

GRAZIELLA ANSELMO JOANITTI  
PAULO CÉSAR DE MORAIS E  
RICARDO BENTES DE AZEVEDO (ORG.)

# **NANOTECNOLOGIA: CONSIDERAÇÕES EM MATERIAIS, SAÚDE E MEIO AMBIENTE**

EDITORA  
**UnB 60**





**Universidade de Brasília**

**Reitora**  
**Vice-Reitor**

Márcia Abrahão Moura  
Enrique Huelva

EDITORA



**UnB**

**Diretora**

Germana Henriques Pereira

**Conselho editorial**


Germana Henriques Pereira (Presidente)  
Fernando César Lima Leite  
Ana Flávia Magalhães Pinto  
Andrey Rosenthal Schlee  
César Lignelli  
Gabriela Neves Delgado  
Guilherme Sales Soares de Azevedo Melo  
Liliane de Almeida Maia  
Mônica Celeida Rabelo Nogueira  
Roberto Brandão Cavalcanti  
Sely Maria de Souza Costa

---

GRAZIELLA ANSELMO JOANITTI  
PAULO CÉSAR DE MORAIS E  
RICARDO BENTES DE AZEVEDO (ORG.)

# **NANOTECNOLOGIA: CONSIDERAÇÕES EM MATERIAIS, SAÚDE E MEIO AMBIENTE**

---

EDITORA  
**UnB 60** 

**Coordenação de produção editorial**

**Preparação e revisão**

**Diagramação**

**Equipe editorial**

Marília Carolina de Moraes Florindo

Gabriela Artemis

Bruno Ribeiro Soares

© 2022 Editora Universidade de Brasília

Direitos exclusivos para esta edição:

Editora Universidade de Brasília

Centro de Vivência, Bloco A - 2ª etapa, 1ª andar

Campus Darcy Ribeiro, Asa Norte, Brasília/DF

CEP: 70910-900

Site: [www.editora.unb.br](http://www.editora.unb.br)

E-mail: [contato.editora@unb.br](mailto:contato.editora@unb.br)

Todos os direitos reservados.

Nenhuma parte desta publicação poderá ser armazenada ou reproduzida por qualquer meio sem a autorização por escrito da Editora.

---

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)  
(Biblioteca Central da Universidade de Brasília - BCE/UNB)

N186 Nanotecnologia : considerações em materiais, saúde e meio ambiente / Graziella Anselmo Joanitti, Paulo César de Moraes e Ricardo Bentes de Azevedo (organizadores). – Brasília : Editora Universidade de Brasília, 2022.  
517 p.

ISBN 978-65-5846-109-8 .

1. Nanomedicina. 2. Nanotecnologia. 3. Nanociência. 4. Materiais nanoestruturados. I. Joanitti, Graziella Anselmo (org.). II. Moraes, Paulo César de (org.). III. Azevedo, Ricardo Bentes de (org.).

CDU 57:61

---

Rhuama Barbosa do Carmo - CRB 1/3060



Associação Brasileira  
das Editoras Universitárias

---

# Sumário

<b>Introdução</b> .....	<b>7</b>
-------------------------	----------

---

## PARTE I

### MATERIAIS - SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE NANOESTRUTURAS

<b>Capítulo 1</b> .....	<b>11</b>
-------------------------	-----------

Nanopartículas de ouro: métodos clássicos de obtenção e caracterização

Claire N. Lunardi, Fellipy S. Rocha e Anderson J. Gomes  
*Universidade de Brasília*

<b>Capítulo 2</b> .....	<b>45</b>
-------------------------	-----------

Nanoemulsões: preparação, características e estabilidade

Lucas C. Silva, Leonardo O. B. Silva e Graziella A. Joanitti  
*Universidade de Brasília*

<b>Capítulo 3</b> .....	<b>77</b>
-------------------------	-----------

Lipossomas e suas aplicações

Jaqueline R. Da Silva, Jaqueline V. Oliveira e Victor Hugo S Araujo  
*Universidade de Brasília*

<b>Capítulo 4</b> .....	<b>101</b>
-------------------------	------------

Síntese verde de nanomateriais

Luciano P. Silva, Beatriz S. Carvalho, Cíntia C. Bonatto, Júlia M. Pupe,  
Tatiane M. Pereira e Thalita F. Araujo  
*EMBRAPA, Universidade de Brasília e Tecsinapse*

<b>Capítulo 5</b> .....	<b>174</b>
-------------------------	------------

Microscopia eletrônica de transmissão e de varredura como ferramentas de caracterização de nanossistemas

Tatiane Oliveira dos Santos e Renata Montenegro Igo  
*Universidade Federal de Goiás e Universidade Positivo*

---

## PARTE II

### APLICAÇÕES EM SAÚDE

<b>Capítulo 6</b> .....	<b>220</b>
-------------------------	------------

Aplicações da nanotecnologia em câncer

Marcela G. Landim, Alicia S. Ombredane e Graziella A. Joanitti  
*Universidade de Brasília*

<b>Capítulo 7</b> .....	<b>266</b>
Magneto-hipertermia aplicada ao tratamento do câncer Ailton Sousa-Junior, Harley Rodrigues, Marcus Carrião, Elisângela Silveira-Lacerda e Andris Bakuzis <i>Universidade Federal de Goiás e Instituto Federal de Goiás</i>	
<b>Capítulo 8</b> .....	<b>308</b>
Aplicações da nanotecnologia em tratamentos antivirais Andréia C. Pinheiro, Beatriz C. A. O. Faria, Patrícia L. Costa, Marília F. Calmon e Graziella A. Joanitti <i>Universidade de Brasília e Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”</i>	
<b>Capítulo 9</b> .....	<b>356</b>
Nanotecnologia aplicada para tratamentos de cicatrização e regeneração tecidual Marcella L. B. Carneiro, Glécia V. S. Luz, Christian R. Q. Quijia, Thamís F. Santana, Luna A. N. de Carvalho e Lourdes M. Brasil <i>Universidade de Brasília</i>	
<b>Capítulo 10</b> .....	<b>402</b>
Aplicação oftalmológica da nanotecnologia Maíra N. Pereira, Marcílio Cunha-Filho, Tais Gratieri e Guilherme M. Gelfuso <i>Universidade de Brasília</i>	
<b>Capítulo 11</b> .....	<b>436</b>
Aplicações da nanotecnologia em desordens e patologias cutâneas Patrícia Mazureki Campos, Fabíola Silva Garcia Praça e Marcelo Henrique Kravicz <i>Universidade Estadual de Ponta Grossa, Universidade de São Paulo e Universidade de Milano-Bicocca</i>	
<hr/>	
<b>PARTE III</b>	
<b>MEIO AMBIENTE</b>	
<b>Capítulo 12</b> .....	<b>479</b>
Nanotecnologias para descontaminação de águas Alex Fabiano Cortez Campos <i>Universidade de Brasília</i>	
<b>Conclusão</b> .....	<b>513</b>
<b>Sobre os Organizadores</b> .....	<b>516</b>

## **PARTE II**

### **APLICAÇÕES EM SAÚDE**

---

## CAPÍTULO 8

# Aplicações da nanotecnologia em tratamentos antivirais

Andréia C. Pinheiro<sup>1</sup>; Beatriz C. A. O. Faria<sup>1,2</sup>; Patrícia L. Costa<sup>1,2</sup>; Marília F. Calmon<sup>3</sup>; Graziella A. Joanitti<sup>1,2,\*</sup>

---

## 1. Introdução

### 1.1 Estrutura de um vírus

Os vírus estão na escala nanométrica e apresentam uma estrutura bastante simplificada, composta, basicamente, por um núcleo e um capsídeo. O conjunto desses dois componentes é denominado nucleocapsídeo. Há alguns vírus que apresentam, ainda, uma terceira estrutura, denominada envelope, a qual envolve o nucleocapsídeo (**Figura 1**). Além disso, os vírus possuem em sua estrutura proteínas que reconhecem e se ligam aos receptores de membrana das células hospedeiras, permitindo a penetração do seu material genético no meio intracelular<sup>1</sup>.

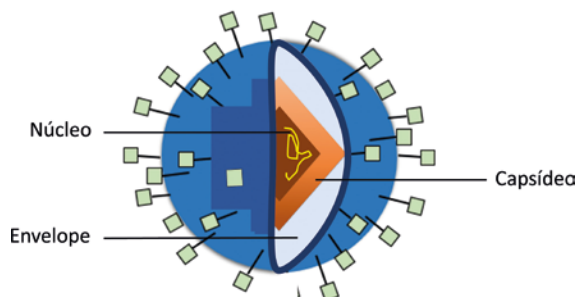
1. Instituto de Biologia, Universidade de Brasília, Brasil

2. Faculdade de Ceilândia, Universidade de Brasília, Brasil

3. Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas-UNESP, São José do Rio Preto, Brasil

\* E-mail: gjoanitti@unb.br



**Figura 1.** Estrutura geral de um vírus (*Hepatitis virus*)

**Fonte:** elaborada pelos autores.

O núcleo de um vírus pode ser composto por DNA de fita simples, DNA de fita dupla ou dupla parcial, ou pode ser composto por RNA (fita simples). A sequência de nucleotídeos presente no genoma do vírus apresenta o código para a fabricação das proteínas componentes do capsídeo e das proteínas necessárias para a reprodução do vírus<sup>2</sup>.

O capsídeo do vírus é composto por proteínas, que podem ser diversificadas ou não, que, agregadas, formam uma cápsula protetora do núcleo. Há diversas formas de capsídeo, podendo ser cilíndrico, poliédrico, arredondados, ou até mesmo apresentar uma “cabeça” e uma “cauda”, como é o caso dos vírus bacteriófagos<sup>3</sup>. Tal característica é de extrema importância para a classificação dos vírus.

O envelope viral presente em alguns vírus é uma estrutura derivada de membranas de células parasitadas no momento em que o vírus maduro deixa a célula hospedeira. Entretanto, ela pode ser oriunda do aparelho de Golgi, retículo endoplasmático ou, até mesmo, da membrana nuclear, dependendo do local da célula onde ocorre a replicação, podendo variar de acordo com o vírus. Dessa forma, o envelope é composto de uma dupla camada lipídica com algumas glicoproteínas associadas (codificadas pelo vírus), que desempenham inúmeras funções, dentre elas o reconhecimento e a ancoragem nos receptores de membrana das células hospedeiras<sup>3,4</sup>.

Diante dessa estrutura relativamente simples, composta basicamente por material genético envolto por uma cápsula de proteína, os vírus não possuem organelas e são ditos acelulares. Assim, para que consigam se replicar, obrigatoriamente necessitam estar dentro de uma célula viva — por isso, são denominados parasitas intracelulares obrigatórios<sup>1</sup>.

## 1.2 Hospedeiros dos vírus

Os vírus infectam qualquer organismo vivo — desde bactérias, protozoários e fungos até vegetais e animais. De um modo geral, os vírus causam doenças ao parasitarem células dos seres vivos, podendo levar à morte do indivíduo, diminuir sua qualidade de vida e até interferir em seu desenvolvimento<sup>1</sup>. Nesse aspecto, vale ressaltar o impacto econômico quando viroses atacam rebanhos, plantações, aquários, uma vez que há um enorme número de mortes e de más-formações causadas pelas infecções de vírus.

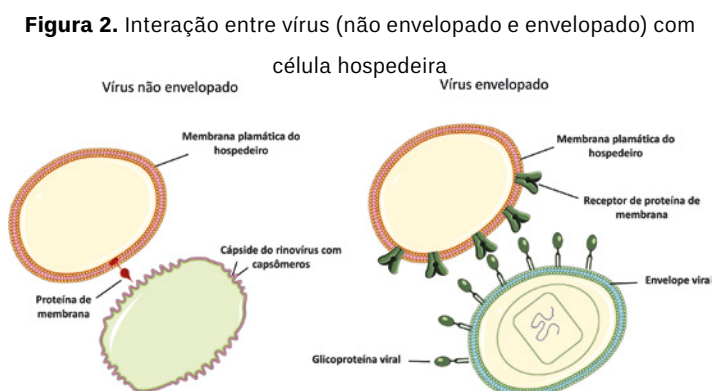
Em se tratando de seres humanos, diversas doenças virais podem ser listadas, incluindo sarampo, gripe, resfriados, boubá aviária, caxumba, hepatite, poliomielite, herpes, raiva, AIDS, febres hemorrágicas fatais (como dengue hemorrágica e ebola), febre amarela, zika e febre chikungunya<sup>5</sup>. Algumas delas já estão sob controle, outras são novas e oferecem risco às populações. E há, ainda, as viroses emergentes<sup>6</sup>. A seguir, estão descritos mais detalhes de vírus que acometem seres humanos.

## 1.3 Modo de ação dos vírus

Devido ao fato de os vírus serem acelulares, eles necessitam utilizar a “maquinaria” de células hospedeiras para se replicarem. De um modo geral, as formas como eles agem são semelhantes, mesmo nos diversos tipos de vírus, e são subdivididas nas seguintes etapas<sup>1,3</sup> (**Figuras 2 e 3**).

### a) Adsorção

Para que o vírus penetre na célula hospedeira, primeiramente ele precisa reconhecê-la e se ligar a ela. Isso é possível devido à presença de receptores de membrana celular presentes nessas células, as quais se ligarão às proteínas presentes ou no envelope do vírus (geralmente glicoproteínas), ou em seu capsídeo, de modo que cada vírus tem sua célula-alvo, e não infecta qualquer célula (**Figura 2**). Dessa forma, se não houver essa ligação, não haverá infecção.



