toxicidade celular resultante da agregação em outros tecidos, constatando no artigo 18 que o tamanho está inversamente relacionado à toxicidade das NPs. A prospecção de novas terapias anticâncer tem concentrado estudos com nanopartículas, especialmente no tocante a estratégia de direcionamento de drogas de modo passivo ou ativo (YETISGIN *et al.*, 2020).

Essa capacidade de deslocamento no interior das células vivas e todo o corpo humano, acesso possibilitado por exposição cutânea, gastrointestinal e pulmonar, faz com que nanomateriais acessem órgãos como fígado, pulmão, baço e cérebro, e é justamente essa gama de possibilidades que tem inviabilizado a definição assertiva a respeito da nanotoxicidade (ISHA; PRIYANKA, 2021).

Maurya *et al.* (2019) evidenciou que nanopartículas poliméricas não apresentam toxicidade para uso em humanos, já Calzoni *et al.* (2020) alertou sobre o potencial toxicológico da mesma, ambos artigos (19 e 20) evidenciam a ambiguidade quantos os riscos são avaliados. Mesmo com os avanços das pesquisas e aumento nas taxas de sucesso das aplicações na medicina humana, a necessidade de avaliar a nanotoxicidade vem se tornando cada vez mais latente, estudos adicionais sobre formulação, fabricação e toxicidade relacionadas a morfologia ainda são necessários (YETISGIN *et al.*, 2020).

#### **4 CONCLUSÕES**

As variações de tamanho, forma, composição química, tipo de revestimento, via de administração e tempo de exposição são principais fatores que delimitam a eficácia da toxicidade das NPs inorgânicas.

Vários problemas e dúvidas ainda precisam ser elucidados, a entrega de drogas bem sucedida implica em procedimentos complexos, visto que o uso de nanomateriais *in vitro* e *in vivo* pode acarretar em uma cascata de reações imunológicas como uma resposta imune protetora, inflamações ou doenças no sistema imunológico causadas pela imunotoxicidade.

Os significativos avanços da nanomedicina, com suas múltiplas aplicações biomédicas não só apontam vantagens na entrega direcionada, como promove o rápido tratamento de doenças, em contraste com esses avanços, os lados obscuros de seus efeitos tóxicos se colocam como um grande obstáculo para sua aplicação humana.

Como abordado nos artigos ao longo do trabalho, vários tipos de nanopartículas inorgânicas podem desencadear reações tóxicas tanto em humanos quanto em camundongos, a produção de espécies reativas de oxigênio

(EROs) que está ligada ao estresse oxidativo foi associada a nanopartículas metálicas e causou oxidação celular e até mesmo danos ao DNA.

