

(Imagem: Mateus Borba Cardoso, CNPEM)

Partículas de prata e sílica recobertas com ampicilina tornam-se seguras para células humanas e mortais para microrganismos resistentes

A nanotecnologia na saúde

A nanotecnologia e os nanomateriais são elementos centrais para a inovação e solução de problemas na área da saúde.

* Rafael Furlan de Oliveira

** Diego Stéfani Teodoro Martinez

*** Adalberto Fazzio

Resumo

Novos dispositivos de diagnóstico, terapias de precisão e materiais avançados são avanços recentes da nanotecnologia à disposição da medicina e do cuidado com a saúde humana. Neste artigo, apresentamos algumas aplicações e perspectivas da nanotecnologia no desenvolvimento de dispositivos de diagnóstico portáteis e vestíveis, materiais funcionais para máscaras de proteção e remediação de águas contaminadas, bem como a produção de medicamentos e vacinas a partir de nanopartículas funcionalizadas. Com o auxílio da ciência intensiva de dados, as ferramentas de controle e manipulação da matéria na nanoescala são fortemente potencializadas, acelerando a descoberta de novos materiais e tecnologias inovadoras para saúde, na direção da sustentabilidade e do bem-estar social.

Palavras-chave: Nanomateriais; Sensores; Nanofármacos; Nanoinformática.

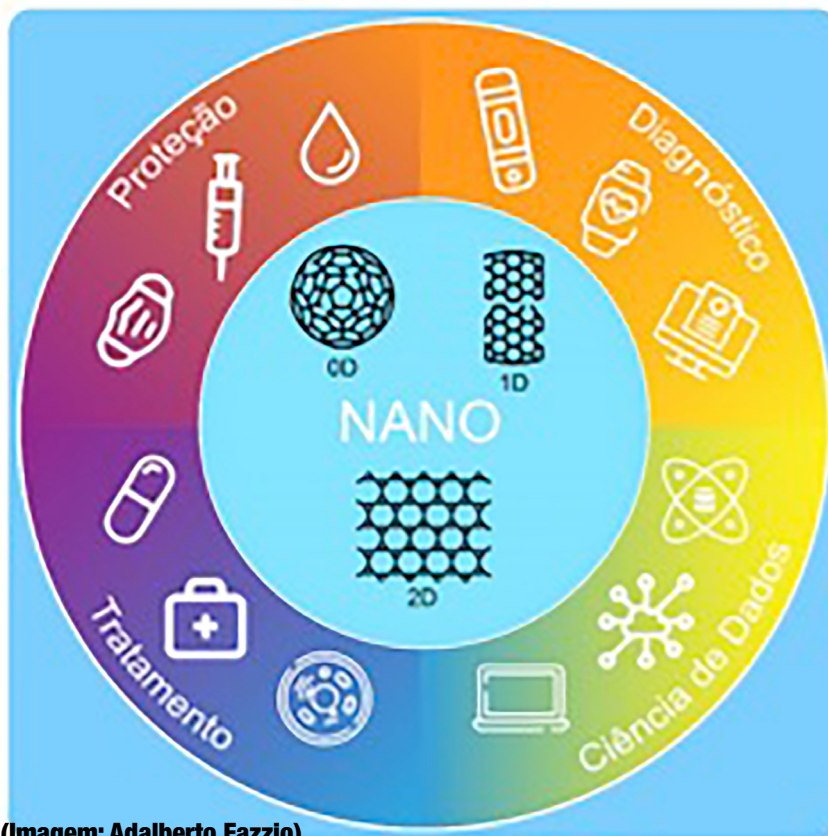
Introdução

Quase vinte anos se passaram desde a implementação no país das primeiras iniciativas de financiamento e políticas públicas voltadas para a nanotecnologia [1,2]. Seguindo uma tendência mundial, o Brasil investiu, embora mais timidamente que os países desenvolvidos, no potencial transformador da nanotecnologia como fator estratégico para o desenvolvimento da indústria e aumento de sua competitividade. O resultado foi o estabelecimento dos alicerces da nanotecnologia no país, sobretudo na forma de grupos de pesquisa em universidades e centros de pesquisa, de redes de cooperação (por exemplo, Institutos Nacionais), no Sistema Nacional de Laboratórios em Nanotecnologias (SisNANO) - um sistema de laboratórios estratégicos e associados abertos e de caráter multiusuário - e o surgimento de pequenas empresas de base tecnológica [2,3]. Atualmente, novos desafios estão postos para a nanotecnologia, vista como uma das principais ferramentas indutoras do desenvolvimento sustentável. Energia acessível e limpa, água potável e saneamento, proteção ambiental, e sobretudo a melhoria da saúde e do bem-estar social são algumas questões de onde se espera grande centralidade da nanotecnologia na elaboração de soluções [4,5].

O progresso da humanidade é marcado pela capacidade de

manipular, transformar e dar função aos materiais. A compreensão, controle e utilização da matéria na escala atômica e molecular, i.e., em dimensões entre 1-100nm, é chamada de nanotecnologia [2,3]. Devido a essa relação com a matéria na sua forma mais fundamental, a nanotecnologia é capaz de oferecer soluções disruptivas aos problemas da sociedade, e não apenas melhorias incrementais a tecnologias existentes [4]. A nanotecnologia se relaciona com múltiplas áreas do conhecimento, como física, química, biologia, computação e humanidades no que se refere a seus aspectos regulatórios e de impactos éticos, sociais e econômicos.

Essas características são consideradas essenciais para a promoção da inovação e geração de novos produtos [2]. Novas tecnologias para diagnóstico, métodos de proteção e de tratamentos como medicamentos e vacinas são algumas das aplicações da nanotecnologia para a melhoria da saúde. Quando combinadas com a ciência intensiva de dados (por exemplo, para a predição de desempenho de um novo nanomaterial), as ferramentas da nanotecnologia são significativamente potencializadas, permitindo acelerar o desenvolvimento tecnológico, reduzir custos e tempo de produção e impactos econômicos e ambientais (Figura 1).