**Fonte:** elaborada pelos autores.

### b) Penetração

Após a ligação, o núcleo do vírus é introduzido para dentro da célula hospedeira. Em um vírus envelopado, ocorre a fusão da membrana viral com a da célula hospedeira, sendo liberado o material genético do vírus. Para o não envelopado, o nucleocapsídeo é internalizado por endocitose. Em ambos os casos, o nucleocapsídeo viral fica no citoplasma ou em vesículas endocíticas.

### c) Desnudamento

O nucleocapsídeo é rompido (podendo necessitar da ação de enzimas) e o núcleo do vírus é liberado para o citoplasma ou para o núcleo da célula. Dessa forma, o genoma viral pode iniciar seu ciclo replicativo, para tal associando-se ao núcleo da célula ou replicando cópias por meio de organelas celulares.

**d) Expressão gênica e replicação**

O material genético do vírus é replicado utilizando a “maquinaria” celular.

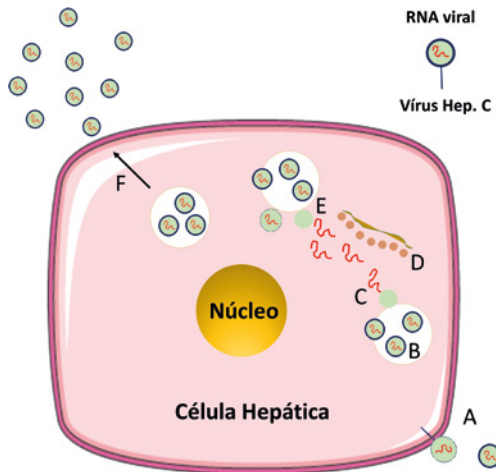
**e) Maturação**

Após replicado o material genético, ocorre a formação do capsídeo que vai envolvê-lo. Nos vírus envelopados, há adição de uma membrana celular com dupla camada lipídica provida da célula hospedeira, quando o capsídeo atravessa a membrana nuclear, ou aparelho de Golgi, ou o retículo endoplasmático, ou a membrana plasmática, quando está saindo da célula.

**f) Liberação**

Quando o vírus está pronto e maturado, ele abandona a célula hospedeira. Vírus sem envelope saem da célula por meio de lise celular; já os envelopados atravessam sua membrana, sem, necessariamente, matar a célula.

**Figura 3.** Ciclo de replicação viral do vírus Hepatite C com todas as etapas. (A) Absorção, (B) Penetração, (C) Desnudamento, (D) Expressão gênica e replicação, (E) Maturação, (F) Liberação



**Fonte:** elaborada pelos autores.

Todas as etapas do ciclo de replicação viral são mediadas por enzimas. Assim, a inibição de qualquer dessas enzimas pode atrapalhar e/ou impedir que a replicação viral ocorra<sup>1</sup>.

## 1.4 Famílias de vírus de importância clínica

As doenças virais variam de infecções triviais a epidemias, endemias e pandemias. Novas espécies de vírus humanos ainda estão sendo identificadas e os vírus constituem mais de dois terços de todos os novos patógenos humanos<sup>7</sup>. Os vírus patogênicos diferem enormemente em sua importância, variando da doença rara e leve causada pelo vírus Menangle ao impacto devastador do HIV-1 e SARS-CoV-2 na saúde pública. Existem, aproximadamente, 220 espécies de vírus reconhecidos pelo ICTV divididos em 23 famílias que infectam humanos. Nesta seção, descreveremos sobre alguns vírus patogênicos<sup>8</sup>.

### 1.4.1 Família Flaviviridae

A família *Flaviviridae*, que é uma grande família de patógenos responsáveis por causar doenças em animais e em humanos, é composta por três gêneros: *Flavivirus*, que inclui os vírus da dengue, febre amarela, zika vírus; *Pestivirus*; e *Hepacivirus*, que inclui o vírus da hepatite C<sup>9</sup>.

Os vírions dos *Flavivirus* apresentam um genoma de RNA de fita simples, polaridade positiva, que é empacotado por um capsídeo proteico em uma bicamada lipídica derivada da célula hospedeira envolto por glicoproteínas. O genoma dos *Flavivirus*, de modo geral, apresenta, aproximadamente, 10 kb, com um sítio de leitura que codifica uma única poliproteína<sup>9</sup>. De modo geral, o ciclo viral dos *Flavivirus* se inicia com a ligação dos vírions à célula hospedeira e subsequente entrada na célula por endocitose mediada por clatrina<sup>10</sup>. Os *Flavivirus* devem reconhecer uma molécula de superfície celular ubíqua ou utilizar múltiplos receptores para a entrada em células, já que a infecção por *Flavivirus* tem sido observada em uma variedade de linhagens de células derivadas de diferentes espécies hospedeiras<sup>11-13</sup>. Em seguida, a acidificação das vesículas endossomais ativa as mudanças conformacionais nos vírions, liberando seu genoma no citoplasma. A fita positiva de RNA é

traduzida em uma poliproteína, que é processada pelas proteases virais e do hospedeiro. A replicação do genoma viral ocorre na superfície do retículo endoplasmático (RE), quando proteínas estruturais e o RNA recém-sintetizado brotam do lúmen do RE. As partículas virais imaturas e não infecciosas são transportadas através do sistema trans-Golgi. As partículas imaturas são clivadas pela protease furina do hospedeiro, resultando em partículas maduras infecciosas, que são liberadas por exocitose<sup>14</sup>.

#### 1.4.1.1 Vírus da dengue

O vírus da dengue possui 5 sorotipos e é uma das mais importantes arboviroses de prevalência global, sendo que sua incidência tem aumentado significativamente nas últimas décadas. Antes de 1970, somente nove países apresentaram epidemia de dengue. Atualmente, a doença é endêmica em mais de 100 países, incluindo regiões da África, Américas, Ásia e Pacífico Ocidental<sup>15-17</sup>. Em áreas endêmicas, os quatro sorotipos de dengue frequentemente circulam concomitantemente, ou, em alguns casos, os sorotipos circulam ciclicamente, e a possibilidade de múltiplas infecções é comum, sendo que infecções subsequentes com outros sorotipos aumentam o risco do desenvolvimento de dengue hemorrágica<sup>18-20</sup>. O vírus da dengue é transmitido por mosquitos fêmeas, principalmente das espécies *A. aegypti*, *A. Albopictus* e *A. Polynesiensis*<sup>21-23</sup>. Após a picada do mosquito, o vírus da dengue é inoculado na derme e na epiderme, e alguns vírus também são injetados diretamente na corrente sanguínea, o que resulta na infecção de macrófagos, células dendríticas e células de Langerhans. Essas células infectadas podem migrar do local inicial da infecção para os linfonodos, o que desencadeia o recrutamento de monócitos e macrófagos, que se tornam alvos subsequentes da infecção pelo vírus da dengue. Como resultado, o número e a variedade de células infectadas pelo vírus da dengue aumentam, e a infecção pode se espalhar por todo o sistema linfático, com a infecção de células da linhagem mononuclear, incluindo monócitos derivados do sangue, células dendríticas mieloides e macrófagos esplênicos e hepáticos<sup>24,25</sup>. Embora a maioria das infecções por dengue seja assintomática, a doença pode

apresentar uma gama de sintomas e sinais clínicos, incluindo febre alta, dor de cabeça severa, dor na região dos olhos, dores musculares e nas juntas, náusea, vômitos e erupção cutânea. Os sintomas frequentemente duram de 2 a 7 dias e aparecem após um período de incubação de 4 a 10 dias após a picada de um inseto infectado. Casos fatais associados à dengue hemorrágica podem ocorrer em 10% dos casos, e 90% das mortes ocorrem em crianças menores de 15 anos de idade<sup>26</sup>. Entretanto, nas últimas décadas, casos de dengue e dengue hemorrágica têm se tornado mais frequentes em adultos<sup>27</sup>.

### 1.4.1.2 Zika vírus

O *Zika vírus*, que emergiu como um recente problema de saúde pública mundial, foi isolado de um macaco do gênero *Rhesus* na floresta Zika, de Uganda, em 1947<sup>28</sup>. A primeira infecção humana foi reportada na Nigéria, em 1954<sup>29</sup>, e o primeiro grande surto, que afetou aproximadamente 75% dos residentes, foi reportado na Micronésia, em 2007<sup>30,31</sup>. O segundo grande surto de infecção por *Zika vírus* afetou a Polinésia Francesa entre 2013 e 2014 e, subseqüentemente, o vírus espalhou-se para outras ilhas do Pacífico<sup>32</sup>. No início de 2015, o *Zika vírus* foi reportado pela primeira vez nas Américas, no Estado do Rio Grande do Norte<sup>33</sup>. Atualmente, a Organização Mundial da Saúde estima que o *Zika vírus* esteja presente em mais de 60 países, incluindo a maioria dos países da América Central e do Sul, Sudeste da Ásia, Oceania e Pacífico, África e Cabo Verde. Assim como o vírus da dengue, a principal via de transmissão do *Zika vírus* é a picada do mosquito *A. aegypti*; porém há fortes evidências de transmissão viral via contato oral e sexual<sup>34</sup>. Além disso, o vírus também foi encontrado na saliva, no leite materno, no sêmen e na urina<sup>35-37</sup>. Sabe-se que o *Zika vírus* infecta fibroblastos dérmicos humanos, queratinócitos e células dendríticas imaturas<sup>38</sup>. As anomalias congênitas associadas ao *Zika vírus* sugerem que ele também é capaz de contornar a barreira placentária, e evidências *in vitro* demonstram que o *Zika vírus* pode infectar macrófagos placentários, citotrofoblasto e células progenitoras neurais<sup>39-41</sup>. Os sintomas e sinais dos pacientes afetados são similares aos da infecção por dengue, apresentando febre, dores nas juntas, erupção cutânea,

fadiga e conjuntivite, embora a maioria dos casos de infecção por *Zika vírus* permaneçam assintomáticos. O quadro clínico da doença pode ter duração de 5 a 7 dias e os sintomas ainda são observados em 50% dos indivíduos após 5 a 8 dias da infecção e em 95% após 12 dias de infecção<sup>42</sup>. As manifestações congênitas da infecção por *Zika vírus* incluem microcefalia, ventriculomegalia, calcificações intracraniais, anormalidades no corpo caloso, lesões na retina, perda de audição e disfagia<sup>43-46</sup>.

#### 1.4.1.3 Vírus da febre amarela

A febre amarela é uma doença hemorrágica viral aguda, transmitida por picadas de mosquitos *Aedes ssp* ou *Haemagogus ssp* infectados. O vírus da febre amarela é endêmico nas zonas tropicais da África e na América Central e do Sul<sup>47,48</sup>. Uma vez contraído, o vírus da febre amarela mantém-se em incubação no corpo durante 3 a 6 dias. Imediatamente após a inoculação do vírus da febre amarela, este, primeiramente, se replica nos linfonodos e, então, dissemina para muitos órgãos, causando lesões, ou por consequência do efeito citopático ou em consequência das alterações secundárias da resposta imune do hospedeiro<sup>49-51</sup>. O quadro clínico da infecção pode variar de uma doença não específica até uma febre hemorrágica fatal. Muitas pessoas não apresentam sintomas, mas, quando estes ocorrem, os mais comuns são febre, dores musculares, sobretudo nas costas, dores de cabeça, perda de apetite, náuseas ou vômitos (período de infecção). Um período de remissão que dura até 48 horas pode seguir o período de infecção, caracterizado pelo desaparecimento dos sintomas e da febre. Os indivíduos com infecções abortivas recuperam-se nesse estágio. No entanto, uma baixa percentagem de doentes (~15%) entra na terceira fase, a fase tóxica, no espaço de 24 horas, após a recuperação dos sintomas iniciais. As febres altas voltam a ocorrer e vários órgãos são afetados, normalmente o fígado e os rins. Nessa fase, é provável que as pessoas desenvolvam icterícia (amarelecimento da pele e dos olhos — daí o nome “febre amarela”), urina escura e dores abdominais com vômitos. Pode ocorrer sangramento da boca, nariz, olhos ou estômago. Metade dos doentes que entram na fase tóxica morrem no



período de 7 a 10 dias. A falência de vários órgãos está associada com altos níveis de citocinas pró-inflamatórias, similares ao que é observado em sepse bacteriana e na síndrome da resposta imune sistêmica. A febre amarela é difícil de diagnosticar, especialmente durante a fase inicial. A doença mais grave pode ser confundida com paludismo grave, leptospirose, hepatite viral (especialmente nas formas fulminantes), outras febres hemorrágicas, infecções com outros *Flavivirus* (e.g., febre hemorrágica do dengue) e envenenamento<sup>52</sup>. O tipo selvagem do vírus da febre amarela é primariamente viscerotrópico, com o fígado sendo o órgão mais afetado; entretanto, o rim, baço, linfonodos, coração e, provavelmente, outros órgãos, também são afetados pelo vírus da febre amarela<sup>53</sup>.