## REFERÊNCIAS

- BATISTA, Jorge Gabriel dos Santos. **Nanopartículas de ouro para terapia e diagnóstico de câncer utilizando nanotecnologia verde**. Tese (Doutorado em Tecnologia Nuclear - Materiais) - Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, University of São Paulo, São Paulo, 2020. DOI:10.11606/T.85.2020.tde-03062022-152358. Acesso em: 19. abr. 2023.
- CALZONI, E. *et al.* Biocompatible Polymer Nanoparticles for Drug Delivery Applications in Cancer and Neurodegenerative Disorder Therapies. **Journal of Functional Biomaterials**. 10, 4. 2019. DOI: <https://doi.org/10.3390/jfb10010004>. Acesso em: 08 mar. 2023.
- CAVALCANTE, Adriana Kuchinski. **Toxicologia in vitro e in vivo das nanopartículas de ouro sintetizadas e estabilizadas com fitoquímicos**. 2022. Tese (Doutorado em Tecnologia Nuclear - Materiais) - Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, University of São Paulo, São Paulo, 2022. DOI:10.11606/T.85.2022.tde-09092022-143807. Acesso em: 19 abr. 2023.
- CHAKRABORTY, B. *et al.* Biosynthesis and characterization of polysaccharide-capped silver nanoparticles from *Acalypha indica* L. and evaluation of their biological activities. **Environmental Research**. Vol. 225. 2023. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.envres.2023.115614>. Acesso em: 20 mai. 2023.
- CHARIOU, P. L., Ortega-Rivera, O.A., Steinmetz, N.F. Nanocarriers for the Delivery of Medical, Veterinary, and Agricultural Active Ingredients. **ACS Nano**. 2020. DOI: 10.1021/acsnano.0c00173. Acesso em: 08 mar. 2023.
- CHEN, Z.; WU, W.; LU, Y. What is the future for nanocrystal-based drug-delivery systems?. **Ther Deliv**. 2020;11(4):225-229. DOI:10.4155/tde-2020-0016. Acesso em: 14 mar. 2023.
- DAVIDSON, C. T. *et al.* **Toxicidade oral de nanopartículas de prata: uma revisão de literatura**. *Disciplinarum Scientia - Ciências Naturais e Tecnológicas*. 22. 173-196. 2021. DOI: 10.37779/nt.v22i1.4103. Acesso em: 22 abr. 2023.
- DIAS, José Robson da Silva. **Perigo oculto nos nanomateriais: tecnologias para remoção no ambiente e desintoxicação do organismo**. Relatório técnico (Mestrado em Propriedade Intelectual e Transferência de Tecnologia para Inovação) –Pró-reitoria de Pesquisa, Pós-graduação e Inovação, Instituto Federal da Bahia, Salvador, 2022. Disponível em: <https://repositorio.ifba.edu.br/jspui/handle/123456789/362>. Acesso em: 27 abr. 2023.
- DURÁN, N. *et al.* Nanotoxicologia De Nanopartículas De Prata: Toxicidade Em Animais E Humanos. **Química Nova**. 42(2), 206–213. 2019. DOI: <https://doi.org/10.21577/0100-4042.20170318>. Acesso em: 12 abr. 2023.



FEITOSA, K. A. **Análise toxicológica da nanopartícula de óxido de ferro misto (NP Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>) com ligantes de sulfonato de sódio (SO<sub>3</sub>-Na<sup>+</sup>): in vitro e in vivo.** Repositorio intituacional UFSCar. 2022. Disponível em: <https://repositorio.ufscar.br/handle/ufscar/17593>. Acesso em: 12 abr. 2023.

GUBERT, P. *et al.* Caenorhabditis elegans as a Prediction Platform for Nanotechnology-Based Strategies: Insights on Analytical Challenges. **Toxics**. 2023; 11(3):239. DOI: <https://doi.org/10.3390/toxics11030239>. Acesso em 20 mar. 2023.

HAMMES, I. S. **Aplicação de nanopartículas de prata em produtos agrícolas e seus efeitos no meio ambiente: Uma Revisão.** Repositório UFSC. 2020. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/218816>. Acesso em: 25 jun. 2023.

HIGASHISAKA, K. Health Effects and Safety Assurance of Nanoparticles in Vulnerable Generations. **Biol Pharm Bull**. 2022. DOI:10.1248/bpb.b22-00277. Acesso em: 21 nov. 2022.

HIRA, C. *et al.* Strategizing biodegradable polymeric nanoparticles to cross the biological barriers for cancer targeting. **International Journal of Pharmaceutics**. Volume 565, pág. 509-522. 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.05.042>. Acesso em: 08 mar. 2023.

ISHA, J., PRIYANKA, P. Effects and Mechanism of Nanotoxicity: An Overview. **Journal of Science and Technology**. Vol. 06. 2021. DOI: <https://doi.org/10.46243/jst.2021.v6.i04.pp58-68>. Acesso em: 12 abr. 2023.

JESUS, F. A. D. **Sistemas de nanopartículas: estratégias para superar a resistência bacteriana.** Repositório Comum. 2019. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10400.26/30707>. Acesso em: 08 mar. 2023.

KESSLER, A. *et al.* Reactive Oxygen Species Formed by Metal and Metal Oxide Nanoparticles in Physiological Media—A Review of Reactions of Importance to Nanotoxicity and Proposal for Categorization. **Nanomaterials** , 12, 1922. 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/nano12111922>. 20 mai. 2023.

KUNDU, D. *et al.* Environmental Impact and Econanotoxicity of Engineered Nanomaterials. **Nanotoxicology and Nanoecotoxicology**. Vol. 1. 2021. DOI: 10.1007/978-3-030-63241-0\_11. Acesso em: 16 mar. 2023.