(Imagem: Adalberto Fazzio)

Figura 1. Nanotecnologia a favor da saúde (diagnóstico, proteção e tratamento) e ciência intensiva de dados para acelerar novas descobertas e inovações.

Nanotecnologia para novos dispositivos de diagnóstico

Estima-se que 70% das decisões médicas se baseiam em resultados de exames laboratoriais, cujas despesas chegam até 25% dos custos com diagnósticos no país [6]. Além disso, todo o processo, desde a requisição de um exame, deslocamento do paciente para sua realização, e nova consulta para a tomada de decisão pelo médico solicitante, é laborioso e demorado. A nanotecnologia é uma forte aliada no desenvolvimento de ferramentas de diagnóstico complementares aos tradicionais exames laboratoriais, como dispositivos portáteis (*point of care*) e vestíveis (Figura 2). Estes dispositivos permitem descentralizar, simplificar e acelerar a testagem de pacientes, especialmente o processo de triagem de doenças ou automonitoramento da condição de saúde do indivíduo (por exemplo, controle do índice glicêmico). Novos dispositivos de diagnóstico é um mercado

que movimenta atualmente bilhões de dólares ao ano [7], cuja finalidade é disponibilizar à população e profissionais da saúde novas ferramentas para a prevenção de doenças e seu agravamento, encurtando tempo, distâncias, e os custos de toda cadeia do processo de diagnóstico.

A importância de novas tecnologias de diagnóstico ficou evidente durante a emergência sanitária da COVID-19, pela necessidade de dispositivos portáteis e baratos para a identificação de casos suspeitos da doença e rápida tomada de decisões, como o isolamento social. Além dos dispositivos portáteis, uma tecnologia emergente são os sensores e biossensores vestíveis, que podem ser incorporados diretamente sobre a pele (ou integrados à roupa, acessórios), capazes de enviar e receber dados pela internet para o monitoramento da saúde em tempo real [8,9].

Dispositivos de diagnóstico portáteis e vestíveis devem possuir características como fácil operação por usuários não treinados, rápida e seletiva de detecção da espécie de

interesse (vírus, biomarcadores, etc.), precisão e confiabilidade, baixo custo e miniaturização. No caso dos vestíveis, somam-se ainda características como biocompatibilidade, baixo consumo de energia, e conectividade. É justamente na perseguição a essas características que a nanotecnologia tem viabilizado o desenvolvimento científico-tecnológico, por meio do fornecimento de novos materiais funcionais (nanopartículas, nanofios, nanotubos, materiais 2D, etc.) e técnicas de manipulação da matéria na nanoescala. Por exemplo, bioreceptores - biomoléculas como enzimas e anticorpos capazes de reconhecer um biomarcador de uma dada doença - são entidades de dimensão nanométrica fundamentais para conferir seletividade aos dispositivos [10]. No Brasil, muitos esforços têm sido empregados no desenvolvimento de dispositivos para o diagnóstico de doenças negligenciadas, como a dengue [11,12], Zika [13], leishmaniose [14] e doença de Chagas [15], além de biossensores para a identificação precoce do câncer [16,17], e dispositivos para a detecção da COVID-19 [18-20] empregando nanomateriais funcionais.

Nanotecnologia para proteção da saúde

Máscaras e tecidos especiais contendo diferentes tipos de nanomateriais vem sendo desenvolvidos para a proteção da saúde.



(Imagem: Adalberto Fazzio)



Figura 2. Dispositivos de diagnóstico portáteis e vestíveis.

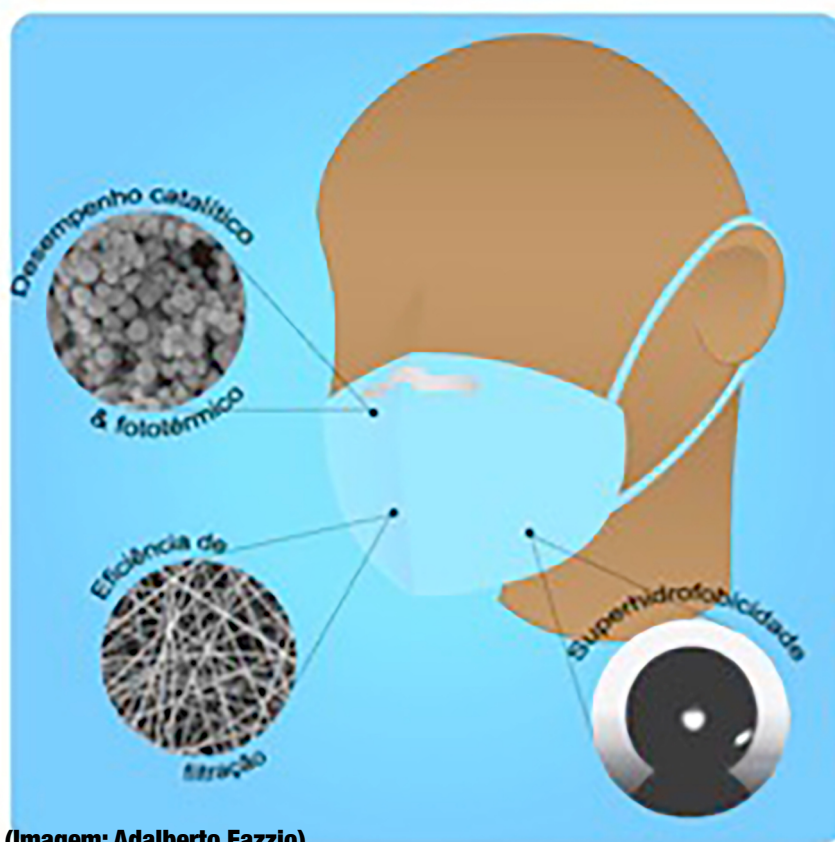
A pandemia de COVID-19 demandou novos tipos de máscaras de proteção visando reduzir a propagação do vírus. Nanopartículas de prata e cobre, grafeno, nanodiamantes e nano-TiO₂ podem adicionar funções especiais aos tecidos de máscaras como propriedades fotocatalítica, fototérmica, antimicrobiana, e super-hidrofobicidade, melhorando a eficiência de filtração de partículas dispersas no ar (aerossóis) [21] e a proteção ao indivíduo (Figura 3) [22].