#### 1.4.1.4 Vírus da hepatite C

A hepatite C é uma doença causada pelo vírus da hepatite C (HCV), pertencente ao gênero *Hepacivirus*, e a infecção pelo HCV é associada tanto a infecções agudas quanto a crônicas, podendo variar de uma doença sutil e autolimitada, durando de semanas, até uma infecção crônica progressiva, com duração de décadas. A infecção aguda pelo HCV é frequentemente assintomática e, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS)<sup>54</sup>, entre 15% e 45% dos pacientes infectados podem espontaneamente curar-se da infecção após seis meses, sem auxílio de nenhum tratamento<sup>17</sup>. A resposta imunológica a essa infecção ainda é controversa, mas é senso comum que o sistema imune falhe em gerar uma resposta adaptativa adequada, e que a principal resposta adaptativa contra a infecção seja associada às células T CD4+ e CD8+, e que a exaustão dessas últimas é a principal causa do estabelecimento da infecção crônica<sup>55</sup>. Assim, a evolução para a cronicidade acontece entre 55% e 85% dos casos<sup>17</sup>. O vírus da hepatite C apresenta uma prevalência mundial, e as regiões mais afetadas são a Ásia Central, Leste da Ásia e o Norte da África. O vírus da hepatite C é comumente transmitido via uso de agulhas contaminadas<sup>56,57</sup>, via transfusão sanguínea de sangue contaminado, ou seja, sem a realização de um sistema de triagem eficiente, e menos usualmente via sexual e transmissão vertical. Os sintomas da infecção aguda pelo

vírus da hepatite C incluem febre, fadiga, diminuição de apetite, náusea, vômitos, dor abdominal, urina escura, dores nas juntas e fezes de coloração cinza<sup>58</sup>.

## 1.4.2 Família Togaviridae

### 1.4.2.1 Vírus Chikungunya (CHIKV)

Nos últimos anos, outro agente patogênico transmitido por mosquitos — o vírus *Chikungunya* (CHIKV) — evoluiu de um patógeno relativamente desconhecido e geograficamente isolado para uma ameaça significativa à saúde pública. O vírus *Chikungunya* (CHIKV), o agente causador da febre *Chikungunya* (CHIKF), é um vírus de RNA de fita simples, envelopado e pertencente à família *Togaviridae*. O genoma tem aproximadamente 12 KB de comprimento e codifica as proteínas não estruturais (nsPs) na extremidade 5' e as proteínas estruturais na extremidade 3'<sup>58</sup>. A ligação da glicoproteína E viral aos receptores da célula do hospedeiro medeia a endocitose do vírus, mediada pela clatrina na célula hospedeira. A fusão do envelope viral e da vesícula endossômica libera o nucleocapsídeo no citoplasma. O genoma viral é liberado, seguido pela tradução de proteínas não estruturais, usando o processo de tradução da célula hospedeira, levando à formação da replicase viral. Esta sintetiza uma fita de RNA de sentido negativo, que serve como molde para gerar o RNA de sentido positivo e RNA subgenômico (26S). Isso leva à expressão e à maturação da poliproteína estrutural. A poliproteína é clivada em diferentes proteínas estruturais, e o capsídeo, que se arranja com o genoma para produzir o nucleocapsídeo. O nucleocapsídeo brota da membrana plasmática, enquanto uma parte, originada da membrana plasmática do hospedeiro com glicoproteínas incorporadas, forma o envelope do CHIKV<sup>59</sup>.

É uma doença transmitida por mosquitos aos seres humanos, pelos onipresentes mosquitos *Aedes*, incluindo *A. aegypti* e *A. Albopictus*<sup>60,61</sup>. Tal como acontece com outras infecções arbovirais, os sintomas podem variar de leves a graves<sup>62,63</sup>. A fase aguda do *Chikungunya* (CHIKF) geralmente surge abruptamente, embora também possa levar alguns dias. O vírus *Chikungunya* causa febre alta e dor multiarticular grave,

bem como dor muscular, dor de cabeça, náusea, fadiga e erupções cutâneas, que seguem um período médio de incubação de 5 a 7 dias<sup>61</sup>. Não diferentemente dos sintomas de outros *Alphavirus* artritogênicos tropicais, o vírus *Chikungunya* pode causar dor articular muito severa; não diferente da febre de dengue, tem duração variável<sup>62,63</sup>. Esse vírus apresenta um tropismo especial pelo tecido ósseo e articular. Após a fase aguda, o CHIKF é raramente acompanhado por dor articular crônica, episódica e frequentemente debilitante, inchaço, mialgia, fadiga, até depressão e problemas cognitivos. Os pacientes podem desenvolver distúrbios reumáticos crônicos, que não diferem da artrite reumatoide e da espondilite anquilosante<sup>64</sup>.

### 1.4.3 Família Retroviridae

#### 1.4.3.1 Vírus HIV

Os Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV-1 e HIV-2) pertencem à família *Retroviridae* e são vírus envelopados. A principal diferença entre as duas infecções por esses vírus é que a progressão para a imunodeficiência ocorre de maneira mais lenta em indivíduos infectados por HIV-2, comparados aos indivíduos infectados por HIV-1. Geograficamente, enquanto o HIV-1 apresenta prevalência mundial, o HIV-2 ocorre principalmente na África Ocidental e em comunidades da Europa com ligações socioeconômicas à África Ocidental<sup>65</sup>. O HIV usa a molécula CD4 como um receptor que está presente nas células CD4 +, como linfócitos T, macrófagos, monócitos, células dendríticas e células apresentadoras de antígeno. Um segundo correceptor, além da molécula CD4, é necessário para que o HIV entre na célula hospedeira: CCR5 para macrófago com tropismo para HIV e CXCR4 para linfócitos T com tropismo para HIV. Essa ligação traz mudança conformacional no envelope viral, desencadeando a entrada do vírus na célula hospedeira. Uma vez que a fusão do vírus ocorre com a célula hospedeira, o RNA viral é liberado no citoplasma. O RNA viral é, então, usado para sintetizar o DNA dupla fita pela enzima transcriptase reversa (DNA polimerase dependente de RNA). O DNA dupla fita é então circularizado e entra no núcleo da célula hospedeira. Esse DNA circular dupla fita integra-se ao genoma hospedeiro e o processo é catalisado pela enzima integrase.

Esse tipo de DNA viral integrado no DNA do hospedeiro é conhecido como provírus. Uma vez que o DNA viral esteja integrado, a infecção do HIV é permanente. O vírus HIV pode, então, entrar em latência ou entrar em ciclo produtivo. No ciclo produtivo, o DNA viral é, então, transcrito em mRNA pela RNA polimerase do hospedeiro e, finalmente, traduzido para proteínas virais. Essas proteínas virais são processadas para formar componentes de vírion, que são, então, montados. O vírus da progênie agora amadurece e é liberado por brotamento<sup>66</sup>.

O HIV tem como alvo o sistema imunológico e enfraquece os sistemas de defesa das pessoas contra infecções e alguns tipos de câncer. Como o vírus destrói e prejudica a função das células imunológicas, os indivíduos infectados tornam-se gradualmente imunodeficientes. A imunodeficiência resulta em maior suscetibilidade a uma ampla gama de infecções, cânceres e outras doenças, que pessoas com sistemas imunológicos saudáveis podem combater. A infecção apresenta três estágios: infecção aguda, latência clínica e AIDS<sup>67-68</sup>. Dentro de 2 a 4 semanas após a infecção, muitas pessoas desenvolvem sintomas semelhantes aos da gripe, frequentemente descritos como “a pior gripe de todos os tempos”. Os sintomas podem incluir febre, glândulas inchadas, dor de garganta, erupção cutânea, dores musculares e articulares e dor de cabeça. Durante esse período inicial da infecção, grandes quantidades de vírus estão sendo produzidas. O vírus usa células CD4 para replicá-las e destruí-las no processo. Por causa disso, a contagem de células CD4 pode cair rapidamente. Após o estágio agudo da infecção pelo HIV, a doença entra em um estágio chamado de “latência clínica”. Durante o estágio de latência clínica, as pessoas infectadas pelo HIV não apresentam sintomas, ou apenas sintomas leves. Nesse estágio, o vírus HIV continua a se reproduzir em níveis muito baixos, mesmo que não possa ser detectado com exames laboratoriais padrão. O terceiro estágio da infecção pelo HIV ocorre quando o sistema imunológico está seriamente comprometido, apresentando o número de suas células CD4 abaixo de 200 células por milímetro cúbico de sangue. Esse estágio, chamado de síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS), pode levar de 2 a 15 anos para se desenvolver, dependendo do

indivíduo<sup>65,66</sup>. Nesse ponto, é mais provável que o indivíduo infectado desenvolva infecções graves ou doenças bacterianas e fúngicas. Essas infecções são referidas como “infecções oportunistas”. Além disso, o indivíduo pode desenvolver certos tipos de câncer ou outras manifestações clínicas graves<sup>69</sup>.

## 1.4.4 Família Orthomyxoviridae

### 1.4.4.1 Vírus Influenza

Existem 3 tipos de vírus da influenza sazonal que infectam humanos: tipos A, B e C. Os vírus *Influenza A* e *B* circulam e causam epidemias sazonais da doença. O vírus *Influenza C* é detectado com menos frequência e, geralmente, causa infecções leves, não apresentando, portanto, importância para a saúde pública<sup>70</sup>. O ciclo replicativo desses vírus se inicia quando a proteína hemaglutinina (HA), uma glicoproteína de superfície viral, reconhece o ácido N-acetilneuramínico (siálico) da superfície da célula hospedeira. Após a ligação da proteína HA do vírus da gripe (ou da Proteína HEF do vírus *Influenza C*) ao ácido siálico, o vírus é endocitado. A acidez do compartimento endossomal é crucial para o desnudamento do vírus. O pH baixo desencadeia alteração conformacional na HA, expondo um peptídeo de fusão que medeia a fusão do envelope viral com o endossomo membrana, abrindo, assim, um poro, através do qual as ribonucleoproteínas (RNPs) virais são liberadas no citoplasma da célula hospedeira. Uma vez liberadas do vírion, as RNPs são direcionadas para o núcleo da célula hospedeira, onde ocorrerá a replicação do RNA viral. As proteínas do envelope são sintetizadas a partir de mRNA de origem viral, em ribossomos ligados à membrana no retículo endoplasmático, onde são dobrados e direcionados para o aparato de Golgi para modificação pós-traducional e subsequente montagem do vírion<sup>70</sup>.

A gripe é uma doença respiratória contagiosa causada pelos vírus *Influenza*. Esses vírus podem causar doença leve a grave e, às vezes, levar à morte. A gripe é diferente de um resfriado e manifesta-se repentinamente. As pessoas que têm a gripe frequentemente apresentam febre, tosse, dor de garganta, nariz escorrendo ou entupido, dores

musculares ou corporais, dores de cabeça e fadiga. Algumas pessoas podem ter vômitos e diarreia, embora isso seja mais comum em crianças do que em adultos. A maioria das pessoas que contraem gripe se recupera em poucos dias, mas algumas desenvolvem complicações, como pneumonia, algumas das quais podem ser fatais. As infecções dos seios da face e do ouvido são exemplos de complicações moderadas da gripe, enquanto a pneumonia é uma complicação grave, que pode resultar da infecção pelo vírus da *Influenza* isolado ou da coinfeção do vírus da gripe e bactérias. Outras possíveis complicações graves desencadeadas pela gripe podem incluir inflamação do coração (miocardite), tecidos do cérebro (encefalite) ou muscular (miosite, rabdomiólise) e insuficiência de múltiplos órgãos (por exemplo, insuficiências respiratória e renal)<sup>71</sup>.

## 1.4.5 Família Herpesviridae

### 1.4.5.1 Vírus da Herpes Simples (HSV)

Os vírus da herpes simples 1 e 2 pertencem à família *Herpesviridae* e são vírus envelopados com DNA de fita dupla como material genético. O vírion do HSV tem quatro partes: um núcleo contendo DNA viral; uma cápside icosaédrica; um tegumento — uma camada amorfa de proteínas que envolve o capsídeo; e um envelope.

O genoma do HSV é um genoma relativamente longo, com HSV-1 e HSV-2, cada um codificando, pelo menos, 74 genes. No ciclo replicativo, o vírion invade a célula, fundindo seu envelope com a membrana celular. Essa fusão é mediada por glicoproteínas presentes no envelope viral. Uma vez concluída a fusão do envelope, o tegumento viral e o capsídeo são transportados para o núcleo da célula infectada. O tegumento permanece ligado ao capsídeo e segue para o núcleo usando as proteínas do citoesqueleto da célula infectada<sup>72</sup>. Uma vez que o capsídeo atinge o núcleo, o capsídeo injeta o DNA viral linear no núcleo da célula infectada. Após, a supressão da síntese proteica celular do hospedeiro é necessária para o início da replicação do DNA viral. Esse processo é conhecido como desligamento antecipado ou desligamento do hospedeiro associado ao vírion (VHS). As atividades do VHS afetam múltiplas

funções celulares, incluindo a interrupção da síntese de proteínas do hospedeiro e a degradação do mRNA do hospedeiro. O VHS permanece no citoplasma para realizar essas funções, enquanto o capsídeo viral vai diretamente para o núcleo para injetar o genoma viral. Uma vez replicado, o DNA deve ser clivado e rearranjado em um novo capsídeo. A formação de capsídeo prossegue por meio de múltiplos estágios, primeiro pela formação de capsídeos parciais; depois, pela formação de um intermediário de capsídeo esférico fechado; e, finalmente, pela cápside icosaédrica fechada<sup>73</sup>. Após a formação do nucleocapsídeo, o capsídeo deve sair do núcleo. O capsídeo move-se em direção à membrana interna do núcleo imediatamente antes da formação do invólucro do vírion primário. Uma vez que o capsídeo sai do núcleo, ele forma o tegumento e envelope secundário. O tegumento é formado em dois locais, tanto no capsídeo, quanto no envelope<sup>74</sup>. Esses dois locais de submontagem utilizam dois conjuntos diferentes de proteínas em suas funções. Após a montagem, um vírion maduro é formado dentro de uma vesícula celular. Essa vesícula, então, migra para a membrana celular e se funde com ela para liberar o vírion maduro.

