

Nanotecnologia aplicada no enfrentamento da COVID-19

Nanotechnology applied to combating COVID-19

DOI:10.34117/bjdv7n12-226

Recebimento dos originais: 12/11/2021

Aceitação para publicação: 08/12/2021

Augusto de Souza Silva

Graduando em Farmácia

Faculdades de Enfermagem Nova Esperança (FACENE)
Av. Frei Galvão, 12 - Gramame, João Pessoa - PB, 58067-698
E-mail: augusto.gustinho04@gmail.com

João Paulo Carvalho de Lima

Graduando em Farmácia

Faculdades de Enfermagem Nova Esperança (FACENE)
Av. Frei Galvão, 12 - Gramame, João Pessoa - PB, 58067-698
E-mail: joao_paulojampa@hotmail.com

Maria Heloisa Costa

Graduando em Farmácia

Faculdades de Enfermagem Nova Esperança (FACENE)
Av. Frei Galvão, 12 - Gramame, João Pessoa - PB, 58067-698
E-mail: hellocostta10@gmail.com

Mariana Gabriela Mendes de Oliveira

Graduando em Farmácia

Faculdades de Enfermagem Nova Esperança (FACENE)
Av. Frei Galvão, 12 - Gramame, João Pessoa - PB, 58067-698
E-mail: merigmendes96@gmail.com

Geovani Pereira Guimarães

Doutor em Ciências Farmacêuticas

Universidade Federal da Paraíba – Campus João Pessoa
Campus I - Lot. Cidade Universitaria, João Pessoa - PB, 58051-900
E-mail: geovanipguimaraes@gmail.com

Maria Denise Leite Ferreira

Doutora em Produtos Naturais Sintéticos Bioativos e Professora Orientadora da
Docente - Faculdades de Enfermagem Nova Esperança (FACENE)
Av. Frei Galvão, 12 - Gramame, João Pessoa - PB, 58067-698
E-mail: denisecaiana@yahoo.com.br

Elisana Afonso de Moura Pires

Doutora em Ciências Farmacêuticas

Docente - Faculdades de Enfermagem Nova Esperança (FACENE)
Av. Frei Galvão, 12 - Gramame, João Pessoa - PB, 58067-698
E-mail: elisanamoura@yahoo.com.br

Mysrayn Yargo de Freitas Araújo Reis

Mestre em Ciências Farmacêuticas

Docente - Faculdades de Enfermagem Nova Esperança (FACENE)

Av. Frei Galvão, 12 - Gramame, João Pessoa - PB, 58067-698

E-mail: yargoaraujoo@hotmail.com

RESUMO

Os coronavírus são RNA virais causadores de infecções respiratórias. Nos últimos vinte anos, dois deles foram responsáveis por epidemias a Síndrome Respiratória Aguda Grave (*Severe Acute Respiratory Syndrome – SARS*) e a Síndrome Respiratória do Médio Oriente (*Middle East Respiratory Syndrome – MERS*). Já o novo coronavírus, denominado SARS-CoV-2, que causa COVID-19, foi detectada pela primeira vez em Wuhan, na China, no final de dezembro de 2019. Com a propagação do vírus em todo o mundo, em março de 2020, a Organização Mundial da Saúde declarou como pandemia a contaminação causada pelo o novo coronavírus. Diante desse cenário, pesquisadores do mundo todo se voltaram para combater esse novo inimigo e a nanotecnologia se mostrou uma ferramenta necessária, desde a produção de diagnósticos rápidos até a produção de vacinas. Neste sentido, este artigo teve como objetivo demonstra a importância da nanotecnologia no enfrentamento a COVID-19. Foi realizada uma revisão integrativa, analisando artigos promissores em uma possível aplicabilidade da nanotecnologia no enfrentamento a COVID-19, nas bases de dados eletrônicas: Pubmed e BVS. Para o levantamento dos estudos foram utilizados os descritores: “Nanotecnologia”, “SARS-CoV-2”, “Coronavírus”, “Nanomaterias” nos idiomas português e inglês cadastrados nos descritores em Ciência da Saúde (DeCS). A aplicação de nanotecnologia tem se beneficiado no campo do diagnóstico, como por exemplo, na utilização de nanopartículas de ouro, como também em kits diagnósticos de fácil utilização. No princípio da terapia, as vacinas BNT162b2 e mRNA-1273 que incorporaram fragmentos do RNA mensageiro do vírus em nanopartículas lipídicas as duas vacinas obteve eficácia de 95% e 94,5% contra SARS-CoV-2, respectivamente. A nanotecnologia também foi estudada no âmbito da prevenção, nanopartículas metálicas foram empregadas em desinfetantes que obtiveram propriedades antimicrobiana e capacidade de autolimpeza, também foram utilizadas nanofibras em máscaras que filtram e capturam partículas nanométricas e infectantes. O desenvolvimento de sistemas de aplicação de antivirais baseados em nanotecnologia é uma estratégia potencial para melhorar a eficácia e segurança das terapias atuais, aumentando assim sua eficácia antiviral e reduzindo a sua toxicidade. Cabe discutir os resultados do tratamento, o quanto podem ser promissores apesar de insipientes.

Palavras-chave: Nanotecnologia, SARS-CoV-2, Coronavírus, Nanomaterias.