Uma questão importante é o destino das máscaras de proteção e tecidos especiais contendo nanotecnologia. Seu descarte como lixo comum provavelmente irá gerar

“nano-resíduos” (a exemplo dos microplásticos) que podem produzir consequências ambientais preocupantes, pois a alta relação superfície/volume de nanomateriais induz um aumento dramático na sua reatividade e toxicidade, com implicações danosas sobre saúde humana e ao meio ambiente. Portanto, é fundamental desenvolver estudos integrados de ciclo de vida dos produtos da nanotecnologia e seus aspectos de segurança desde a fabricação até uso e descarte, um conceito denominado de *safe-by-design*, capaz de mitigar ou prevenir potenciais efeitos ecotoxicológicos de maneira proativa e responsável [23].

Igualmente importante à proteção da saúde e com consequências ambientais é a qualidade da água. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), uma em cada três pessoas não tem acesso à água de qualidade, ocasionando inúmeras doenças e diminuição da longevidade. A vantagem dos nanomateriais para remediação de águas são sua elevada área superficial e versatilidade química para a adsorção e degradação de poluentes como corantes, agroquímicos, metais pesados, microrganismos, entre outros. Para isso, nanoargilas, nanopartículas magnéticas e nanomateriais de carbono, como nanotubos, grafeno e carvões ativos nanoestruturados, têm se mostrado poderosos candidatos na descontaminação de águas [24]. Sistemas híbridos orgânico-inorgânicos têm sido desenvolvidos para aumentar a seletividade e capacidade de adsorção de poluentes e microrganismos. Por exemplo, a modificação de carvões ativos com nanopartículas de prata e magnéticas é uma estratégia promissora para a simultânea filtração e inativação de bactérias. Nanomateriais com propriedades fotocatalíticas (ex.: TiO₂, ZnO, Ag) podem ser usados para degradar poluentes orgânicos empregando radiação solar ou UV artificial para a purificação de águas via fotocatalise.

A utilização de recursos naturais abundantes no país é estratégica para uma nanotecnologia sustentável e competitiva no cenário mundial, como o grafite mineral, biomassa e resíduos agroindustriais.



(Imagem: Adalberto Fazzio)

Figura 3. Máscaras de proteção facial contendo nanomateriais para melhoria na eficiência de filtração associado com novas propriedades catalíticas, fototérmicas e superhidrofobicidade (efeitos antimicrobiano e autolimpante).

Nesse contexto, é possível vislumbrar um cenário onde novos nanomateriais funcionais derivados das principais atividades econômicas do país (ex.: agropecuária e mineração) podem ser racionalmente aproveitados, considerando aspectos de economia circular, remediação ambiental e mitigação da ecotoxicidade, para aplicações que visem a melhoria qualidade de vida e preservação da saúde, em harmonia com a proteção ambiental [25,26].

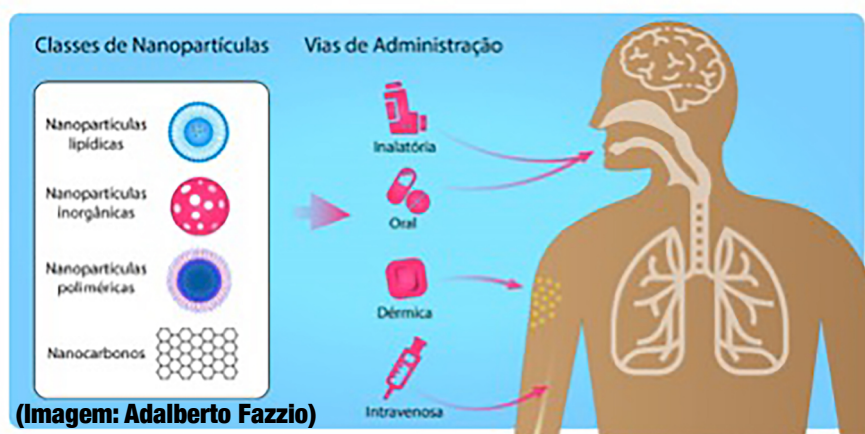
Nanotecnologia para tratamentos, medicamentos e vacinas

Devido ao seu tamanho nanométrico, nanopartículas podem interagir diretamente com biomoléculas e células para modular diferentes funções fisiológicas no combate a patologias e para a produção de vacinas. A esse conjunto de possibilidades que a nanotecnologia oferece dá-se o nome de nanomedicina. Diversas nanopartículas estão sendo engenheiradas para fins terapêuticos [27]. Sistemas para transporte de fármacos (*drug delivery*) possuem potencial para: i) melhorar a estabilidade química e solubilidade de fármacos, ii) promover sua penetração em membranas celulares, barreiras biológicas e tecidos, iii) prolongar o tempo de circulação do fármaco na corrente sanguínea, iv) reduzir seus efeitos colaterais e de toxicidade e v) personalizar o tratamento clínico de cada indivíduo.

Apesar do grande potencial de inovação na prática terapêutica, apenas cerca de 20 medicamentos derivados da nanotecnologia foram aprovados para uso clínico pela agência americana *Food and Drug Administration* (FDA) [27]. Existe um longo caminho para o desenvolvimento de nanofármacos, que se inicia com as etapas de síntese, funcionalização e caracterização das nanopartículas, seguido dos ensaios *in vitro* (cultura de células) e *in vivo* (animais) e somente após autorização de comitês de ética e agências reguladoras, são realizados os experimentos clínicos com humanos. Nanopartículas para fins terapêuticos se dividem em quatro classes principais: lipídicas, poliméricas, inorgânicas e de carbono, que são tipicamente planejadas para serem administradas pelas vias oral, nasal, dérmica e intravenosa (Figura 4).

Por exemplo, o tratamento de tumores está no centro das atenções para aplicações envolvendo nanopartículas.