Os vírus da herpes simples estão entre as infecções humanas mais presentes, sendo que 90% da população mundial possui um ou ambos os vírus, e as infecções por esse vírus são vitalícias. O HSV-1 é o vírus mais prevalente, com 54% das pessoas nos Estados Unidos tendo anticorpos para o HSV-1<sup>75</sup>. A epidemiologia na Europa é semelhante, com, pelo menos, metade da população soropositiva para o HSV-1. Nos países em desenvolvimento, o HSV-1 é quase universal, e geralmente adquirido a partir do contato íntimo com a família na primeira infância<sup>76</sup>. O HSV-1 está normalmente associado a infecções orofaciais e encefalite, embora a maioria seja assintomática. As infecções por HSV-2 são marcadamente menos frequentes que as infecções por HSV-1. As taxas de infecção variam de acordo com o país, assim como os níveis de atividade sexual. Em alguns países, como Espanha e Filipinas, a prevalência do HSV-2 gira em torno de 10%, aumentando para 20% a 30% na maioria dos países europeus e nos Estados Unidos<sup>77-79</sup>. Os países em desenvolvimento apresentam uma carga muito maior de infecção por

HSV-2, com muitas populações na África com uma prevalência maior que 50% na população geral<sup>80</sup>. Como as infecções por HSV-2 são transmitidas quase que exclusivamente durante a atividade sexual, o risco do HSV-2 reflete o nível de atividade sexual de uma pessoa, o número de parceiros e a prevalência de infecção na população. As infecções por herpes, geralmente, não apresentam sintomas, ou sintomas leves que não são reconhecidos. A maioria das pessoas infectadas não sabe que está infectada. Normalmente, cerca de 10%-20% das pessoas com infecção por HSV-2 relatam um diagnóstico prévio de herpes genital<sup>81</sup>.

## **1.4.6 Família Coronaviridae**

### **1.4.6.1 Sars-CoV-2**

Os coronavírus são um grupo diversificado de vírus envelopado. O seu genoma é composto por fita de RNA simples com polaridade positiva de aproximadamente 30 KB, apresentando o maior genoma entre os vírus de RNA conhecidos até o momento<sup>82</sup>. Os coronavírus infectam animais diferentes e podem causar infecções respiratórias leves a graves em humanos. Em 2002 e 2012, respectivamente, dois coronavírus altamente patogênicos de origem zoonótica, o coronavírus causador da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV) e o coronavírus causador da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV), surgiram em humanos e causaram doença respiratória fatal. No final de 2019, um novo coronavírus, designado como SARS-CoV-2, surgiu na cidade de Wuhan, China, causando uma pandemia<sup>83,84</sup>. Até o presente momento, foram reportados 62.378.353 casos confirmados mundialmente com 1.454.819 mortes, sendo 6.290.272 casos de SARS-CoV-2 detectados no Brasil.

As etapas iniciais da infecção do SARS-CoV-2 envolvem a ligação específica da proteína spike (S) com receptores celulares do hospedeiro. Os trímeros S projetam-se do envelope viral derivado do hospedeiro e fornecem especificidade para os receptores de entrada celular. As partículas de coronavírus se ligam a fatores de fixação celular e as interações S específicas com os receptores celulares (como a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2)), juntamente com fatores do



hospedeiro (como a serina protease da superfície celular TMPRSS2) promovem a absorção viral e a fusão na membrana celular ou endossomal. Após a entrada, a liberação e o desencapsulamento, o RNA genômico é traduzido em duas grandes estruturas de leitura aberta, ORF1a e ORF1b, que traduzirão as poliproteínas pp1a e pp1ab, que originarão as proteínas não estruturais que formam o complexo de replicação e transcrição viral. Concordante com a expressão das proteínas não estruturais, são formadas, com a biogênese de organelas de replicação viral consistindo em vesículas, membranas convolutas e pequenas esférulas de membrana dupla abertas, um microambiente protetor para a replicação de RNA genômico viral e transcrição de mRNAs subgenômicos. Após a tradução de proteínas estruturais e acessórias a partir de RNAs subgenômicos, as proteínas estruturais traduzidas se translocam em membranas de retículo endoplasmático (ER) e transitam através do compartimento intermediário ER-para-Golgi, onde a interação com RNA genômico N-encapsulado recém-produzido resulta em brotamento no lúmen dos compartimentos vesiculares secretores. Finalmente, os vírions são secretados da célula infectada por exocitose<sup>85</sup>.

Os sintomas mais comuns de pacientes confirmados com infecção por SARS-CoV-2 são febre, tosse e mialgia ou fadiga, enquanto a produção de expectoração, dor de cabeça, diarreia e vômito são menos frequentes<sup>86-88</sup>. Os casos leves apresentam apenas febre baixa e fadiga leve, sem pneumonia. Casos graves e moderados apresentam como manifestações clínicas dispneia, linfopenia e hipoalbuminemia, que ocorrem principalmente em pacientes idosos<sup>86</sup>. É importante notar que os pacientes com doença grave ou crítica podem ter febre moderada ou baixa, ou mesmo nenhuma febre significativa. Os idosos e aqueles com doenças crônicas, incluindo diabetes, hipertensão e doenças cardiovasculares, apresentam prognósticos ruins<sup>89</sup>.

## 1.5 Fármacos antivirais convencionais

Devido a um elevado número de patologias virais existentes, diversas empresas farmacêuticas iniciaram programas para encontrar potenciais fármacos com atividade antiviral. Entretanto, de acordo com a ISIRV (*International Society for Influenza and other Respiratory Virus diseases*) (2017), poucos, de fato, apresentaram-se eficazes, e somente alguns foram licenciados<sup>90</sup>.

Devido ao fato de o vírus ser um parasita intracelular obrigatório, a eficácia de medicamentos que atuassem contra esse antígeno apresentou-se muito baixa. Com a descoberta da existência de enzimas produzidas pelos vírus, as quais muitas vezes estavam diretamente ligadas a determinadas fases de replicação do vírus, começaram a surgir novos fármacos em potencial, inclusive nanomateriais <sup>91</sup>.

A forma de ação dos fármacos antivirais varia de acordo com o tipo de vírus a ser combatido e o tipo de composição química do fármaco; entretanto, a maioria deles segue o mesmo princípio: inibir a etapa de replicação do material genético do vírus ou inibir a etapa de absorção<sup>92</sup>.

De acordo com uma nota emitida pela OMS (Organização Mundial da Saúde), em 2008, alguns vírus têm apresentado resistência aos fármacos já existentes, principalmente de pacientes com tratamento prolongado e imunocomprometidos. Os fármacos antivirais tornam-se mais potentes quando utilizados em terapia combinada, uma vez que a maior parte dos antivirais apresenta baixa potência e é suscetível à resistência por parte do vírus<sup>93</sup>.

Assim, novas alternativas para o tratamento de viroses estão ganhando destaque nos laboratórios de pesquisa, sendo o uso de nanomateriais antivirais uma alternativa promissora para o combate de diversas viroses.

## 2. Nanomateriais e vírus

A apresentação de informações referentes à utilização de nanomateriais como antivirais foi dividida em três subgrupos, de acordo com a sua atuação: (i) atuação direta no vírus; (ii) atuação indireta no vírus; e (iii) nanobiossensores para fins diagnósticos.

### 2.1 Atuação direta no vírus

Este tópico engloba exemplos de plataformas nanoestruturadas com atividade antiviral, cuja forma de ação envolve ação direta na estrutura viral, ou seja, em seu envelope, em seu capsídeo e/ou em seu núcleo.

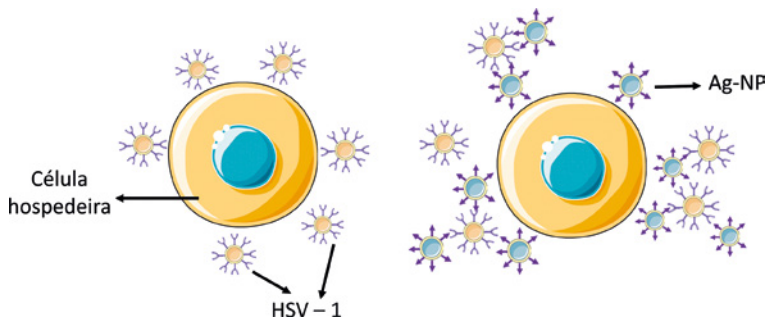
#### 2.1.1 Sistemas nanoestruturados inorgânicos para tratamento de infecção viral

##### a) Nanopartículas de prata (Ag-NP)

Nanopartículas de prata são um dos nanomateriais mais descritos na literatura. O potencial antiviral dessa nanoestrutura associada ao Mercaptoetano Sulfonato (MES) contra o vírus da Herpes Simples Tipo 1 (HSV-1) já foi descrito, em que se incubaram células com o vírus HSV-1 e diferentes concentrações da nanoestrutura. De acordo com os resultados obtidos *in vitro*, a infecção desse vírus em células incubadas com a nanoestrutura foi praticamente inexistente, quando comparada às células que receberam o vírus sem a adição da nanopartícula, mostrando que estas inativaram sua ação<sup>94</sup>.

As Ag-NP impediram a ligação das glicoproteínas virais do HSV-1 ao sítio de ligação da membrana celular hospedeira. Dessa forma, o vírus não conseguiu reconhecer a célula-alvo e não penetrou pela sua membrana (**Figura 4**). O potencial citotóxico dessas nanopartículas de prata associadas ao MES foi testado em células de mamíferos, que apresentaram 100% de viabilidade. O Mercaptoetano Sulfonato livre apresenta expressiva citotoxicidade; entretanto, quando nanoestruturado, essa toxicidade foi expressivamente minimizada<sup>94</sup>.

**Figura 4.** Representação do modo de ação de nanopartículas de prata (AgNP) contra o vírus HSV-1. As Ag-NP impedem a ligação das glicoproteínas virais do HSV-1 ao sítio de ligação da membrana da célula hospedeira



**Fonte:** adaptada de BARAM-PINTO (2009)<sup>94</sup>

Partículas metálicas, em especial a de prata e a de ouro, normalmente apresentam atividade contra uma grande variedade de vírus. Para tal, sugestivamente, há interação direta entre essas nanopartículas e a proteína viral, uma interação com o núcleo do vírus, ou, ainda, a interação da nanopartícula com glicoproteínas da membrana viral<sup>95</sup>.

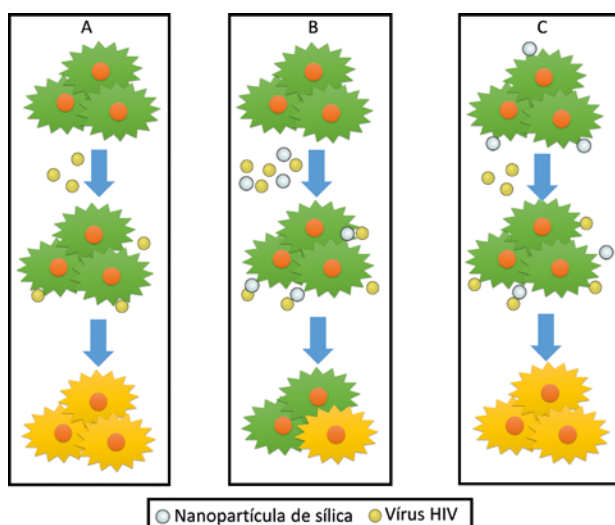
### **b) Nanopartícula de sílica (Si-NP)**

Nanopartículas de sílica são comumente descritas na literatura. Isso ocorre devido às suas características atrativas, tais como notável biocompatibilidade, funcionalidade, facilidade de manipulação e, ainda, por não apresentarem citotoxicidade<sup>96</sup>.

Nanopartículas de sílica já foram utilizadas no tratamento de células *in vitro* infectadas pelo vírus da AIDS, o HIV. Quando não há adição da nanopartícula de sílica, o vírus HIV consegue realizar a transdução do seu material genético em todas as células (**Figura 5 A**). Quando os vírus, incubados anteriormente com nanopartícula de sílica, foram adicionados às células, observou-se que a nanopartícula apresentou potencial para se ligar às glicoproteínas do vírus, impedindo que ele se ligasse e se conectasse às células hospedeiras, e, por consequência, bloqueou sua infecção (**Figura 5 B**). Entretanto, quando a incubação

das nanopartículas foi realizada com a célula, e não com o vírus, observou-se que a nanopartícula não foi capaz de bloquear todos os sítios de ligação célula-vírus, ocorrendo a infecção da célula (**Figura 5 C**). A nanopartícula de sílica não apresentou citotoxicidade às células não infectadas pelo vírus<sup>97</sup>.

**Figura 5.** Ilustração do processo de atuação da nanopartícula de sílica em vírus HIV. Células verdes representam células normais; células amarelas representam células infectadas



**Fonte:** adaptada de DE SOUZA E SILVA (2016)<sup>97</sup>.

### c) Nanotubos de carbono

Nanotubos de carbono pertencem à família dos fulerenos e apresentam uma nanoestrutura cilíndrica, com propriedades de condução elétrica, térmica e mecânica, e por tal característica têm diversas utilidades, dentre elas, medicinais<sup>98,99</sup>.