ABSTRACT

Introduction: Coronaviruses are viral RNAs that cause respiratory infections. In the last twenty years, two of them have been responsible for SARS and MERS epidemics. The new coronavirus, called SARS-CoV-2, which causes COVID-19, was first detected in Wuhan, China, in late December 2019. With the spread of the virus around the world, in March 2020 the World Health Organization declared as a pandemic caused by the new coronavirus. In this scenario, researchers around the world turned to fight this new enemy and nanotechnology proved to be a necessary tool, from the production of rapid diagnoses to the production of vaccines. **Objective:** Demonstrate the importance of nanotechnology in confronting COVID-19. **Method:** In this sense, this article aimed to demonstrate the

importance of nanotechnology in confronting COVID-19. An integrative review was carried out, analyzing promising articles on a possible applicability of nanotechnology in confronting COVID-19, in electronic databases: Pubmed and BVS. To survey the studies, the following descriptors were used: “Nanotechnology”, “SARS-CoV-2”, “Coronavirus”, “Nanomaterials” in Portuguese and English registered in Health Science descriptors (DeCS). Results: The application of nanotechnology has benefited in the field of diagnosis, such as the use of gold nanoparticles as well as easy-to-use diagnostic kits. At the beginning of therapy, the BNT162b2 and mRNA-1273 vaccines that incorporated virus messenger RNA fragments into lipid nanoparticles, the primary data revealed an efficacy of 95% and 94.5% against SARS-CoV-2, respectively. Nanotechnology was also studied in the field of prevention, metallic nanoparticles were used in disinfectants that obtained antimicrobial properties and self-cleaning capacity, nanofibers were also used in masks that filter and capture nanometric and infective particles. Conclusion: The development of nanotechnology-based antiviral delivery systems is a potential strategy to improve the efficacy and safety of current therapies, thus increasing their antiviral efficacy and reducing their toxicity.

Keywords: Nanotechnology, SARS-CoV-2, Coronavirus, Nanomaterials.

1 INTRODUÇÃO

Coronavírus são vírus de RNA, envelopado de fita simples não fragmentado de 27-32kb, o seu nome deriva de sua aparência de corona solis (corona em latim significa coroa) e pertencem à família de vírus Coronaviridae, que inclui os gêneros *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* e *Deltacoronavirus*.). Os coronavírus são responsáveis por várias doenças respiratórias, incluindo bronquiolite, pneumonia e resfriado comum em humanos e uma variedades de animais, incluindo aves, morcegos, civeta, dromedário e pangolim (YANG, 2021). Os coronavírus são sazonais e atualmente sete deles já foram identificados em humanos: *Alphacoronavirus* (HCoV-NL63, HCoV-229E), *Betacoronavirus* (HCoV-OC43, HCoV-HKU1), síndrome respiratória aguda grave (SARS), Síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS) e SARS-CoV-2 (RHOUATI et al., 2021).

Nas últimas duas décadas dois coronavírus foram responsáveis por epidemias mais virulentas de síndromes respiratória aguda grave, a SARS eclodiu em Hong Kong na China, em 2003, com uma taxa de mortalidade de 10%. Já a MERS ocorreu na Arábia Saudita em março de 2012 com letalidade de cerca de 30% (LANA et al., 2020).

Diferente do SARS e MARS o novo coronavírus, denominado SARS-CoV-2, causador da doença denominada COVID-19, foi detectado pela primeira vez em Wuhan, na China, no final de dezembro de 2019. Em janeiro de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) confirmou a circulação do novo coronavírus, e imediatamente declarou que

a epidemia da COVID-19 constituía uma Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII). Posteriormente, com o alto contágio se alastrando em todos os continentes, no dia 11 de março do mesmo ano a OMS declarou como uma pandemia (OLIVEIRA et al., 2020).

Dada a atual situação de saúde global, é necessário encontrar estratégias de diagnósticos rápido e opções terapêuticas, como vacinas e agentes terapêuticos farmacológicos, com o objetivo de redução da carga viral ou dos níveis de infecção pelo SARS-COV-2, além de aliviar os sintomas clínicos da COVID-19. O investimento na descoberta de medicamentos e vacinas eficazes e seguras ainda é uma necessidade extremamente urgente para a humanidade (THARAYIL et al., 2021)

Embora a nanotecnologia remonte à década de 1950, é um campo relativamente novo da ciência que tem atraído a atenção de cientistas devido ao seu enorme potencial em uma variedade de aplicações. Várias drogas nano-modificadas foram estudadas e oferecem inúmeras vantagens no tratamento de doenças pulmonares crônicas e agudas. Diferentes tipos de nanopartículas como as nanopartículas poliméricas, nanopartículas de lipídios sólidos, lipossomas, que foram fabricados e estudados, demonstrou-se promissor e conferiu uma infinidade de veículos de entrega de drogas com distribuição uniforme, liberação sustentada de drogas no plasma e internalização através dos alvéolos (PRASANNA et al., 2021; THARAYIL et al., 2021). Os nanobiossensores podem ser usados como um ponto desafiador de ferramentas de diagnósticos de atendimento, mesmo antes dos sintomas terem sido mostrados em pacientes com cargas virais muito baixas (KHAN et al., 2021).