No Brasil, estudos clínicos estão em andamento com um novo nanofármaco para imunoterapia (OncoTherad®), desenvolvido na Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), para o tratamento de pacientes com câncer de bexiga [28]. Avanços também tem sido obtido utilizando nanopartículas lipídicas, poliméricas, inorgânicas e de carbono para tratamentos de doenças tropicais negligenciadas como malária, dengue, leishmaniose, leptospirose, tuberculose e outras [29,30]. Entretanto, a nanomedicina personalizada ainda é um grande desafio, e nesse sentido nanopartículas podem ser estrategicamente funcionalizadas para atuarem de maneira seletiva, e agindo diretamente sobre células tumorais de indivíduos doentes sem causar danos em células saudáveis. Avanços significativos nesta área dependerão de um profundo entendimento e controle das nanobiointerações entre nanomateriais e biosistemas dentro do microambiente fisiológico.



(Imagem: Adalberto Fazzio)

Figura 4. Principais classes de nanopartículas desenvolvidas para tratamentos, medicamentos e vacinas considerando as diferentes vias de administração em humanos.

É necessário avançarmos na direção de uma melhor caracterização de nanobiointerfaces considerando aspectos físico-químicos e biológicos de maneira integrada, como a formação de biocoronas, estabilidade coloidal, internalização celular, biodistribuição, toxicidade e manutenção da eficiência terapêutica desejada [31,32].

Ainda no campo da nanomedicina, vacinas a base de nanopartículas lipídicas para transporte de mRNA foram eficazes e seguras para indução de resposta imunológica contra o novo coronavírus em seres humanos. Desde então, outros tipos de nanomateriais (por exemplo, sílica, nanoemulsões, nanotubos, nanoargilas, partículas virais, partículas poliméricas, etc.) estão sendo empregados para atuarem como adjuvantes na produção de vacinas e imunobiológicos [33]. É importante salientar que todos os nanomateriais para fins terapêuticos deverão necessariamente passar por testes nanotoxicológicos validados, seguindo normas técnicas e protocolos padronizados, para garantia do seu uso clínico com segurança. No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) é a responsável pela aprovação de produtos e dispositivos médicos, incluindo produtos de base nanotecnológica.

Ciência intensiva de dados

A modelagem teórica (i.e., dinâmica molecular, teoria do funcional da densidade - DFT) permite elucidar parâmetros críticos dos nanomateriais

para estudar seus efeitos nas propriedades de interesse. Por outro lado, técnicas de aprendizado de máquina e inteligência artificial são usadas para avaliar conjuntos de dados de nanomateriais para encontrar padrões e correlações entre propriedades físico-químicas e suas aplicações, muitas vezes indetectáveis por outros tipos de análises [34-36]. Nesse sentido, abordagens computacionais utilizando ciência intensiva de dados para modelagem e predição de estrutura/propriedade possui enorme potencial para desenvolver o uso e a aplicação da nanotecnologia na área da saúde [37].

"A nanotecnologia é uma forte aliada no desenvolvimento de ferramentas de diagnóstico complementares aos tradicionais exames laboratoriais, como dispositivos portáteis e vestíveis."

No campo do desenvolvimento de dispositivos de diagnóstico, a ciência intensiva de dados tem atuado majoritariamente na análise de dados produzidos por sensores e biossensores [38,39]. Sensores e biossensores podem produzir uma grande quantidade e variedade de dados a partir de sua operação. Por exemplo,

o monitoramento de uma única espécie de interesse (por exemplo, um biomarcador) pode produzir sinais de saída do sensor (como corrente elétrica, potencial elétrico, impedância elétrica, etc.) multidimensionais [40]. Além disso, sensores e biossensores podem ser multiparamétricos, i.e., um mesmo dispositivo pode produzir mais de um sinal de saída, ou ainda, pode monitorar mais de uma espécie analítica simultaneamente [41]. Conjuntos de sensores (*arrays*) do tipo nariz e língua eletrônica, inespecíficos a qualquer espécie presente na amostra em análise, são capazes de produzir um sinal característico (*fingerprint*) dessa amostra, podendo diferenciar indivíduos sadios e doentes [16] ou ainda identificar determinada doença entre um conjunto possíveis patologias [42]. A ciência intensiva de dados para diagnóstico vem sendo empregada sobretudo para a visualização e processamento de dados, principalmente em aplicações de diagnóstico por imagem [43], mas também através técnicas de aprendizado de máquina para otimização da resposta de sensores e biossensores [39,39].

É importante ressaltar que o sucesso do uso de aprendizado de máquina para essa finalidade depende fortemente da qualidade dos dados coletados, que por sua vez está atrelada à confiabilidade dos sensores e biossensores empregados. Assim, cabe à nanotecnologia fornecer as soluções de desempenho para esses dispositivos. Também nesse

caso a ciência intensiva de dados pode ser uma forte aliada através do design ou descoberta de materiais para sensores e biossensores [38,39]. Por exemplo, a mineração de dados da literatura pode auxiliar a escolha dos melhores materiais e protocolos existentes para uma dada aplicação, por exemplo, receptores químicos ou bioreceptores com alta afinidade para com um dado analito [38,39]. Pode-se ainda minerar dados de propriedades físicas e químicas para alimentar modelos teóricos e ferramentas computacionais (como DFT, dinâmica molecular, etc.) buscando projetar novos materiais para um novo sensor [44].

“É fundamental desenvolver estudos integrados de ciclo de vida dos produtos da nanotecnologia e seus aspectos de segurança desde a fabricação até uso e descarte, um conceito denominado de *safe-by-design*.”