Já foram desenvolvidos nanotubos de carbono associados à porfina, um composto amplamente utilizado em terapias fotodinâmicas para inibir a proliferação do vírus *Influenza*. Quando esse nanomaterial foi submetido à luz visível (emitida por lâmpada fluorescente), houve

expressiva produção de ROS (espécies reativas de oxigênio). Sabe-se que a oxidação produz diversos danos ao vírus, inclusive atuando diretamente no seu material genético, e, por isso, apresentou elevada atividade contra o vírus testado. Entretanto, devido ao fato de a oxidação causar danos às células do organismo, sua ação *in vitro* não foi viável. Dessa forma, a utilização desse nanotubo foi considerada efetiva apenas em modelos *in vitro*, sendo utilizado para combater viroses de águas residuais, podendo, inclusive, ser reutilizado<sup>100</sup>.

### 2.1.2 Sistemas nanoestruturados orgânicos para tratamento de infecção viral

#### a) Dióxido de titânio (TiO<sub>2</sub>)

O dióxido de titânio é um cristal frequentemente utilizado nas indústrias de construção (na produção de tintas, soldaduras, por exemplo), sendo empregado também em pesquisas relacionadas à sua ação contra vírus. Por apresentar estabilidade estrutural, biocompatibilidade e atividades fotocatalíticas importantes, é bastante utilizado para diversos fins<sup>101</sup>.

Utilizou-se essa capacidade fotocatalítica de TiO<sub>2</sub> para testar sua eficiência contra o vírus H<sub>9</sub>N<sub>2</sub> (gripe aviária) *in vitro*. Ao receber ondas de luz com comprimento de 365 nm (luz negra), esse nanomaterial<sup>102</sup> produziu espécies reativas de oxigênio (ROS). Esse potente oxidante atuou contra o vírus, inativando-o sob sua totalidade quando, sugestivamente, oxidou proteínas importantes do vírus. Dessa forma, essa nanopartícula apresentou importante atividade antiviral.

#### b) Nanomicelas poliméricas

As nanopartículas poliméricas geralmente apresentam como característica a flexibilidade, a estabilidade e o baixo índice de polidispersão, sendo comumente utilizadas como carreadores de fármacos, amplamente empregadas para vetorização de fármacos, principalmente para inibição de crescimento de células cancerígenas e bacterianas<sup>103</sup>.

Apesar disso, micelas poliméricas em escala nanométrica foram utilizadas para destruir uma ampla variedade de vírus, principalmente o HIV, hepatite, influenza e raiva. Essa nanopartícula atua bloqueando os sítios de ligação do vírus, impedindo que este reconheça e se ancore à célula-alvo. Entretanto, sua ação vai além de bloquear os sítios de ligação; ela se funde ao envelope viral, penetrando na estrutura viral, inativando o vírus<sup>104,105</sup>.

A utilização de nanoviricídeos (nome da micela polimérica desenvolvida pelo laboratório NanoViricides, Inc) como antiviral apresentou diversas vantagens, dentre as quais destacam-se a especificidade ao alvo (vírus) sem gerar efeitos metabólicos adversos; segurança na utilização *in vivo*, por ser biodegradável no organismo; e pela sua ação a um amplo espectro de vírus, incluindo VZV, herpes oral e genital, doenças virais do olho, incluindo EKC e ceratite por herpes, H1N1, gripe suína, gripe aviária H5N1, gripe sazonal, HIV, hepatite C, raiva, dengue e vírus Ebola, entre outros, por diversas rotas de administração — como intravenosa, vacinas — com custos reduzidos<sup>104,106</sup>. Dessa forma, nanoviricídeos encontram-se em testes pré-clínicos, sendo um potencial fármaco antiviral.

### **c) Nanoemulsões**

Nanoemulsões são exemplos de nanomateriais, por serem constituídas por uma fase oleosa, fase aquosa e um agente surfactante que, juntos, formam gotículas na escala nanométrica<sup>107,108</sup>. Devido à capacidade de a nanoemulsão se associar a diversos fármacos e direcioná-los às células-alvo, a eficácia do fármaco é aumentada, sendo a dose total necessária para o tratamento reduzida, diminuindo, assim, os efeitos colaterais<sup>109</sup>. Além disso, a nanoemulsão diminui a exposição do fármaco às ações externas, como oxidação e hidrólise, preservando sua atividade<sup>107,110</sup>. Assim, o uso de nanoemulsões tem ganhado atenção, pois supera limitações apresentadas pela administração convencional de fármacos<sup>111,112</sup>.

Em um estudo recente, avaliou-se o potencial antiviral contra HIV de nanoemulsões associadas à melitina, um peptídeo anfipático encontrado abundantemente no veneno de abelhas, apresentando importante atividade hemolítica. Sua capacidade de interagir e desestabilizar membranas artificiais já é conhecida na literatura, sendo notória sua atividade antifúngica e antibacteriana<sup>113-116</sup>. Observou-se que essa nanoemulsão agregou-se ao envelope viral, causando uma alteração em sua estrutura. Dessa forma, o envelope viral foi destruído e, portanto, teve sua atividade inibida. A melitina livre apresenta elevada citotoxicidade; entretanto, quando associada à nanoemulsão, essa toxicidade foi amplamente reduzida e direcionada apenas ao vírus em estudo *in vitro*<sup>117</sup>.

8N8 é um surfactante não iônico, que já apresentou rápida atividade antibacteriana e antiviral. Uma nanoemulsão contendo esse surfactante apresentou atividade antiviral contra o HIV, Herpes, Influenza A e contra vaccínia, atuando de forma similar à nanoemulsão estruturada com melitina, inativando a ação viral pela degradação da membrana lipídica viral. Observou-se também que quando vírus não envelopados foram submetidos a esse nanomaterial, estes permaneceram ativos, mostrando que a ação dessa nanoemulsão está relacionada à interação com bicamadas lipídicas<sup>118</sup>.

Outro exemplo do uso de nanoemulsões no tratamento de viroses é a nanoemulsão de polissorbato 80 e Indinavir para tratamento de HIV. O Indinavir é um medicamento utilizado no tratamento de HIV para controlar carga viral por mecanismo de inibição de protease; no entanto, não é capaz de atravessar a barreira hematoencefálica. Essas nanoemulsões contendo o fármaco aumentaram o seu acúmulo no cérebro, por estudo *in vivo*<sup>119</sup>, sendo este um exemplo de como a nanotecnologia pode ser utilizada para aprimorar tratamentos já existentes.



## 2.2 Atuação indireta no vírus

Este tópico engloba nanomateriais com atividade antiviral cuja forma de ação foi indireta, ou seja, não teve relação com a estrutura viral, mas impediu a sua proliferação, atuando contra o vetor transmissor, ou ainda, induzindo melhor resposta imunológica por meio de vacina, ou, ainda, carreando fármacos antivirais convencionais. Este último foi considerado como modo de ação indireta, pois quem atua diretamente no vírus é o fármaco, e não o nanomaterial, sendo este apenas carreador da substância.

### 2.2.1 Atuação contra o vetor transmissor

Muitas viroses são transmitidas por inúmeros vetores. Várias doenças que atingem plantas são transmitidas por insetos, em sua maioria. Isso também é válido para doenças humanas, como a dengue, a febre amarela, a *chikungunya* e a *zika*. Devido a tal fato, o mosquito transmissor dessas doenças tem sido alvo de inúmeras pesquisas, visando ao seu combate como forma de prevenir as viroses<sup>120,121</sup>.

Nanopartículas de prata associadas ao extrato vegetal extraído de *Hedychium coronarium* (lírio-do-brejo) foram desenvolvidas, sendo avaliado seu potencial contra o mosquito *A. aegypti*, inseto transmissor da dengue, febre amarela, *chikungunya* e *zika*. O nanomaterial apresentou expressiva toxicidade contra o mosquito em diferentes estágios de desenvolvimento, sendo bastante eficiente em todos os estágios larvais e no indivíduo adulto, e menos ativo em pupa. Houve, ainda, notável penetrabilidade à cutícula do animal, devido ao tamanho extremamente pequeno do nanomaterial<sup>122</sup>.

Nanoemulsões também são amplamente utilizadas para o combate de mosquitos transmissores de doenças, em especial, o *A. aegypti*, pois são facilmente associadas a diversos óleos vegetais. O uso de tais óleos associados à nanoemulsão é encontrado em abundância na literatura, tal como *R. officinalis*, *O.basilicum* L., apresentando expressiva toxicidade contra a larva do mosquito<sup>123</sup>. O uso de nanomateriais associados a extratos vegetais apresenta vantagens quando compa-

rados a inseticidas convencionais. Por se tratar de extratos vegetais, são biodegradáveis, causando menos poluição ao meio ambiente. Além disso, devido à sua alta efetividade, doses pequenas de extratos associados à nanoemulsão seriam suficientes para combater o mosquito, reduzindo os custos e diminuindo os impactos ambientais<sup>124</sup>.

Há, ainda, o uso de nanomateriais como antivectores apenas de alguns mosquitos transmissores de doenças infecciosas, como o *A. aegypti* e *A. stephensi*. Esses vetores são responsáveis pela transmissão de doenças como malária, dengue e *Zika*<sup>125</sup>. Sabendo que há outros inúmeros vetores transmissores de vírus, a busca por novas nanoestruturas aparenta ser um potencial para novas pesquisas.

### 2.2.2 Vacinas

Vacina é um método utilizado para imunizar um organismo contra determinado patógeno. Trata-se de um método preventivo, em que se busca preparar o sistema imunológico do ser vivo para uma eventual infecção. A vacinação é baseada na inoculação do microrganismo dentro do organismo, de forma que este produza anticorpos que atuem contra o agente invasor. Entretanto, para que a manifestação da doença não ocorra, utiliza-se o microrganismo morto, ou parte de sua estrutura (antígeno), ou, ainda, ele vivo, mas incapaz de causar a doença<sup>126</sup>.

Os programas de vacinação foram responsáveis pela erradicação de algumas doenças, como a poliomielite, hepatite A, difteria, tétano, rubéola, entre outras. No entanto, há viroses que sofrem mutações, por exemplo, o vírus da gripe, sendo a imunização realizada anteriormente não eficaz à nova estrutura viral. Além disso, não existem vacinas para todos os vírus causadores de doenças, como o vírus da AIDS. Dessa forma, novas alternativas para combater esses antígenos são interessantes no aspecto medicinal. A nanotecnologia tem sido utilizada como ferramenta para o desenvolvimento e o aprimoramento de vacinas, pois se utilizando nanopartículas poliméricas, por exemplo, pode-se conferir ao sistema maior atividade imunogênica; proteção

contra atividade enzimática e direcionamento a tipos específicos de células<sup>127,128</sup>.

Os principais tipos de nanossistemas utilizados para a imunização e a encapsulação de antígenos são os lipossomos, as vesículas multilaminares com bicamada interligadas (ICMVs – do inglês, *interbilayer-cross-linked multilamellar vesicles*), nanomicelas catiônicas e aprisionamento por polímeros biocompatíveis, como a quitosana<sup>127</sup>.

Nanoemulsões do tipo água/óleo/água, associadas ao vírus da *Influenza* H5N1 inativado, foram testadas como vacinas *in vitro*. De acordo com os resultados obtidos, houve uma resposta imunológica do organismo semelhante à vacinação sem a utilização de nanoestrutura; entretanto, a resposta com o sistema nanoestruturado foi mais rápida e mais potente. Isso representa uma relação de custo-efetividade em relação à produção das vacinas e imunização mais rápida da população, evitando que ocorram pandemias<sup>128,129</sup>.

### 2.2.3 Carreadores de fármacos

A utilização de fármacos convencionais utilizados para o combate de vírus causadores de doenças é bastante aplicada em inúmeras viroses. Entretanto, há alguns pontos que devem ser levantados quanto à sua eficácia. Primeiramente, quando o medicamento entra no corpo do organismo, ele estará exposto a todas as células, e não apenas ao vírus; desse modo, diversos medicamentos acabam agredindo células e tecidos não alvo, causando diversos efeitos colaterais. Além disso, as doses comumente são mais elevadas e podem sobrecarregar o organismo.

A utilização de plataformas nanoestruturadas como carreadores desses fármacos antivirais diminui expressivamente os efeitos adversos causados ao organismo, uma vez que tais sistemas atuam diretamente nos vírus ou nas células infectadas, e podem ser efetivos em doses reduzidas<sup>130</sup>.

Dentre os diversos tipos de nanomateriais que podem servir como carreadores de fármacos antivirais, os lipossomos mostraram-se bastante eficientes quando associados a anticorpos específicos de determinados vírus, como os vírus da família Hepatite, Influenza e RSV<sup>131</sup>. Baseado em outro modelo de carregamento de fármacos (nanopartículas poliméricas), um modelo de vacina foi desenvolvido para HIV-1 com agonistas TRL5, que aprimorou a imunização em estudo *in vivo*<sup>132</sup>.

### 2.3 Nanobiossensores para fins diagnósticos

Biossensores são elementos biológicos que reconhecem determinado organismo ou substância. A principal característica de um bom modelo de diagnóstico é a detecção de moléculas exclusivas da doença em seus estágios precoces e converter essa molécula em um sinal suficientemente forte diante dos sinais emitidos por outras moléculas que não são de interesse<sup>133</sup>.

A utilização de materiais nanoestruturados tem proporcionado aos métodos de diagnóstico já existentes maiores níveis de sensibilidade e especificidade. Adicionalmente, novos modelos de detecção estão sendo desenvolvidos, utilizando tal tecnologia. Nanopartículas poliméricas ou magnéticas podem ser utilizadas para carrear anticorpos em imunoenaios, assim como sensores de tamanhos nanométricos estão sendo desenvolvidos para aumentar os sinais de detecção<sup>134</sup>.