Portanto, nanotecnologia pode desempenhar um papel importante na produção de métodos de detecção escalonáveis e baratos. Dessa maneira, o presente estudo teve como objetivo avaliar as diferentes contribuições presentes na literatura científica sobre a aplicabilidade da nanotecnologia na prevenção, diagnóstico e tratamento da COVID-19.

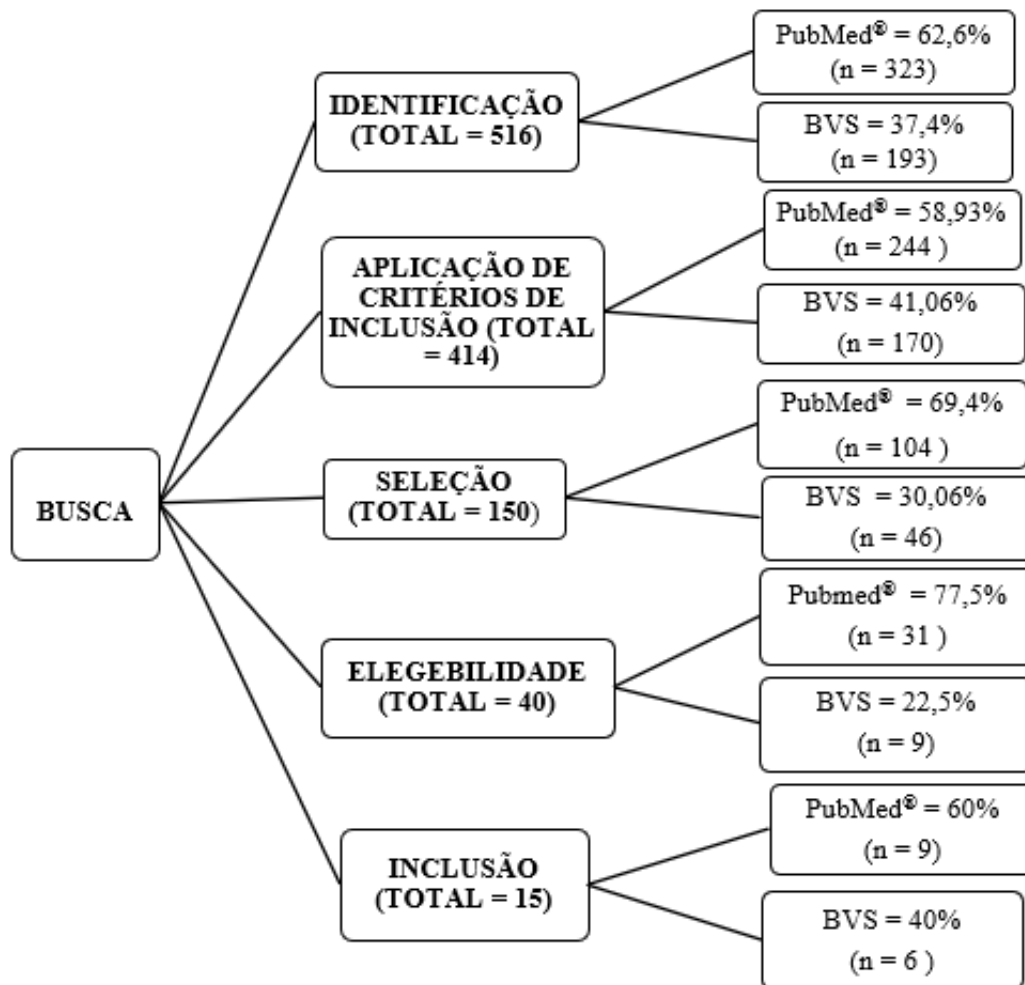
2 MATERIAL E MÉTODOS

A revisão integrativa da literatura foi conduzida selecionando artigos científicos nas bases de dados National Library of Medicine, Washington, DC (MEDLINE-PubMed) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS).

Para a seleção dos artigos que atendessem ao objetivo da pesquisa, foram utilizados diferentes combinações dos seguintes descritores em Ciências da Saúde (DeCS): *Nanotechnology*, “SARS-CoV-2”, *Coronavirus* e *Nanomaterials*. Para

relacionar os termos da pesquisa e favorecer a busca dos estudos, utilizou-se os operadores booleano “OR” e “AND”. A busca nos bancos de dados foi realizada no período de maio de 2021 até julho de 2021. Os seguintes critérios de inclusão foram aplicados: artigos disponibilizados na íntegra, publicado nos últimos cinco anos nos idiomas inglês e português. Já para os critérios de exclusão, não foram considerados os estudos que discordavam da temática proposta (levando-se em consideração a relevância, metodologia, qualidade dos resultados e argumentos, avaliação e impacto dos resultados e conclusões), resumos, atas de conferência, editoriais/cartas, relatos de casos e documentos acadêmicos (monografias, dissertações e teses). Uma vez finalizada as etapas de busca dos artigos, atingiu-se uma amostra de 33 artigos para o estudo. As etapas completas de busca e seleção dos artigos pode ser observada no fluxograma da figura 1.