De maneira análoga ao desenvolvimento de dispositivos, métodos computacionais também contribuem com vários aspectos na síntese de nanopartículas para medicamentos. Os atuais algoritmos de inteligência artificial, aprendizado de

máquina e simulações atomísticas fornecem ferramentas para prever o tamanho e a carga das nanopartículas, eficiência de encapsulamento de fármacos, interações com membranas biológicas e biofluidos, cinética de liberação de drogas e perfil toxicológico [45,46]. A classificação do paciente é uma questão importante que poderá ser aprimorada com uso de ciência intensiva de dados para personalizar de maneira ideal o regime de tratamento. Considerando os grandes volumes de dados oriundos dos sensores e terapias surge a “*teranóstica*”, onde terapia e diagnóstico se conectam para uma medicina de precisão com foco no indivíduo [45,46]. Para isso, será essencial a implementação do conceito *FAIR data* (*Findable, Accessible, Interoperable and Reusable*) capaz de promover uma nanotecnologia fortemente orientada por dados (*data-driven*) e com impactos positivos no campo da saúde [47,48].

Conclusões e perspectivas

A nanotecnologia e os nanomateriais são elementos centrais para inovação e solução de problemas na área da saúde. Para que nanotecnologia possa ser colocada efetivamente a favor da saúde são essenciais mais políticas públicas e investimentos que fomentem a ciência fundamental e inovação tecnológica, através de parcerias entre empresas, universidades, hospitais e centros de pesquisa. Aspectos de segurança, toxicidade e avaliação de

riscos de nanomateriais são necessários para uma inovação segura e sustentável, e precisam ser considerados durante o desenvolvimento, uso e descarte dos nanomateriais (*safe-by-design*). Normas técnicas e protocolos internacionais harmonizados precisam ser estabelecidos associados com a utilização de ferramentas de gestão de dados e inteligência artificial para acelerar estes desenvolvimentos, reduzindo custos e tempo. Espera-se que a ciência intensiva de dados ajude na identificação dos principais parâmetros para modelagem e predição do desempenho de materiais e dispositivos, visando novas tecnologias em diagnósticos, proteção e tratamentos, em última instância favorecendo a medicina personalizada para a melhoria na qualidade de vida com sustentabilidade [5,34].

“Para que nanotecnologia possa ser colocada efetivamente a favor da saúde são essenciais mais políticas públicas e investimentos que fomentem a ciência fundamental e inovação tecnológica, através de parcerias entre empresas, universidades, hospitais e centros de pesquisa.”

Agradecimentos

Agradecemos a Anderson Souza Volto (LNNano/CNPEM) pela elaboração das figuras, e aos Institutos Nacionais de Ciência, Tecnologia e Inovação (INCTs) em Nanomateriais de Carbono (NanoCarbono), em Materiais Complexos Funcionais (INOMAT) e em Eletrônica Orgânica (INEO), e ao Sistema Nacional de Laboratórios em Nanotecnologias (SisNANO/MCTI).

* **Rafael Furlan de Oliveira é doutor (2014) em ciência e tecnologia de materiais pela Universidade Estadual Paulista (UNESP). Foi pesquisador visitante na University of Bangor, País de Gales (2012), na Università degli studi di Modena & Reggio-Emilia (Modena) e no Istituto per lo Studio dei Materiali Nanostrutturati (Bologna) na Itália em 2013-2014, e pós-doutorado no Institut de Science et d'Ingénierie Supramoléculaires, Université de Strasbourg (2018-2020) em Estrasburgo, França. Atualmente é pesquisador líder da Divisão de Dispositivos do Laboratório Nacional de Nanotecnologia (LNNano) do Centro Nacional de Pesquisa em Energia e Materiais (CNPEM).**

** **Diego Stéfani Teodoro Martinez é doutor em química (2011) pela Universidade Estadual de Campinas (Unicamp) com estágio no Centre for BioNano Interactions na University College Dublin (UCD), Irlanda. Foi pesquisador visitante na University of Birmingham – UoB, Inglaterra (2019-2020). É membro afiliado da Academia Brasileira de Ciências e bolsista de produtividade em pesquisa do CNPq (Nível 1D). Atualmente é pesquisador líder da Divisão de Nanobiotecnologia do Laboratório Nacional de Nanotecnologia (LNNano) do Centro Nacional de Pesquisa em Energia e Materiais (CNPEM).**

*** **Adalberto Fazzio é professor titular aposentado do Instituto de Física da Universidade de São Paulo (USP),**

membro titular da Academia Brasileira de Ciências (ABC), fellow do The World Academy of Sciences (TWAS) e bolsista de produtividade em pesquisa do CNPq (Nível 1A). Foi reitor da Universidade Federal do ABC – (UFABC, 2008-2010) e diretor da Laboratório Nacional de Nanotecnologia (LNNano, 2017-2021) do Centro Nacional de Pesquisa em Energia e Materiais (CNPEM). Atualmente é diretor da Ilum Escola de Ciência do CNPEM. Pesquisador na área de Física da Matéria Condensada e Ciência Intensiva de Dados.