Desse modo, este tópico aborda alguns nanomateriais utilizados na detecção prévia dos vírus, indicando suas presenças em determinado organismo *in vitro* ou *in vivo*, e, ainda, a classificação quanto aos tipos de vírus.

#### 2.3.1 Sílica magnética modificada

Sílica magnética modificada já foi utilizada para reconhecer três vírus considerados letais: HIV (vírus causador da AIDS) e os vírus causadores de herpes: HVB e HCV, melhorando o prognóstico dessas morbidades. A partir do magnetismo do nanomaterial por eles nanoestruturados, foi possível purificar o ácido nucleico do vírus, mesmo em pequenas

quantidades, devido à sua alta sensibilidade. Posteriormente, marcou-se esse ácido nucleico com fluorescência e, por quimioluminescência, conseguiu-se detectar a presença desses vírus. Dessa maneira, apenas uma pequena quantidade de amostra é necessária para identificação da presença de vírus, mesmo em seu estágio inicial de contaminação, permitindo um diagnóstico mais rápido e eficiente<sup>135</sup>.

### 2.3.2 Nanopartícula de ouro

Nanopartículas de ouro estão sendo amplamente utilizadas como nanobiossensores para a detecção de vírus. A obtenção de nanopartículas de ouro associadas a anticorpos específicos de determinados vírus pode ser um grande avanço para diagnósticos clínicos. O nanometal foi estruturado com o anticorpo específico do vírus da dengue. Esse anticorpo se liga ao antígeno NS1, que é exclusivo desse vírus. Essa nanoestrutura emite sinais mecânicos e ópticos, capazes de sinalizar a presença do vírus em células de mosquito *A. albopictus*, e, ainda, a qual tipo ele pertence<sup>136</sup>.

Nanoestruturas de ouro associadas a um anticorpo, com a finalidade de detectar o antígeno p24 do HIV, também já foram evidenciadas. O diagnóstico da doença pôde ser obtido muito mais rápido que as formas convencionais de detecção<sup>137</sup>. Outros estudos com o vírus HIV estão sendo desenvolvidos com nanotecnologia e detecção por microscopia eletrônica, assim como antígenos combinados com espectrometria, para detecção desse vírus em estágios mais iniciais de infecção<sup>138</sup>.

De uma forma geral, esses nanobiossensores podem contribuir significativamente para o controle e a prevenção da propagação de viroses contagiosas, como é o caso do HIV, herpes vírus, entre outras.

## 2.4 Antivirais à base de nanotecnologia: testes clínicos e comercialização

Alguns materiais nanoestruturados já estão sendo comercializados ou em fase de testes clínicos. O InflexalV® é um exemplo de uma vacina que utiliza nanotecnologia para imunização. Com os lipossomos, é

possível mimetizar a estrutura do vírus da Influenza e produzir atividade imunogênica<sup>139</sup>. Adicionalmente, já se encontram em fase de testes clínicos os antirretrovirais nanoencapsulados NANOEfavirenz<sup>®</sup> e NANOLopinavir<sup>®140</sup>. Os medicamentos Epaxal<sup>®</sup> e Influvac<sup>®</sup> são vacinas lipossomais, utilizadas para imunização contra hepatite A e vírus *Influenza*, respectivamente.

Os medicamentos silenciadores de genes Fluquit<sup>™</sup> e Cervisil<sup>®</sup> são nanoformulações baseadas em polímeros da empresa Sinaomics, e estão em estágio de teste pré-clínico para tratamento do vírus H5N1 / H1N1 e HPV, respectivamente. Em fase de testes clínicos estão os medicamentos Doravirine<sup>®</sup>, uma formulação à base de nanopartículas para tratamento de HIV, e o ARB-001467 TKM-HBV, nanopartícula lipídica carreando três diferentes RNA de interferência, para ser utilizada no tratamento do vírus da hepatite B<sup>141</sup>.

## 2.5 Nanotecnologia e SARS-CoV-2

A redação deste capítulo de livro foi concluída antes do início da pandemia causada pelo SARS-CoV-2. Por isso, o texto não traz detalhes da utilização da nanotecnologia especificamente contra esse vírus, mas as abordagens aqui discutidas também se aplicam. De qualquer forma, os autores gostariam de destacar que inúmeras estratégias promissoras foram desenvolvidas durante o período da pandemia, e mais informações específicas podem ser encontradas nas referências indicadas<sup>142-153</sup>.

---

## 3. Conclusão

Apesar de serem extremamente simples, os vírus podem infectar praticamente qualquer organismo vivo, uma vez que são parasitas obrigatórios. De um modo geral, os vírus influenciam a vida de seus hospedeiros, podendo interferir em seu desenvolvimento, em sua qualidade de vida e até mesmo ocasionar o óbito. Economicamente, as viroses podem acarretar perdas importantes quando se abordam plantações

e rebanhos. Já quanto aos aspectos sociais, estão associados a pandemias, novas doenças e até mesmo viroses reemergentes, causando diversas mortes.

Como os vírus ficam ativos dentro das células, fármacos com ação específica são dificilmente encontrados, além do fato de estes serem altamente suscetíveis a mutações, apresentando resistência a muitos fármacos desenvolvidos. Por esse aspecto, tem-se investido cada vez mais em componentes farmacológicos capazes de inativar os vírus, ou até mesmo impedi-los de penetrar nas células hospedeiras; inibir seu desenvolvimento, atuando em seus vetores; em vacinas; e em biossensores para detectar a presença dos vírus, sendo a utilização de nanomateriais bastante promissora e amplamente estudada para esse fim.

Há diversos nanomateriais com atividade antiviral na literatura, sendo, em sua maioria, nanometais. A forma de ação dos nanomateriais, de um modo geral, está relacionada à inibição da ligação do vírus com sua célula hospedeira ou à transcrição do material genético. Estudos com nanomateriais antivirais apontam resultados promissores, com alguns ensaios pré-clínicos e clínicos iniciados.

Adicionalmente, a utilização de nanomateriais como nanobiossensores apresenta um grande potencial para a melhora de diagnósticos precoces e mais precisos de diversas doenças virais. Nesse mesmo aspecto, a nanovacina pode contribuir para a diminuição de gastos para sua produção, apresentando uma capacidade de imunização mais rápida e mais eficiente. Por último, a perspectiva da utilização de nanomateriais como antivectores pode ser potencialmente benéfica ao combate de viroses transmitidas por insetos ou, até mesmo, outros vetores, uma vez que estudos têm levantado a hipótese de que causem menos impactos ambientais e sejam mais eficientes, devido às baixas dosagens dos fármacos associados a nanomateriais e à alta efetividade contra o vetor.

---

## 4. Referências

1. STEPHENS, Paulo R. S. et al. Virologia. In: Molinaro, Etelcia; Caputo, Luzia; Amendoeira, Regina. (Org.). **Conceitos e métodos para a formação de profissionais em laboratórios de saúde**. 1 ed. Rio de Janeiro: Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio - EPS-JV, 2010. Cap. 2, p. 125-220.
2. CANN, Alan. **Principles of Molecular Virology**. 6. ed. Cambridge: Academic Press, 2015. 318 p.
3. CARTER, G. R.; WISE, D. J.; Flores, E. F. **A Concise Review of Veterinary Virology**. 1 ed. New York: International Veterinary Information Service, 2005.
4. LUCAS, William. Viral capsids and envelopes: Structure and function. **eLS**. Disponível em: < <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9780470015902.a0001091.pub2>> Acesso em: 25 ago. 2018.
5. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Doenças infecciosas e parasitárias**. Guia de bolso. 8 ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2010. 444 p.
6. LUNA, Expedito J. A. A emergência das doenças emergentes e as doenças infecciosas emergentes e reemergentes no Brasil. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v.5, n. 3, p.229-243, 2002.
7. WOOLHOUSE, Mark; GAUNT, Eleanor. Ecological origins of novel human pathogens. **Critical reviews in microbiology**, v. 33, n. 4, p. 231-242, 2007.
8. WOOLHOUSE, Mark et al. Human viruses: discovery and emergence. **Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences**, v. 367, n. 1604, p. 2864-2871, 2012.
9. KNIFE, D. M.; HOWLEY, P. M. **Fields virology**. 6. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2013. 2664 p.
10. SMIT, J. M. et al. Flavivirus cell entry and membrane fusion. **Viruses**, v. 3, n. 2, p.160-71, fev. 2011.



11. HILGARD, P.; STOCKERT, R. Heparan sulfate proteoglycans initiate dengue virus infection of hepatocytes. **Hepatology**, v. 32, n. 5, p.1069-77, nov. 2000.
12. GERMI, R. et al. Heparan sulfate-mediated binding of infectious dengue virus type 2 and yellow fever virus. **Virology**, v. 292, n. 1, p.162-8, jan. 2002.
13. RODENHUIS-ZYBERT, I. A. et al. Dengue virus life cycle: viral and host factors modulating infectivity. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 67, n. 16, p.2773-86, aug. 2010.
14. MUKHOPADHYAY, S. et al. A structural perspective of the flavivirus life cycle. **Nature Reviews Microbiology**, v. 3, n. 1, p.13-22, jan. 2005.
15. BHATT, S. et al. The global distribution and burden of dengue. **Nature**, v. 496, n. 7446, p.504-507, abr. 2013.
16. MUSTAFA, M. S. et al. Discovery of fifth serotype of dengue virus (DENV-5): A new public health dilemma in dengue control. **Medical Journal Armed Forces India**, v. 71, n. 1, p.67-70, jan. 2015.
17. World Health Organization. Hepatitis C. Disponível em: < <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>>. Acesso em: 25 ago. 2018.
18. GUZMAN, M. G. et al. Dengue: a continuing global threat. **Nature Reviews Microbiology**, v. 8, n. 12 Suppl, p.S7-16, dec. 2010.
19. SCREATON, G. et al. New insights into the immunopathology and control of dengue virus infection. **Nature Reviews Immunology**, v. 15, n. 12, p.745-59, dec. 2015.
20. DEJNIRATTISAI, W. et al. Dengue virus sero-cross-reactivity drives antibody-dependent enhancement of infection with zika virus. **Nature Immunology**, v. 17, n. 9, p.1102-8, sep. 2016.
21. WILDER-SMITH, A.; SCHWARTZ, E. Dengue in travelers. **The New England Journal of Medicine**, v. 353, n. 9, p.924-32, sep. 2005.

22. WEARING, H. J.; ROHANI, P. Ecological and immunological determinants of dengue epidemics. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 103, n. 31, p.11802-11807, aug. 2006.
  
23. PATTERSON, J. et al. Dengue, Zika and Chikungunya: Emerging Arboviruses in the New World. **The Western Journal of Emergency Medicine**, v. 17, n. 6, p.671-679, nov. 2016.
  
24. JOHNSTON, L. J. et al. Langerhans cells migrate to local lymph nodes following cutaneous infection with an arbovirus. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 114, n. 3, p.560-568, mar. 2000.
  
25. MAROVICH, M. et al. Human dendritic cells as targets of dengue virus infection. **Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings**, v. 6, n. 3, p.219-224, dec. 2001.
  
26. RIGAU-PEREZ, J. G. et al. The reappearance of dengue-3 and a subsequent dengue-4 and dengue-1 epidemic in Puerto Rico in 1998. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 67, n. 4, p.355-362, oct. 2002.
  
27. SAM, S. S. et al. Review of Dengue hemorrhagic fever fatal cases seen among adults: a retrospective study. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 7, n. 5, p.e2194, 2013.
  
28. DICK, G. W. et al. Zika virus. I. Isolations and serological specificity. **Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 46, n. 5, p.509-520, set. 1952.
  
29. MACNAMARA, F. N. Zika virus: a report on three cases of human infection during an epidemic of jaundice in Nigeria. **Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 48, n. 2, p.139-45, mar. 1954.
  
30. LANCIOTTI, R. S. et al. Genetic and serologic properties of Zika virus associated with an epidemic, Yap State, Micronesia, 2007. **Emerging Infectious Diseases**, v. 14, n. 8, p.1232-1239, aug. 2008.

31. DUFFY, M. R. et al. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. **The New England Journal of Medicine** v. 360, n. 24, p.2536-2543, jun. 2009.
32. PLOURDE, A. R.; BLOCH, E. M. A Literature Review of Zika Virus. **Emerging Infectious Diseases**, v. 22, n. 7, p.1185-1192, jul. 2016.
33. ZANLUCA, C. et al. First report of autochthonous transmission of Zika virus in Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 110, n. 4, p.569-572, jun. 2015.
34. MOREIRA, J. et al. Sexually acquired Zika virus: a systematic review. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 23, n. 5, p.296-305, may. 2017.
35. KUTSUNA, S. et al. Two cases of Zika fever imported from French Polynesia to Japan, December 2013 to January 2014 [corrected]. **Eurosurveillance**, v. 19, n. 4, jan. 2014.
36. BARZON, L. et al. Isolation of infectious Zika virus from saliva and prolonged viral RNA shedding in a traveller returning from the Dominican Republic to Italy, January 2016. **Eurosurveillance**, v. 21, n. 10, p.30159, 2016.
37. COLT, S. et al. Transmission of Zika virus through breast milk and other breastfeeding-related bodily-fluids: A systematic review. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 11, n. 4, p.e0005528, abr. 2017.
38. HAMEL, R. et al. Biology of Zika Virus Infection in Human Skin Cells. **Journal of Virology**, v. 89, n. 17, p.8880-96, sep. 2015.
39. LI, C. et al. Zika Virus Disrupts Neural Progenitor Development and Leads to Microcephaly in Mice. **Cell Stem Cell**, v. 19, n. 5, p.672, nov. 2016.
40. QUICKE, K. M. et al. Zika Virus Infects Human Placental Macrophages. **Cell Host Microbe**, v. 20, n. 1, p.83-90, jul. 2016.
41. TANG, H. et al. Zika Virus Infects Human Cortical Neural Progenitors and Attenuates Their Growth. **Cell Stem Cell**, v. 18, n. 5, p.587-590, may. 2016.