Figura 1: Fluxograma de busca e seleção dos artigos



Fonte: dados do autor

3 RESULTADOS

Inicialmente foram encontrados 516 artigos que se encaixaram na busca a partir dos descritores anteriormente citados. Posteriormente, foram aplicados os critérios de inclusão e exclusão nas bases de dados, diante disso foram encontrados um total de 31 produções elegíveis no PubMed®, sendo que apenas 9 atenderam nos critérios de inclusão. Ainda, 9 produções elegíveis na BVS, sendo apenas 6 artigos incluídos e selecionados conforme os critérios. Dessa forma, 15 artigos originais foram totalizados no critério de elegibilidade, na qual foi observada que as nanopartículas como forma de tratamento ocupavam 46,8% (n=07) dos nanossistemas utilizados nos estudos, seguindo por nanopartículas no diagnóstico 26,6% (n=04) e por último os nanossistemas utilizado como forma preventiva com 26,6% (n=04)

Dentre esses artigos citados, foram selecionadas criteriosamente 15 produções originais para a realização do estudo sobre nanopartículas usadas na terapia, diagnóstico e como forma preventiva contra a SARS-CoV-2 (**Tabela 1**).

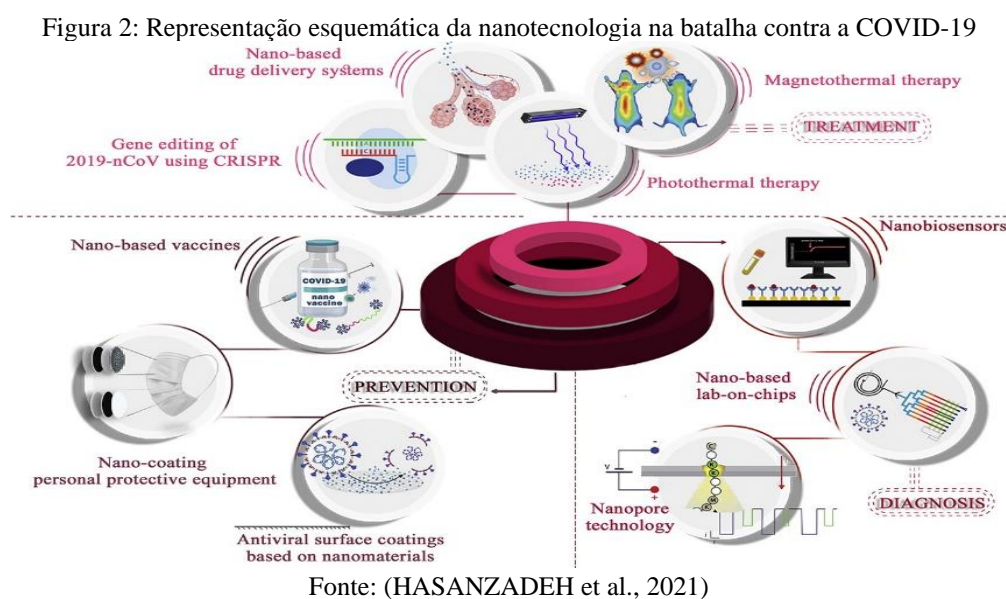
Tabela 1: Síntese dos artigos na revisão integrativa

Direcionamento da estratégia nanotecnológica	Tipo de nanotecnologia	Título do artigo	Autores / Ano de publicação
Diagnóstico	Nanobiossensor transistor de efeito de campo (FET)	Rapid Detection of COVID-19 Causative Virus (SARS-CoV-2) in Human Nasopharyngeal Swab Specimens Using Field-Effect Transistor-Based Biosensor	SEO et al 2020
	Nanopartícula de ouro	Selective Naked-Eye Detection of SARS-CoV-2 Mediated by N Gene Targeted Antisense Oligonucleotide Capped Plasmonic Nanoparticles	MOINTRA et al 2020
	Nanopartículas de polímero de poliestireno	Rapid and Sensitive Detection of anti-SARS-CoV-2 IgG, Using Lanthanide-Doped Nanoparticles-Based Lateral Flow Immunoassay	CHEN et al 2020
	Nanofibras	Ultra-absorptive Nanofiber Swabs for Improved Collection and Test Sensitivity of SARS-CoV-2 and other Biological Specimens	McCARTHY et al 2021
Terapia	Nanopartículas de quitosana	Microbial Pathogenesis Nanotechnology-based approaches for emerging and re-emerging viruses: Special emphasis on COVID-19	SARAVANAN et al 2021
	mRNA encapsulada por Nanopartícula Lipídica	Nanoparticle-Mediated Cytoplasmic Delivery of Messenger RNA Vaccines: Challenges and Future Perspectives	WU; LI 2021
	Nanopartículas de glicoproteína SARS-CoV-2	SARS-CoV-2 spike glycoprotein vaccine candidate NVX-CoV2373 immunogenicity in baboons and protection in mice	TIAN et al. 2021
	siRNAs encapsulada em Nanopartícula Lipídica	A SARS-CoV-2 targeted siRNA-nanoparticle therapy for COVID-19	IDRIS et al. 2021
	Nanopartícula de prata	Efeito antiviral potente de nanopartícula de prata em SARS-CoV-2	JEREMIAH et al. 2020
	Pontos quânticos de carbono	Functional Carbon Quantum Dots as Medical Countermeasures to Human Coronavirus	LOCZECHIN et al. 2019
	Nanopartícula na terapia fototérmica	Terapia fototérmica plasmônica localizada como um paradigma de tratamento que salva vidas para pacientes com COVID-19 hospitalizados	LABOUTA et al. 2021
Prevenção	Nanopartícula metálica	Desinfetantes baseados em nanotecnologia e sensores para SARS-CoV-2	TELEBIAN et al. 2020
	Lase dual-mode	Máscaras de grafeno reutilizáveis e recicláveis com excelentes desempenhos superhidrofóbicos e fototérmicos	ZHONG et al. 2020
	nanofibras de fluoreto de polivinilideno	Filtro de nanofibra de multicamadas PVDF carregado na filtragem de novos coronavírus simulados transportados pelo ar (COVID-19) usando nanoaerossóis ambientais	LEUNG; SUN 2020
	Nanofibras	Nanomaterials for diagnostic, treatment and prevention of COVID-19	ADHIKARI et al. 2020