Referências

1. PLENTZ, F.; FAZZIO, A. Considerações sobre o Programa Brasileiro de Nanotecnologia. *Ciência e Cultura*, 65, 23-27, 2013, DOI: <https://doi.org/10.21800/S0009-67252013000300010>.
2. MINISTÉRIO DA CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÕES E COMUNICAÇÕES (MCTIC). *Plano de Ação de CT&I para Tecnologias Convergentes e Habilitadoras Volume I - Nanotecnologia*. Brasília (DF): MCTIC, 2019. Disponível em: https://antigo.mctic.gov.br/mctic/export/sites/institucional/tecnologia/tecnologiasSetoriais/Plano-de-Acao-em-CTI_Nanotecnologia_FINAL.pdf. Acesso em: 31 out. 2022.
3. Centro Nacional de Pesquisa em Energia e Materiais (CNPEM). *Benefícios e riscos das nanotecnologias*. Brasília (DF): CNPEM, 2019. Disponível em: https://cnpem.br/wp-content/uploads/2019/10/SEPARATA-CNPEM-02_Benef%C3%ADcios-e-riscos-das-nanotecnologias.pdf. Acesso em: 31 out. 2022.
4. POKRAJAC, L.; ABBAS, A.; CHRZANOWSKI, W.; DIAS, G. M.; EGGLETON, B. J.; MAGUIRE, S.; MAINE, E.; MALLOY, T.; NATHWANI, J.; NAZAR, L.; SIPS, A.; SONE, J.; VAN DEN BERG, A.; WEISS, P. S.; MITRA, S. Nanotechnology for a sustainable future: addressing global challenges with the International Network4Sustainable Nanotechnology. *ACS Nano*, 15, 18608-18623, 2021, DOI: <https://doi.org/10.1021/acsnano.1c10919>
5. CHAVES, A.; VASCONCELOS, A. J.; ANDRICOPULO, A. D.; PRATA, A. T.; GOMES, A. S. L.; FOGUEL, D.; OLIVA, G.; VIANA, M.; ZIVIANI, N. *Ciência para a prosperidade - sustentável e social justa*. Brasília (DF): EMBRAPA (Empresa Brasileira de Pesquisa e Inovação Industrial), 2022. Disponível em: <https://www.abc.org.br/wp-content/uploads/2022/10/CI%C3%84NCIA-PARA-A-PROSPERIDADE-31.10.2022-compactado.pdf>. Acesso em: 05 nov. 2022.
6. SUMITA, N. M.; SHCOLNIK, W. *Excessos de exames: desperdícios na saúde?* Rio de Janeiro (RJ): Associação de Gastroenterologia do Rio de Janeiro, 2017. Disponível em: <https://socgastro.org.br/novo/2017/03/excessos-de-exames-desperdicios-na-saude/>. Acesso em: 28 out. 2022.
7. QIN, J.; WANG, W.; GAO, L.; YAO, S. Q. Emerging biosensing and transducing techniques for potential applications in point-of-care diagnostics. *Chemical Science*, 13(10), 2857-2876, 2022, DOI: <https://doi.org/10.1039/D1SC06269G>
8. ATEs, H.C.; NGUYEN, P.Q.; GONZALEZ-MACIA, L.; MORALES-NARVÁEZ, E.; GÜDER, F.; COLLINS, J.J.; DINCER, C. End-to-end design of wearable sensors. *Nature Reviews Materials*, 2022, DOI: <https://doi.org/10.1038/s41578-022-00460-x>
9. KIM, J.; CAMPBELL, A. S.; ÁVILA, B. E. F.; WANG, J. Wearable biosensors for healthcare monitoring. *Nature Biotechnology*, 37, 389-406, 2019, DOI: <https://doi.org/10.1038/s41587-019-0045-y>
10. ALTINTAS, Z. ed. *Biosensors and nanotechnology: applications in health care diagnostics*. Hoboken: Wiley, 2018.
11. FIGUEIREDO, A.; VIEIRA, N. C. S.; SANTOS, J. F.; JANEGITZ, B. C.; AOKI, S. M.; JUNIOR, P. P.; LOVATO, R. L.; NOGUEIRA, M. L.; ZUCOLOTO, V.; GUIMARÃES, F. E. G. Electrical detection of dengue biomarker using egg yolk immunoglobulin as the biological recognition element. *Scientific Reports*, 5, 7865, 2015, DOI: <https://doi.org/10.1038/srep07865>