LIANG, Y. *et al.* A Safe-by-Design Strategy towards Safer Nanomaterials in Nanomedicines. **Wiley Online Library**. Volume 31. 2019. DOI: <https://doi.org/10.1002/adma.201805391>. Acesso em: 05 de mai. 2023.

LIU, Y. *et al.* Development of High-Drug-Loading Nanoparticles. **ChemPlusChem** vol. 85,9. 2020. DOI:10.1002/cplu.202000496. Acesso em: 21 nov. 2022.

LJABALI, A. A. *et al.* Nanomaterials and Their Impact on the Immune System. **International Journal of Molecular Sciences**. 24(3). 2023. DOI:<https://doi.org/10.3390/ijms24032008>. Acesso em: 08 mar. 2023.

LUTHER, D. C. *et al.* Delivery of drugs, proteins, and nucleic acids using inorganic nanoparticles. **Adv Drug Deliv Rev.** ;156:188-213. 2020 DOI: 10.1016/j.addr.2020.06.020. Acesso em: 05 de mai. 2023.

MA, Y. *et al.* A review of the application of nanoparticles in the diagnosis and treatment of chronic kidney disease. **Bioactive materials** vol. 5,3 732-743. 2020. DOI:10.1016/j.bioactmat.2020.05.002. Acesso em: 16 mar. 2023.

MAURYA, A. *et al.* Strategic use of nanotechnology in drug targeting and its consequences on human health: A focused review. **Interv Med Appl Sci.** 38-54. 2019. DOI: 10.1556/1646.11.2019.04. Acesso em: 05 de mai. 2023.

MITCHELL, M.J. *et al.* Engineering precision nanoparticles for drug delivery. **Nat Rev Drug Discov** 20, 101–124 .2021. <https://doi.org/10.1038/s41573-020-0090-8>. Acesso em: 14 mar. 2023.

MUKALEL, A. J. *et al.* Nanoparticles for nucleic acid delivery: Applications in cancer immunotherapy. **Cancer letters** vol. 458. 2019. Doi: 10.1016/j.canlet.2019.04.040. Acesso em: 23 nov. 2022.

NAJAH-MISSAOUI, W.; ARNOLD, R.D.; CUMMINGS, B.S. Safe nanoparticles: Are we there yet?. **International Journal of Molecular Sciences** 22, 1–22. 2021. DOI:10.3390/ijms22010385. Acesso em: 23 nov. 2022.

PALIWA, L. R. *et al.* Solid lipid nanoparticles: a review on recent perspectives and patents. **Expert Opin Ther Pat.** 2020. DOI: <https://doi.org/10.1080/13543776.2020.1720649>. Acesso em: 15 mar. 2023.

PENGHUI, N., YU, Z., HENGYI, X. Synthesis, applications, toxicity and toxicity mechanisms of silver nanoparticles: A review. **Ecotoxicology and Environmental Safety**. Vol. 253. 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2023.114636>. Acesso em: 12 abr. 2023.

PRÜST, M.; MEIJER, J.; WESTERINK, R. H. S. The plastic brain: neurotoxicity of micro- and nanoplastics. **Part Fibre Toxicol** 17. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12989-020-00358-y>. Acesso em 20 mar. 2023.

SADIKU, M. N. O. *et al.* Future of Nanotechnology. **International Journal of Scientific Advances (IJSCIA)**. Vol. 2, pág. 131-134. 2021. DOI: 10.51542/ijscia.v2i2.9. Acesso em 16 mar. 2023.

STATER, E. P. *et al.* The ancillary effects of nanoparticles and their implications for nanomedicine. **Nature Nanotechnology**. 2021. DOI: 10.1038/s41565-021-01017-9. PMID: 34759355; PMCID: PMC9031277. Acesso em: 21 nov. 2022.

YETISGIN, A. A. *et al.* Therapeutic Nanoparticles and Their Targeted Delivery Applications. **Molecules**. 25, 2193. 2020. DOI: 10.3390/molecules25092193. Acesso em: 08 mar. 2023.

YIWEI, Y. *et al.* Advances in particle shape engineering for improved drug delivery. **Drug Discovery Today**. Volume 24, pág. 575-583. 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2018.10.006>. Acesso em: 08 mar. 2023.