Fonte: Dados do autor

4 DISCUSSÃO

Desde o início da pandemia da COVID-19, muitas estratégias foram introduzidas para controlar a propagação desta doença infecciosa, incluindo distanciamento social, protocolos de desinfecção mais eficazes, bloqueio e isolamento de cidades, países e tratamentos antivirais. A nanotecnologia pode ajudar a desbloquear todo o potencial de medicamentos em nanoescala para desenvolver novas abordagem contra infecção viral. Portanto, esta tecnologia de ponta não apenas fornece uma estratégia de tratamento bem-sucedida para COVID-19, mas também ajuda a melhorar vários métodos tradicionais de prevenção, diagnóstico e tratamento para (HASANZADEH et al., 2021).



4.1 NANOPARTÍCULAS E DIAGNÓSTICO DA COVID-19

As técnicas de diagnóstico laboratorial comumente aplicadas para COVID-19 incluem Molecular (RT-PCR / PCR em tempo real), testes sorológicos e cultura de células virais e radiografia de tórax ou tomografia computadorizada torácica. De todos os testes de laboratório, diagnóstico molecular é a forma mais recomendável e confiável para COVID-19, enquanto o teste de anticorpos mostra baixa sensibilidade e a cultura de células virais é demorada. Entretanto, o diagnóstico clínico (temperatura corporal alta, tosse seca e dificuldade de respirar) e a história relacionada a uma localização geográfica específica (infectado com COVID-19) são os precursores primários do diagnóstico precoce do COVID-19, particularmente onde há um falta de ambiente laboratorial avançado (SARAVANAN et al., 2021).

A pesquisa e a aplicação de nanotecnologia têm se beneficiado muito com o

campo do diagnóstico da COVID-19. Por exemplo, foi desenvolvido um kit diagnóstico baseado em nanotecnologia que pode ser aplicada ao conceito de *Point-of-Care* (POC). Como o nome indica, os testes POC podem fornecer diagnósticos rapidamente sem exigir processamento laboratorial externo de amostras, fornecendo resultados precisos e rápidos de diagnósticos de uma forma muito simples, sem a necessidade de equipamentos de grande escala, podendo ser manuseado pelo próprio paciente. Além disso, o kit pode ser usado para fornecer diagnósticos em situações de emergência em comparação com os procedimentos convencionais de teste laboratorial. Esses sistemas estão em linha com a recente decisão da Organização Mundial da Saúde (OMS), que prioriza o diagnóstico genético ou proteico para COVID-19 com base no sistema POC (CHAKHALIAN et al., 2020; SAXENA et al., 2021)

Um sistema de diagnóstico proposto por pesquisadores coreanos se objetivou em um dispositivo de biossensor baseado em transistor de efeito de campo (FET) para detectar SARS-CoV-2 em amostras clínicas. O sensor foi produzido revestindo folhas de grafeno do FET com um anticorpo específico contra a proteína *spike* SARS-CoV-2. O desempenho do sensor foi determinado usando proteínas do antígeno, cultura de vírus e espécimes de esfregaços nasofaríngeos de pacientes com COVID-19. O FET conseguiu detectar a proteína *spike* em concentrações de 1 fg/ml em solução salina tamponada com fosfato e meio de transporte clínico 100fg/ml (SEO et al., 2020).

Mointra et al. (2020), relataram o uso das nanopartículas de ouro que detectam uma determinada proteína de sequência genética do vírus SARS-Cov-2. Essa interação se inicia quando o biossensor se liga à sequência gênica do vírus, e as nanopartículas de ouro são responsáveis pela transição do reagente líquido do roxo para o azul. Dessa forma, a mudança visual indicou o diagnóstico direto do vírus SARS-CoV-2 na amostra. O princípio se baseia no acoplamento de moléculas biológicas formando estruturas híbridas de nanopartículas de ouro biológicas, promovendo uma detecção do alvo do vírus. Assim, o biossensor para diagnóstico rápido proposto apresentou aumento do nível de sensibilidade do teste e uma melhor faixa de detecção, reduzindo também o tempo de detecção.

Estudos de Chen et al. (2020), relataram o uso de um chip de diagnóstico que usa nanopartículas de **polímero de poliestireno para a detectar eficazmente anticorpos** anti-SARS-COV-2 em amostra de soro humano. Os pesquisadores então testaram 7 amostras que foram positivas por transcrição reversa (RT-PCR) e 12 que foram negativas, mas clinicamente suspeitas para a presença de IgG anti-SARS-CoV-2. Uma

das amostras negativas foi considerada positiva para o SARS-CoV-2 IgG, enquanto os resultados das outras amostras foram consistentes com os obtidos por RT-PCR. Os dispositivos são de simples manuseio e a presença de anticorpos é revelada numa região (uma tira de papel) do dispositivo na forma de listras coloridas, indicando testes positivos ou negativo. Assim, este ensaio pode atingir a detenção rápida e sensível de anti-SARS-CoV-2 IgG no soro humano e permitir a identificação positiva em casos suspeitos.