12. PIRICH, C. L.; FREITAS, R. A.; TORRESI, R. M. G.; PICHETH, F.; SIERAKOWSKI, M. R. Piezoelectric immunochip coated with thin films of bacterial cellulose nanocrystals for dengue detection. *Biosensors and Bioelectronics*, 92, 47-53, 2017, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bios.2017.01.068>
13. FARIA, H. A. M.; ZUCOLOTO, V. Label-free electrochemical DNA biosensor for zika virus identification. *Biosensors and Bioelectronics*, 131, 149-155, 2019, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bios.2019.02.018>
14. CORDEIRO, T. A. R.; GONÇALVES, M. V. C.; FRANCO, D. L.; REIS, A. B.; MARTINS, H. R.; FERREIRA, L. F. Label-free electrochemical impedance immunosensor based on modified screen-printed gold electrodes for the diagnosis of canine visceral leishmaniasis. *Talanta*, 195, 327-332, 2019, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2018.11.087>
15. JANISSEN, R.; SAHOO, P. K.; SANTOS, C. A.; SILVA, A. M.; VON ZUBEN, A. A. G.; SOUTO, D. E. P.; COSTA, A. D. T.; CELEDON, P.; ZANCHIN, N. I. T.; ALMEIDA, D. B.; OLIVEIRA, D. S.; KUBOTA, L.T.; CESAR, C. L.; SOUZA, A. P.; COTTA, M. A. InP nanowire biosensor with tailored biofunctionalization: ultrasensitive and highly selective disease biomarker detection. *Nano Letters*, 17, 5938-5949, 2017, DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.nanolett.7b01803>
16. BRAZ, D. C.; NETO, M. P.; SHIMIZU, F. M.; SÁ, A. C.; LIMA, R. S.; GOBBI, A. L.; MELENDEZ, M. E.; ARANTES, L. M. R. B.; CARVALHO, A. L.; PAULOVIK, F. V.; OLIVEIRA JUNIOR, O. N. Using machine learning and an electronic tongue for discriminating saliva samples from oral cavity cancer patients and healthy individuals. *Talanta*, 243, 123327, 2022, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2022.123327>
17. RIBOVSKI, L.; ZUCOLOTO, V.; JANEGITZ, B. C. A label-free electrochemical DNA sensor to identify breast cancer susceptibility. *Microchemical Journal*, 133, 37-42, 2017, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.microc.2017.03.011>
18. CASTRO, A. C. H.; BEZERRA, Í. R. S.; PASCON, A. M.; SILVA, G. H.; PHILOT, E. A.; OLIVEIRA, V. L.; MANCINI, R. S. N.; SCHLEDER, G. R.; CASTRO, C. E.; CARVALHO, L. R. S.; FERNANDES, B. H. V. E.; CILLI, M.; SANCHES, P. R. S.; SANTHAGO, M.; CHARLIE-SILVA, I.; MARTINEZ, D. S. T.; SCOTT, A. L.; ALVES, W. A.; LIMA, R. S. Modular label-free electrochemical biosensor loading nature-inspired peptide toward the widespread use of COVID-19 antibody tests. *ACS Nano*, 16, 14239-14253, 2022, DOI: <https://doi.org/10.1021/acsnano.2c04364>
19. SILVA, L. R. G.; STEFANO, J. S.; ORZARI, L. O.; BRAZACA, L. C.; CARRILHO, E.; MARCOLINO-JUNIOR, L.H.; BERGAMINI, M. F.; MUNOZ, R. A. A.; JANEGITZ B.C. Electrochemical biosensor for SARS-CoV-2 cDNA detection using AuPs-modified 3D-printed graphene electrodes. *Biosensors*, 12, 622, 2022, DOI: <https://doi.org/10.3390/bios12080622>
20. SOARES, J. C.; SOARES, A. C.; ANGELIM, M. K. S. C.; PROENÇA-MODENA, J. L.; MORAES-VIEIRA, P.M.; MATTOSO, L. H. C.; OLIVEIRA JUNIOR, O. N. Diagnostics of SARS-CoV-2 infection using electrical impedance spectroscopy with an immunosensor to detect the spike protein. *Talanta*, 239, 123076, 2022, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2021.123076>
21. RUIZ-HITZKY, E.; DARDER, M.; WICKLEIN, B.; RUIZ-GARCIA, C.; MARTÍN-SAMPEDRO, R.; DELREAL, G.; ARANDA, P. Nanotechnology responses to COVID-19. *Advanced Healthcare Materials*, 9, 2000979, 2020, DOI: <https://doi.org/10.1002/adhm.202000979>
22. PALMIERI, V.; MAIO, F.; DE SPIRITO, M.; PAPI, M. Face masks and nanotechnology: Keep the blue side up. *Nano Today*, 37, 101077, 2021, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nantod.2021.101077>
23. VALDIGLESIAS, V.; LAFFON, B. The impact of nanotechnology in the current universal COVID-19 crisis. Let's not forget nanosafety! *Nanotoxicology*, 14, 1013-1016, 2020, DOI: <https://doi.org/10.1080/017435390.2020.1780332>
24. MANNA, S.; DAS, P.; BASAK, P.; SHARMA, A. K.; SINGH, V. K.; PATEL, R. K.; PANDEY, J. K.; ASHOKKUMAR, V.; PUGAZHENDHI, A. Separation of pollutants from aqueous solution using nanoclay and its nanocomposites: a review. *Chemosphere*, 280, 130961, 2021, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2021.130961>
25. LOREVICE, M. V.; MENDONÇA, E. O.; ORRA, N. M.; BORGES, A. C.; GOUVEIA, R. F. Porous cellulose nanofibril-natural rubber latex composite foams for oil and organic solvent absorption. *ACS Applied Nano Materials*, 3, 10954-10965, 2020, DOI: <https://doi.org/10.1021/acsnm.0c02203>
26. MARTINS, C. H. Z.; CÔA, F.; SILVA, G. H.; BETTINI, J.; FARIAS, M. A. R.; PORTUGAL, V.; UMBUZEIRO, G. A.; ALVES, O. L.; MARTINEZ, D. S. T. Functionalization of carbon nanotubes with bovine plasma biowaste by forming a protein corona enhances copper removal from water and ecotoxicity mitigation. *Environmental Science: Nano*, 9(8), 2887-2905, 2022, DOI: <https://doi.org/10.1039/D2EN00145D>
27. MITCHELL, M. J.; BILLINGSLEY, M. M.; HALEY, R. M.; WECHSLER, M. E.; PEPPAS, N. A.; LANGER, R. Engineering precision nanoparticles for drug delivery. *Nature Reviews Drug Discovery*, 20, 101-124, 2021, DOI: <https://doi.org/10.1038/s41573-020-0090-8>
28. TOLEDO, K. *Medicamento criado na Unicamp apresenta bons resultados no combate ao câncer de bexiga*. Brasília (DF): Agência FAPESP, 2021. Disponível em: <https://agencia.fapesp.br/medicamento-criado-na-unicamp-apresenta-bons-resultados-no-combate-ao-cancer-de-bexiga/37447/>. Acesso em: 21 set. 2022.
29. ISLAN, G. A.; DURÁN, M.; CACICEDO, M. L.; NAKAZATO, G.; KOBAYASHI, R. K. T.; MARTINEZ, D. S. T.; CASTRO, G. R.; DURÁN, N. Nanopharmaceuticals as a solution to neglected diseases: Is it possible? *Acta Tropica*, 170, 16-42, 2017, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2017.02.019>