42. LESSLER, J. et al. Times to key events in Zika virus infection and implications for blood donation: a systematic review. **Bull World Health Organ**, v. 94, n. 11, p.841-849, nov. 2016.
43. LEAL, M. C. et al. Characteristics of Dysphagia in Infants with Microcephaly Caused by Congenital Zika Virus Infection, Brazil, 2015. **Emerging Infectious Diseases**, v. 23, n. 8, p.1253-1259, aug. 2017.
44. MITTAL, R. et al. A Possible Association Between Hearing Loss and Zika Virus Infections. **JAMA Otolaryngology – Head & Neck Surgery**, v. 144, n. 1, p.3-4, out. 2017.
45. OZKURT, Z.; TANRIVERDI, E. C. Global Alert: Zika Virus-an Emerging Arbovirus. **The Eurasian Journal of Medicine**, v. 49, n. 2, p.142-147, jun. 2017.
46. SOUSA, A. Q. et al. Postmortem Findings for 7 Neonates with Congenital Zika Virus Infection. **Emerging Infectious Diseases**, v. 23, n. 7, p.1164-1167, jul. 2017.
47. VASCONCELOS, P. F. Yellow fever in Brazil: thoughts and hypotheses on the emergence in previously free areas. **Revista de Saúde Pública**, v. 44, n. 6, p.1144-9, dez. 2010.
48. MONATH, T.P. Review of the risks and benefits of yellow fever vaccination including some new analyses. *Expert Review of Vaccines*, v.11, n. 4, p.427-448, abr.
49. MONATH, T. P. Yellow fever: Victor, Victoria? Conqueror, conquest? Epidemics and research in the last forty years and prospects for the future. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 45, n. 1, p.1-43, jul. 1991.
50. QUARESMA, J. A. et al. Revisiting the liver in human yellow fever: virus-induced apoptosis in hepatocytes associated with TGF-beta, TNF-alpha and NK cells activity. **Virology**, v. 345, n. 1, p.22-30, fev. 2006.
51. QUARESMA, J. A. et al. Immunity and immune response, pathology and pathologic changes: progress and challenges in the immunopathology of yellow fever. **Reviews in Medical Virology**, v. 23, n. 5, p.305-318, set. 2013.

52. MONATH, T. P. Yellow fever: an update. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 1, n. 1, p. 11-20, ago. 2001.
53. MONATH, T. P.; BARRETT, A. D. Pathogenesis and pathophysiology of yellow fever. **Advances in Virus Research**, v. 60, p. 343-395, 2003.
54. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Note, 2009. Disponível em: <ftp://ftp.cve.saude.sp.gov.br/doc\_tec/resp/oms\_nota12.pdf> Acesso em: 26 ago. 2018.
55. REHERMANN, B. Pathogenesis of chronic viral hepatitis: differential roles of T cells and NK cells. **Nature Medicine**, v. 19, n. 7, p.859-868, jul. 2013.
56. ESTEBAN, J. I. et al. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. **Journal of Hepatology**, v. 48, n. 1, p.148-162, jan. 2008.
57. TOHME, R. A.; HOLMBERG, S. D. Transmission of hepatitis C virus infection through tattooing and piercing: a critical review. **Clinical Infectious Diseases**, v. 54, n. 8, p.1167-1178, abr. 2012.
58. FIELDS, B. N. et al. **Fields virology**. 4. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
59. SUBUDHI, B. B. et al. Current Strategies for Inhibition of Chikungunya Infection. **Viruses**, v. 10, n. 5, mai. 2018.
60. VEGA-RUA, A. et al. High level of vector competence of *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* from ten American countries as a crucial factor in the spread of Chikungunya virus. **Journal of Virology**, v. 88, n. 11, p.6294-6306, jun. 2014.
61. DONALISIO, M. R. et al. Arboviruses emerging in Brazil: challenges for clinic and implications for public health. **Revista de Saude Publica**, v. 51, p.30, abr. 2017.
62. STAPLES, J. E. et al. Chikungunya fever: an epidemiological review of a re-emerging infectious disease. **Clinical Infectious Diseases**, v. 49, n. 6, p.942-948, set. 2009.

63. MEJIA, C. R.; LOPEZ-VELEZ, R. Tropical arthritogenic alphaviruses. **Reumatol. Clin.**, v. 14, n. 2, p.97-105, mar. 2018.
  
64. SISSOKO, D. et al. Post-epidemic Chikungunya disease on Reunion Island: course of rheumatic manifestations and associated factors over a 15-month period. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 3, n. 3, p.e389, 2009.
  
65. NYAMWEYA, S. et al. Comparing HIV-1 and HIV-2 infection: Lessons for viral immunopathogenesis. **Reviews in Medical Virology**, v. 23, n. 4, p.221-240, jul. 2013.
  
66. BARRE-SINOUSSE, F. et al. Past, present and future: 30 years of HIV research. **Nature Reviews Microbiology** v. 11, n. 12, p.877-883, dez. 2013.
  
67. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Act against AIDS. Disponível em: < <https://www.cdc.gov/actagainstaids/index.html>> Acesso em: 25 ago. 2018.
  
68. AVERT. Global information and education on HIV and AIDS. Disponível em: < <https://www.avert.org/>> Acesso em: 25 ago. 2018.
  
69. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. HIV-Risk Reduction Tool. Disponível em: < <https://wwwn.cdc.gov/hivrisk/>> Acesso em: 25 ago. 2018.
  
70. BOUVIER, N. M.; PALESE, P. The biology of influenza viruses. **Vaccine**, v. 26 Suppl 4, p.D49-53, set. 2008.
  
71. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION CDC), C. F. D. C. A. P. Flu Symptoms & Complications. Disponível em: [https://www.cdc.gov/flu/symptoms/symptoms.htm?CDC\\_AA\\_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fflu%2Fconsumer%2Fsymptoms.htm](https://www.cdc.gov/flu/symptoms/symptoms.htm?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fflu%2Fconsumer%2Fsymptoms.htm)> Acesso em: 25 ago. 2018.
  
72. ZAICHICK, Sofia V. et al. The herpesvirus VP1/2 protein is an effector of dynein-mediated capsid transport and neuroinvasion. **Cell host & microbe**, v. 13, n. 2, p.193-203, 2013.

73. NEWCOMB, William W. et al. Assembly of the herpes simplex virus capsid: characterization of intermediates observed during cell-free capsid formation. **Journal of Molecular Biology**, v. 263, n. 3, p.432-446, 1996.
74. METTENLEITER, Thomas C.; MINSON, Tony. Egress of alphaherpesviruses. **Journal of Virology**, v. 80, n. 3, p.1610-1612, 2006.
75. BRADLEY, H. et al. Seroprevalence of herpes simplex virus types 1 and 2--United States, 1999-2010. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 209, n. 3, p.325-333, fev. 2014.
76. WHITLEY, R. J. et al. Changing presentation of herpes simplex virus infection in neonates. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 158, n. 1, p.109-16, jul. 1988.
77. SMITH, J. S. et al. Prevalence and risk factors for herpes simplex virus type 2 infection among middle-age women in Brazil and the Philippines. **Sexually Transmitted Diseases**, v. 28, n. 4, p.187-194, abr. 2001.
78. VARELA, J. A. et al. Herpes simplex virus type 2 seroepidemiology in Spain: prevalence and seroconversion rate among sexually transmitted disease clinic attendees. **Sexually Transmitted Diseases**, v. 28, n. 1, p.47-50, jan. 2001.
79. MALKIN, J. E. et al. Seroprevalence of HSV-1 and HSV-2 infection in the general French population. **Sexually Transmitted Diseases**, v. 78, n. 3, p.201-203, jun. 2002.
80. WEISS, H. A. et al. The epidemiology of HSV-2 infection and its association with HIV infection in four urban African populations. **AIDS**, v. 15 Suppl 4, p.S97-108, ago. 2001.
81. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Herpes simplex virus. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/herpes-simplex-virus>> Acesso em: 25 ago. 2018.
82. WOO, Patrick CY et al. Coronavirus diversity, phylogeny and inter-species jumping. **Experimental Biology and Medicine**, v. 234, n. 10, p. 1117-1127, 2009.

83. ZHU, Hengbo; WEI, Li; NIU, Ping. The novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. **Global health research and policy**, v. 5, n. 1, p. 1-3, 2020.
84. ZHU, Na et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. **New England Journal of Medicine**, v. 382, p. 727, 2020.
85. V'KOVSKI, Philip et al. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. **Nature Reviews Microbiology**, 2020.
86. CHEN, Guang et al. Clinical and immunologic features in severe and moderate forms of Coronavirus Disease 2019. **J Clin Invest**, v. 130, p. 2620-2629, 2020.
87. QIU, Haiyan et al. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 20, p. 689-696, 2020.
88. TIAN, Sijia et al. Characteristics of COVID-19 infection in Beijing. **Journal of Infection**, v. 80, p. 401-406, 2020.
89. CHINA. National Health Commission of the People's Republic of China. New coronavirus pneumonia prevention and control program. Disponível em: <<http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml>> Acesso em: 4 abr. 2020.
90. ISIRV (International Society for Influenza and other Respiratory Virus Diseases). Disponível em: < <https://www.isirv.org>> Acesso em: 25 ago. 2018.
91. EVERTS, Maaïke et al. Accelerating drug development: antiviral therapies for emerging viruses as a model. **Annual Review of Pharmacology and Toxicology**, v. 57, p.155-169, jan. 2017.
92. DE CLERCQ, Erik. The discovery of antiviral agents: ten different compounds, ten different stories. **Medicinal Research Reviews**, v. 28, n. 6, p.929-953, nov. 2008.



93. GRIFFITHS, Paul D. A perspective on antiviral resistance. **Journal of Clinical Virology**, v. 46, n. 1, p.3-8, set. 2009.
94. BARAM-PINTO, Dana et al. Inhibition of herpes simplex virus type 1 infection by silver nanoparticles capped with mercaptoethane sulfonate. **Bioconjugate Chemistry**, v. 20, n. 8, p.1497-1502, ago. 2009.
95. TAMILSELVAN, Selvaraj; ASHOKKUMAR, Thirunavukkarasu; GOVINDARAJU, Kasivelu. Microscopy based studies on the interaction of bio-based silver nanoparticles with Bombyx mori Nuclear Polyhedrosis virus. **Journal of Virological Methods**, v. 242, p.58-66, 2017.
96. LIBERMAN, Alexander et al. Synthesis and surface functionalization of silica nanoparticles for nanomedicine. **Surface Science Reports**, v. 69, n. 2, p.132-158, set. 2014.
97. DE SOUZA E SILVA, Juliana Martins et al. Viral Inhibition Mechanism Mediated by Surface-Modified Silica Nanoparticles. **ACS Applied Materials & Interfaces**, v. 8, n. 26, p.16564-16572, jul. 2016.
98. AJAYAN, Pulickel M.; TOUR, James M. Materials science: nanotube composites. **Nature**, v. 447, n. 7148, p.1066, jun. 2007.
99. XAVIER, Janet R. et al. Advanced nanomaterials: promises for improved dental tissue regeneration. In: KISHEN, Anil. **Nanotechnology in Endodontics**. 1 ed. Cham: Springer, 2015. Cap. 1, p.5-22.
100. BANERJEE, Indrani et al. Light-activated nanotube-porphyrin conjugates as effective antiviral agents. **Nanotechnology**, v. 23, n. 10, p.105101, mar. 2012.
101. MACWAN, D. P.; DAVE, Pragnesh N.; CHATURVEDI, Shalini. A review on nano-TiO<sub>2</sub> sol-gel type syntheses and its applications. **Journal of Materials Science**, v. 46, n. 11, p.3669-3686, 2011.
102. CUI, Haixin et al. Photocatalytic Inactivation Efficiency of Anatase Nano-TiO<sub>2</sub> Sol on the H9N2 Avian Influenza Virus. **Photochemistry and photobiology**, v. 86, n. 5, p.1135-1139, out. 2010.

- 103.SCHAFFAZICK, Scheila Rezende et al. Caracterização e estabilidade físico-química de sistemas poliméricos nanoparticulados para administração de fármacos. **Química Nova**, v. 26, n. 5, p.726-737, 2003.
- 104.JAIN, Kewal K. Nanomedicine: application of nanobiotechnology in medical practice. **Medical principles and practice**, v. 17, n. 2, p.89-101, 2008.
- 105.DIWAN, Anil R. Nanoviricides: Novel Antiviral Nanomedicines Innovation, Regulation, and Investments. Disponível em: <<https://www.internano.org/nmsummit/sites/internano.org.nmsummit/files/Diwan-0926p.pdf>> Acesso em: 25 ago. 2018.
- 106.NANOVIRICIDES INC. Disponível em: <<http://www.nanoviricides.com/>>. Acesso em: 25 ago. 2018.
- 107.SHARMA, Navneet et al. Preparation and optimization of nanoemulsions for targeting drug delivery. **International Journal of Drug Development and Research**, v. 5, n. 4, p.37-48, 2013.
- 108.SAJJADI, S.; ZERFA, M.; BROOKS, B. W. Phase inversion in p-xylene/water emulsions with the non-ionic surfactant pair sorbitan monolaurate/polyoxyethylene sorbitan monolaurate (Span 20/Tween 20). **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 218, n. 1-3, p.241-254, 2003.
- 109.BERCIANO-GUERRERO, M. A. et al. Nanoparticles in melanoma. **Current Medicinal Chemistry**, v. 21, n. 32, p.3701-3716, 2014.
- 110.MOHANRAJ, V. J.; CHEN, Y. Nanoparticles- a review. **Tropical Journal of Pharmaceutical Research**, v. 5, n. 1, p.561-573, 2006.
- 111.WILCZEWSKA, Agnieszka Z. et al. Nanoparticles as drug delivery systems. **Pharmacological Reports**, v. 64, n. 5, p.1020-1037, 2012.
- 112.LI, Jun et al. Recent advances in targeted nanoparticles drug delivery to melanoma. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine**, v. 11, n. 3, p.769-794, abr. 2015.