A fim de reduzir testes de diagnósticos falso negativo. Pesquisadores da Universidade de Nebraska, nos Estados Unidos, criaram uma nova classe de swabs de nanofibras 3D hierárquicos produzidos pela expansão de membranas eletrofiadas com uma técnica de espumação de gás inspirada em sólidos revolução. Os cotonetes de nanofibra melhoram significativamente a absorção e liberação de proteínas, células, bactérias, DNA de vírus. A implementação de swabs de nanofibras na detecção de SARS-CoV-2 reduz as taxas de falso negativo, os esfregaços de nanofibras mostram uma grande promessa na melhoria da sensibilidade do teste, levando potencialmente ao diagnóstico preciso e oportuno de muitas doenças (McCARTHY et al., 2121).

4.2 NANOPARTÍCULAS NO TRATAMENTO DA COVID-19

Desde o surto do novo coronavírus, os pesquisadores têm tentado desenvolver tratamentos baseados em nanotecnologia. De acordo com a literatura, sistemas nanotecnológicos que empregam nanocarregadores como os lipossomas, nanopartículas poliméricas e lipídicas, nanopartículas metálicas e micelas oferecem vantagens em comparação aos atuais sistemas terapêuticos convencionais, como por exemplo a liberação controlada de fármacos, área de superfície aprimorada, estabilização e liberação dos componentes ativos das vacinas no corpo. Espera-se que o tratamento baseado nesses nanocarreadores, bem como o desenvolvimento de vacinas, melhorem a eficácia, as estratégias de imunização e a distribuição direcionada para promover respostas imunológicas para coronavírus (SARAVANAN et al., 2021; THARAYIL et al., 2021).

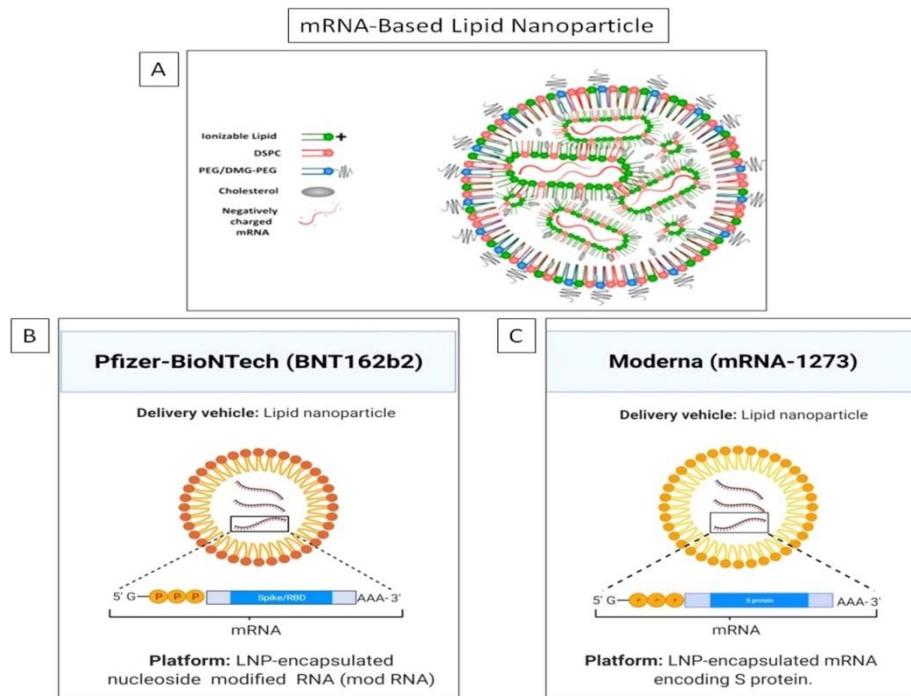
Pesquisadores do Chipre têm feito um grande trabalho com a utilização de nanopartículas de quitosana disponibilizadas em um sistema de aerossol. Foi observado que o produto desenvolvido, nomeado de Navochizol, permitiram o encapsulamento de diversos fármacos, para transportá-los aos pulmões, a fim de ter ação efetiva na cura infecções graves por COVID-19. De acordo com os pesquisadores, os aerossóis Navochizol podem fornecer uma dose terapêutica a um paciente por um período que varia de 25min a 3horas. É importante salientar, que o uso da quitosana no desenvolvimento de

nanopartículas pode oferecer muitos benefícios, como baixa toxicidade e biodegradabilidade em modelos *in vitro* e *in vivo*. (SARAVANAN et al., 2021).