30. PANDIAN, S. R. K.; PANNEERSELVAM, T.; PAVADAI, P.; GOVINDARAJ, S.; RAVISHANKAR, V.; PALANISAMY, P.; SAMPATH, M.; SANKARANARAYANAN, M.; KUNJIAPPAN, S. Nano based approach for the treatment of neglected tropical diseases. *Frontiers in Nanotechnology*, 3, 665274, 2021, DOI: <https://doi.org/10.3389/fnano.2021.665274>
31. RIBEIRO, I. R. S.; GALDINO, F. E.; SILVEIRA, C. P.; CARDOSO, M. B. Precision medicine based on nanoparticles: the paradigm between targeting and colloidal stability. *Nanomedicine*, 16, 1451-1456, 2021, DOI: <https://doi.org/10.2217/nnm-2021-0112>
32. BONDARENKO, O.; MORTIMER, M.; KAHRU, A.; FELIU, N.; JAVED, I.; KAKINEN, A.; LIN, S.; XIA, T.; SONG, Y.; DAVIS, T. P.; LYNCH, I.; PARAK, W. J.; LEONG, D. T.; KE, P. C.; CHEN, C.; ZHAO, Y. Nanotoxicology and nanomedicine: The Yin and Yang of nano-bio interactions for the new decade. *Nano Today*, 39, 101184, 2021, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nantod.2021.101184>
33. GUERRINI, G.; MAGRÌ, D.; GIORIA, S.; MEDAGLINI, D.; CALZOLAI, L. Characterization of nanoparticles-based vaccines for COVID-19. *Nature Nanotechnology*, 17, 570-576, 2022, DOI: <https://doi.org/10.1038/s41565-022-01129-w>
34. Academia Brasileira de Ciências, Inovação, Empreendedorismo, Tecnologia e Desenvolvimento (ABC). *Estruturando bases para a era da inteligência artificial e ciência intensiva de dados*. Brasília (DF): ABC, 2022. Disponível em: <https://www.abc.org.br/wp-content/uploads/2022/04/Revista-Inova%C3%A7%C3%A3o-empreendedorismo-tecnologia-e-desenvolvimento-2022-ABC.pdf>. Acesso em: 05 nov. 2022
35. SILVA, G. H.; FRANQUI, L. S.; PETRY, R.; MAIA, M. T.; FONSECA, L. C.; FAZZIO, A.; ALVES, O. L.; MARTINEZ, D. S. T. Recent advances in immunosafety and nanoinformatics of two-dimensional materials applied to nano-imaging. *Frontiers in Immunology*, 12, 689519, 2021, DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.689519>
36. SCHLEDER, G. R.; PADILHA, A. C. M.; ACOSTA, C. M.; COSTA, M.; FAZZIO, A. From DFT to machine learning: recent approaches to materials science – a review. *Journal of Physics: Materials*, 2(3), 032001, 2019, DOI: <https://doi.org/10.1088/2515-7639/ab084b>
37. LORENC, A.; MENDES, B. B.; CONNIOT, J.; SOUSA, D. P.; CONDE, J.; RODRIGUES, T. Machine learning for next-generation nanotechnology in healthcare. *Matter*, 4, 3078-3080, 2021, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.matt.2021.09.014>
38. PAULOVICH, F. V.; OLIVEIRA, M. C. F.; OLIVEIRA, O. N. A future with ubiquitous sensing and intelligent systems. *ACS Sensors*, 3(8), 1433-1438, 2018, DOI: <https://doi.org/10.1021/acssensors.8b00276>
39. RODRIGUES, J. F.; PAULOVICH, F. V.; OLIVEIRA, M. C.; OLIVEIRA, O. N. On the convergence of nanotechnology and BigData analysis for computer-aided diagnosis. *Nanomedicine*, 11, 959-982, 2016, DOI: <https://doi.org/10.2217/nnm.16.35>
40. NI, X.; OUYANG, W.; JEONG, H.; KIM, J. T.; TZAVELIS, A.; MIRZAZADEH, A.; WU, C.; LEE, J. Y.; KELLER, M.; MUMMIDISSETTY, C. K.; PATEL, M.; SHAWEN, N.; HUANG, J.; CHEN, H.; RAVI, S.; CHANG, J. K.; LEE, K.; WU, Y.; LIE, F.; KANG, Y. J.; KIM, J. U.; CHAMORRO, L. P.; BANKS, A. R.; BHARAT, A.; JAYARAMAN, A.; XU, S.; ROGERS, J. A. Automated, multiparametric monitoring of respiratory biomarkers and vital signs in clinical and home settings for COVID-19 patients. *Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.A.*, 118(19), e2026610118, 2021, DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.2026610118>
41. WANG, L.; ZHU, F.; ZHU, Y.; XIE, S.; CHEN, M.; XIONG, Y.; LIU, Q.; YANG, H.; CHEN, X. Intelligent platform for simultaneous detection of multiple aminoglycosides based on a ratiometric paper-based device with digital fluorescence detector readout. *ACS Sens*, 4, 3283-3290, 2019, DOI: <https://doi.org/10.1021/acssensors.9b01845>
42. NAKHLEH, M.K.; AMAL, H.; JERIES, R.; BROZA, Y.Y.; ABOUD, M.; GHARRA, A.; et al. Diagnosis and Classification of 17 diseases from 1404 subjects via pattern analysis of exhaled molecules. *ACS Nano*, 11, 112-125, 2017, DOI: <https://doi.org/10.1021/acsnano.6b04930>
43. RICCI, M. A.; ECHEVESTE, R.; FERRANTE, E. Addressing fairness in artificial intelligence for medical imaging. *Nature Communications*, 13, 4581, 2022, DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-022-32186-3>
44. OLIVEIRA, R.; MONTES-GARCÍA, V.; CIESIELSKI, A.; SAMORÌ, P. Harnessing selectivity in chemical sensing via supramolecular interactions: from functionalization of nanomaterials to device applications. *Materials Horizons*, 8(10), 2685-2708, 2021, DOI: <https://doi.org/10.1039/D1MH01117K>
45. ADIR, O.; POLEY, M.; CHEN, G.; FROIM, S.; KRINSKY, N.; SHKLOVER, J.; SHAINSKY-ROITMAN, J.; LAMMERS, T.; SCHROEDER, A. Integrating artificial intelligence and nanotechnology for precision cancer medicine. *Advanced Materials*, 32, 1901989, 2020, DOI: <https://doi.org/10.1002/adma.201901989>
46. SINGH, A. V.; ANSARI, M. H. D.; ROSENKRANZ, D.; MAHARJAN, R. S.; KRIEGLER, F. L.; GANDHI, K.; KANASE, A.; SINGH, R.; LAUX, P.; LUCH, A. Artificial intelligence and machine learning in computational nanotoxicology: unlocking and empowering nanomedicine. *Advanced Healthcare Materials*, 9, 1901862, 2020, DOI: <https://doi.org/10.1002/adhm.201901862>
47. WILKINSON, M. D.; DUMONTIER, M.; AALBERSBERG, G.; APPLETON, M.; AXTON, A.; BAAK, N.; et al. The FAIR Guiding Principles for scientific data management and stewardship. *Scientific Data*, 3, 160018, 2016, DOI: <https://doi.org/10.1038/sdata.2016.18>
48. JELIAZKOVA, N.; APOSTOLOVA, M. D.; ANDREOLI, C.; BARONE, F.; BARRICK, A.; BATTISTELLI, C.; et al. Towards FAIR nanosafety data. *Nature Nanotechnology*, 16, 644-654, 2021, DOI: <https://doi.org/10.1038/s41565-021-00911-6>