113. TOSTESON, M. T. et al. Melittin lysis of red cells. **The Journal of Membrane Biology**, v. 87, n. 1, p.35-44, 1985.
114. DEMPSEY, Christopher E. The actions of melittin on membranes. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Biomembranes**, v. 1031, n. 2, p.143-161, 1990.
115. PICOLI, Tony et al. Antiviral and virucidal potential of melittin and apamin against bovine herpesvirus type 1 and bovine viral diarrhoea virus. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 38, n. 4, p.595-604, 2018.
116. SILVA, Tânia et al. Unravelling a Mechanism of Action for a Cecropin A-Melittin Hybrid Antimicrobial Peptide: The Induced Formation of Multilamellar Lipid Stacks. **Langmuir**, v. 34, n. 5, p.2158-2170, fev. 2018.
117. HOOD, Joshua L. et al. Cytolytic nanoparticles attenuate HIV-1 infectivity. **Antiviral Therapy**, v. 18, n. 1, p.95-103, 2013.
118. HAMOUDA, Tarek et al. A novel surfactant nanoemulsion with a unique non-irritant topical antimicrobial activity against bacteria, enveloped viruses and fungi. **Microbiological Research**, v. 156, n. 1, p.1-7, 2001.
119. PRABHAKAR, Kandadi et al. Tween 80 containing lipid nanoemulsions for delivery of indinavir to brain. **Acta Pharmaceutica Sinica B**, v. 3, n. 5, p.345-353, 2013.
120. TEIXEIRA, Maria da Glória; BARRETO, Maurício Lima; GUERRA, Zouraide. Epidemiologia e medidas de prevenção da dengue. **Informe epidemiológico do SUS**, v. 8, n. 4, p.5-33, 1999.
121. FINKEL, Adam M. et al. A “solution-focused” comparative risk assessment of conventional and synthetic biology approaches to control mosquitoes carrying the dengue fever virus. **Environment Systems and Decisions**, v. 38, n. 2, p.177-197, 2018.
122. KALIMUTHU, Kandasamy et al. Control of dengue and Zika virus vector *Aedes aegypti* using the predatory copepod *Megacyclops formosanus*: synergy with *Hedychium coronarium*-synthesized silver nanoparticles and related histological changes in targeted

- mosquitos. **Process Safety and Environmental Protection**, v. 109, p.82-96, 2017.
- 123.GHOSH, Vijayalakshmi; MUKHERJEE, Amitava; CHANDRASEKARAN, N. Formulation and characterization of plant essential oil based nanoemulsion: evaluation of its larvicidal activity against *Aedes aegypti*. **Asian Journal of Chemistry**, v. 25, n. Supplementary Issue, p.S321, 2013.
- 124.DURÁN, Nelson et al. Nanobiotechnology Solutions against *Aedes aegypti*. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 27, n. 7, p.1139-1149, 2016.
- 125.OSANLOO, Mahmoud et al. Nanoemulsion of Dill essential oil as a green and potent larvicide against *Anopheles stephensi*. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 25, n. 7, p.6466-6473, mar. 2018.
- 126.BALLALAI, Isabela & BRAVO, Flávia. Imunização. Tudo o que você precisa saber. Sociedade Brasileira de imunizações (SBIm). Disponível em: < <https://sbim.org.br/images/books/imunizacao-tudo-o-que-voce-sempre-quis-saber.pdf>> Acesso em: 25 ago. 2018.
- 127.SULCZEWSKI, Fernando B. et al. Nanoparticle vaccines against viral infections. **Archives of Virology**, v. 163, n. 9, p. 2313-2325, set. 2018.
- 128.CHATTOPADHYAY, Saborni et al. Nanoparticle vaccines adopting virus-like features for enhanced immune potentiation. **Nanotheranostics**, v. 1, n. 3, p.244-260, jun. 2017.
- 129.EHRLICH, Hartmut J. et al. A clinical trial of a whole-virus H5N1 vaccine derived from cell culture. **New England Journal of Medicine**, v. 358, n. 24, p.2573-2584, 2008.
- 130.TORRECILLA, Josune et al. Lipid nanoparticles as carriers for RNAi against viral infections: current status and future perspectives. **BioMed Research International**, v. 2014, Article ID 161794, 17 pages, 2014.

131. DE SERRANO, Luis O.; BURKHART, David J. Liposomal vaccine formulations as prophylactic agents: design considerations for modern vaccines. **Journal of Nanobiotechnology**, v. 15, n. 1, p. 83, ago. 2017.
132. ROSTAMI, Hajar et al. Co-utilization of a TLR5 agonist and nano-formulation of HIV-1 vaccine candidate leads to increased vaccine immunogenicity and decreased immunogenic dose: a preliminary study. **Immunology Letters**, v. 187, n. 1, p.19-26, nov. 2017.
133. OCHMANN, Sarah E. et al. Optical Nanoantenna for Single Molecule-Based Detection of Zika Virus Nucleic Acids without Molecular Multiplication. **Analytical Chemistry**, v. 89, n. 23, p.13000-13007, dez. 2017.
134. TAEBI, Saeed; KEYHANFAR, Mehrnaz; NOORBAKHS, Abdollah. A novel method for sensitive, low-cost and portable detection of hepatitis B surface antigen using a personal glucose meter. **Journal of Immunological Methods**, v. 458, p.26-32, jul. 2018.
135. ALI, Zeeshan et al. Simultaneous detection of multiple viruses based on chemiluminescence and magnetic separation. **Biomaterials Science**, v. 5, n. 1, p.57-66, dez. 2017.
136. CARTER, James R. et al. A novel dengue virus detection method that couples DNase and gold nanoparticle approaches. **Virology Journal**, v. 10, n. 1, p.201, jun. 2013.
137. TEEPARUKSAPUN, Kosin et al. Ultrasensitive detection of HIV-1 p24 antigen using nanofunctionalized surfaces in a capacitive immunosensor. **Analytical Chemistry**, v. 82, n. 20, p.8406-8411, 2010.
138. LEE, Jin-Ho; OH, Byung-Keun; CHOI, Jeong-Woo. Development of a HIV-1 virus detection system based on nanotechnology. **Sensors**, v. 15, n. 5, p.9915-9927, 2015.
139. WEISSIG, Volkmar; PETTINGER, Tracy K.; MURDOCK, Nicole. Nanopharmaceuticals (part 1): products on the market. **International Journal of Nanomedicine**, v. 9, p.4357, 2014.

140. VENTOLA, C. Lee. Progress in nanomedicine: approved and investigational nanodrugs. **Pharmacy and Therapeutics**, v. 42, n. 12, p.742, 2017.
141. SINGH, Lavanya et al. The role of nanotechnology in the treatment of viral infections. **Therapeutic Advances in Infectious Disease**, v. 4, n. 4, p.105-131, 2017.
142. LUZ, Glécia Virgolino da Silva; JOANITTI, Graziella Anselmo; PINHEIRO, Wagner Moreira. Uso da nanotecnologia em ações contra a pandemia do COVID-19. In: DUARTE, Aldira Guimarães; AVILA, Carlos F. Domínguez. A COVID-19 NO BRASIL: ciência, inovação tecnológica e políticas públicas. Curitiba: Crv, 396 p, 2020.
143. CHAN, Warren CW. Nano Research for COVID-19. **ACS nano**, v. 14, p. 3719-3720, 2020.
144. CHEN, Lu; LIANG, Jiangong. An overview of functional nanoparticles as novel emerging antiviral therapeutic agents. **Materials Science and Engineering: C**, v. 112, p. 110924, 2020.
145. NIKAEEN, Ghazal; ABBASZADEH, Sepideh; YOUSEFINEJAD, Saeed. Application of nanomaterials in treatment, anti-infection and detection of coronaviruses. **Nanomedicine**, v.15, p. 1501-1512, 2020.
146. SPORTELLI, Maria Chiara et al. Can Nanotechnology and Materials Science Help the Fight against SARS-CoV-2. **Nanomaterials**, v. 10, n. 4, p. 802, 2020.
147. RUIZ-HITZKY, Eduardo et al. Nanotechnology responses to COVID-19. **Advanced healthcare materials**, v. 9, n. 19, p. e2000979, 2020.
148. CAMPOS, Estefânia VR et al. How can nanotechnology help to combat COVID-19? Opportunities and urgent need. **Journal of Nanobiotechnology**, v. 18, n. 1, p. 125, 2020.

149. BHAVANA, Valamla et al. COVID-19: Pathophysiology, treatment options, nanotechnology approaches, and research agenda to combating the SARS-CoV2 pandemic. **Life Sciences**, v. 261, p. 118336, 2020.
150. JONES, Georgia Wilson et al. No small matter: a perspective on nanotechnology-enabled solutions to fight COVID-19. **Nanomedicine**, v. 15, n. 24, p. 2411-2427, 2020.
151. PALESTINO, Gabriela et al. Can nanotechnology help in the fight against COVID-19?. **Expert review of anti-infective therapy**, v. 18, n. 9, p. 849-864, 2020.
152. WEISS, Carsten et al. Toward Nanotechnology-Enabled Approaches against the COVID-19 Pandemic. **ACS Nano**, v. 14, p. 6382-6406, 2020.

---

## SOBRE OS ORGANIZADORES



### **Graziella Anselmo Joanitti**

Bióloga pela UnB, mestre e doutora em Biologia Animal, com ênfase em biologia celular e nanotecnologia, pela UnB; doutorado sanduíche (Northeastern University (EUA)); Profa. Assistente na UnB; credenciada no PPG em Nanociência e Nanobiotecnologia e no PPG em Ciências e Tecnologias em Saúde da UnB. É uma das pesquisadoras integrantes do INCT em Nanobiotecnologia. Atua na área de desenvolvimento de nanoestruturas baseadas em compostos naturais para aplicações biomédicas e nutracêuticas.



### **Paulo César de Morais**

Especialista em nanomateriais; Professor Titular (UnB); Professor Emérito (UnB); Professor Visitante (HUST e AHU – China); Professor (UCB); Pesquisador CNPq-1A; Membro Sênior IEEE; Parecerista (40+); Membro de corpo editorial (7); 450+ trabalhos no WoS; 130+ palestras (20+ países); Orientador de 70+ estudantes; Coordenador de projetos nacionais (10+ instituições) e internacionais (15+ países). Bacharel em Química e Física (UnB); Mestre em Física (UnB); Doutor em Física (UFMG); Pós-doutorado (Bellcore – USA).



### **Ricardo Bentes de Azevedo**

Biomédico pela UFPA, mestre e doutor em Biologia Celular e Tecidual pela USP-SP; pós-doutor pelo NIH (EUA). Prof. titular livre em Nanobiotecnologia pelo IB-UnB; Prof. Honorário pela Universidade de Jinan (China); bolsista de produtividade 1A do CNPq e Coordenador do INCT em Nanobiotecnologia. Possui mais de 200 artigos publicados em diferentes periódicos científicos, incluindo Nature, Biomaterials, Nanoscale, entre outros. Atua na área de Nanotecnologia aplicada a saúde humana e animal.



# NANOTECNOLOGIA: CONSIDERAÇÕES EM MATERIAIS, SAÚDE E MEIO AMBIENTE

Qualquer leitor, com o mínimo de interesse em Tecnologia, não pode ficar alheio à Nanociência e Nanotecnologia (N&N), que representam importantes fronteiras do conhecimento científico e tecnológico. O traço da N&N é a transversalidade de sua atuação e o impacto que protagoniza nos dias de hoje, em franco crescimento. Este livro foi concebido e produzido para fornecer ao leitor informações básicas e aplicadas sobre a N&N. O livro destaca duas vertentes importantes da N&N: síntese e caracterização de nanomateriais e aplicações em saúde e meio ambiente. O texto não pretende cobrir todo o universo da N&N, porém inclui tópicos relevantes, organizados dos fundamentos para as aplicações, oferecendo ao leitor um marco introdutório, que por iniciativas individuais poderá se aprofundar em diferentes direções da N&N. O texto reflete parte da experiência acumulada pela rede de N&N, organizada a partir do trabalho conjunto de diferentes laboratórios e unidades acadêmicas pertencentes à Universidade de Brasília (UnB), com foco no ensino de pós-graduação, pesquisa, desenvolvimento e inovação. Esta rede foi organizada a partir do final da década de 1990, e nos anos subsequentes estendeu-se muito além da UnB, envolvendo cerca de duas dezenas de instituições parceiras no país e no exterior, coletando o saldo de quase um milhar de patentes e artigos publicados em revistas científicas indexadas e cerca de cinco centenas de orientações de alunos de pós-graduação.