Com o novo coronavírus se alastrando em todo o mundo e o índice de mortes aumentando cada vez mais, pesquisadores de todo mundo em resposta correram contra o tempo em busca do desenvolvimento de medidas profiláticas como as vacinas, com o intuito de impedir a rápida propagação da doença. Com uma velocidade sem precedentes, ao final de 2020, duas vacinas de RNA mensageiro (mRNA) baseadas em nanomedicina denominadas BNT162b2 e mRNA-1273, das farmacêuticas Pfizer e Moderna respectivamente, receberam autorização de uso emergencial da Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos da América. Foi a primeira vez na história em que duas vacinas baseadas em mRNA utilizando nanopartículas lipídicas (LNPs) receberam autorização de uso de emergência (WU; LI, 2021).

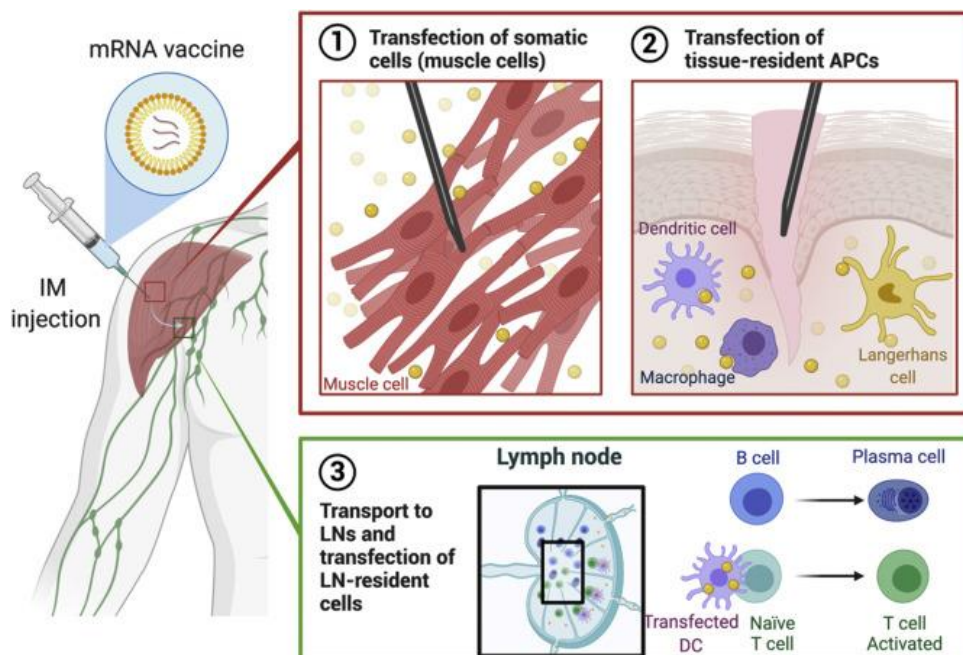
A eficácia é um parâmetro importante para vacinas e é definida como a redução percentual na incidência da doença entre o grupo vacinado durante o ensaio clínico em comparação com um grupo de controle não vacinado em condições semelhantes. Os dados primários apresentam que BNT162b2 e mRNA-1273 têm uma eficácia de 95% e 94,5% contra SARS-CoV-2, respectivamente. A vacina Moderna é baseada em um mRNA estabilizado da proteína *spike* viral e a BNT162b2 é baseada em um RNA modificado por nucleosídeo (modRNA) do vírus SARS-CoV-2 (KHURANA et al., 2021). A Figura 3 mostra o portador de entrega da chave e a Figura 4 elucida o mecanismo de ação das vacinas de mRNA.

Figura 3: A) A estrutura geral da nanopartícula lipídica (LNP) mostrando os componentes principais e a carga única de mRNA de, B) A vacina Pfizer-BioNTech é baseada em um RNA modificado por nucleosídeo (modRNA) do vírus SARS-CoV-2 e C) A Vacinas Moderna se baseia e um mRNA estabilizado da proteína spike viral.



Fonte:(KHURANA et al., 2021)

Figura 4: Modos de ação de vacinas de mRNA administradas por via intramuscular. (1, 2) as vacinas de mRNA podem transfectar (1) células musculares, bem como (2) APCs residentes em tecidos próximos ao local da injeção. (3) vacinas de mRNA podem fluir para os linfonodos proximais (LNs) e transfectar células residentes em LN, resultando na ativação do desenvolvimento de células T e B.



Fonte: (KIM et al., 2021)

Recentemente, a Novavax divulgou os resultados de seus testes clínicos de fase 3 da NVX-CoV2373, sua vacina candidata para a COVID-19, e obteve eficácia de 89,3%. Diferente das vacinas da Pfizer e Moderna, que utilizam fragmentos de mRNA, a vacina da Novavax utiliza fragmentos de proteínas do vírus, especificamente as que compõem a proteína *spike*. A NVX-CoV2373 é uma vacina de nanopartículas de SARS-CoV-2 recombinante, construída a partir do comprimento total (ou seja, incluindo o domínio transmembrana), glicoproteína de pico SARS-CoV-2 de tipo selvagem, que medeia a ligação do vírus para o receptor da enzima conversora de angiotensina humana 2 (hACE2) das células hospedeiras para a entrada celular e serve como um alvo chave para o desenvolvimento de anticorpos e vacinas. Em testes realizados em roedores e primatas, a NVX-CoV2373 induziu altos títulos de anticorpos medidos contra a proteína anti-*spike* que bloqueou a ligação do receptor hACE2 e alcançou a neutralização do vírus de tipo selvagem que excedeu a magnitude das respostas medidas no soro convalescente humano e que forneceu proteção contra o novo coronavírus. Além disso, respostas de células TCD4⁺ e TCD8⁺ polifuncionais foram induzidas com um fenótipo dominante T helper 1 (Th1) (TIAN et al., 2021).

Apesar de várias vacinas emergentes, ainda não existe uma terapêutica verificável direcionada especificamente para o novo coronavírus. Diante disso, pesquisadores australianos desenvolveram um antiviral que se mostrou capaz de impedir a replicação do SARS-CoV-2. Eles utilizaram nanopartículas lipídicas onde encapsularam vários fragmentos de RNA de pequena interferência (siRNAs). Segundo os pesquisadores, vários siRNAs foram testados, porém três siRNAs conseguiram efetivamente inibir o SARS-CoV-2, com uma taxa de efetividade de 90%. Os primeiros testes *in vivo*, mostraram-se bastante promissores por conseguir inibição da infecção nos pulmões dando assim uma taxa de sobrevivência maior para os camundongos tratados com siRNA. Os pesquisadores concluíram que essa nova abordagem com LNP-siRNA pode-se ser administrada em humanos de forma escalonável aos primeiros sinais de infecção pelo o novo coronavírus, e mostra-se ser uma alternativa como tratamento coadjuvante auxiliando as vacinas atuais (IDRIS et al. 2021).

Nanopartículas de prata (AgNPs), devido à sua atividade antiviral inata contra um amplo espectro de vírus, incluindo HIV, HBV, HPV, MERS, SARS, H1N1, RSV, HSV, vírus da varíola, hantavírus e vírus do tataribe, ganharam atenção como um possível abordagem terapêutica para várias infecções virais. AgNPs também são conhecidos por exercerem sua atividade antiviral por ligação seletiva a proteínas ricas em grupos

sulfidrilas e desestabilizar a proteína por clivagem da ligação dissulfeto, tornando o vírus inativo. As ligações dissulfeto tem uma importância fundamental das ligação da proteína *spike* SARS-CoV-2 com a enzima ACE2, interrompendo esta ligação viral, o vírus será inativado. Considerando o mecanismo de ação das nanopartículas de prata, pode-se presumir que exercem efeitos antiviral no SARS-CoV-2 ao romper as ligações dissulfeto na proteína *spike* e nos receptores ACE2. Outros estudos estão sendo conduzidos para encontrar o mecanismo antiviral dos AgNPs no SARS-CoV-2 e elucidá-lo em detalhes posteriormente (JEREMIAH et al., 2020; PANDEY et al., 2021).

Os pontos quânticos de carbono diferentes (CQDs), podem ser empregados como alternativas perfeitas contra infecções patogênicas por coronavírus humanos. Eles podem ser sintetizados rapidamente por meio de vários métodos simples e baratos, e suas excelentes propriedades ópticas oferecem possibilidades de rastreamento *in vivo* e recentemente foi demonstrado que os CQDs são estruturas adequadas para interferir na entrada de vírus nas células. Foram testado sete CDQs, onde três (CQDs-3, -5, -6) mostraram interferir significativamente com a infecção por HCoV-229E-Luc, através da inibição da interação do receptor da proteína *spike* com a membrana da célula hospedeira (LOCZECHIN et al., 2019).

Outra alternativa terapêutica pesquisadores da Universidade de Manitoba, no Canadá, propuseram uma nova abordagem terapêutica utilizando a Terapia Fototérmica (PTT). A PTT é uma técnica minimamente invasiva que aproveita nanopartículas para converter luz infravermelha próxima (NIR) em calor, a fim de destruir as células-alvo, essa abordagem mostrou-se eficiente na eliminação da carga de vírus das vias aéreas e protegendo os pulmões dos efeitos fatais do vírus. Os pesquisadores direcionaram-se ao vírus usando nanobastões de ouro (AuNRs) funcionalizados com enzima conversora de angiotensina humana 2 (ACE2) seguindo por irradiação com NIR para a erradicação seletiva de SARS-CoV-2 sem efeitos fora do alvo. Os pesquisadores relataram que essa abordagem obteve segurança na administração, embora exija mais pesquisas, mostrou-se ser um tratamento de primeira linha para pacientes com COVID-19 hospitalizados que estão passando por problemas respiratórios graves ou pertencem a uma população de alto risco, por exemplo, idosos e pacientes diabéticos (LABOUTA et al., 2021).

4.3 NANOPARTÍCULAS NA PREVENÇÃO CONTRA A SARS-COV-2

A COVID-19 é contagiosa e transmitida de uma pessoa para outra através de microgotas liberadas durante os espirros e tosses ou ao tocar em superfícies contaminadas.

Vários estudos indicam que o SARS-CoV-2 pode permanecer infeccioso de 2 horas até 9 dias em diferentes tipos de matérias, uma vez que na forma de aerossol o vírus persistiu por 3 horas, já em outras superfícies como plástico e aço inoxidável o vírus foi detectado em até 72 horas após aplicação, no caso do papelão nenhum SARS-CoV-2 foi detectado após o período de 24 horas. Em temperaturas mais altas, como 30°C ou 40°C, ocorre uma menor persistência do coronavírus. Nessa situação, a OMS recomendou o uso de máscaras, manutenção da higiene pessoal, desinfecção de superfícies como maçanetas, cadeiras, interruptores, mesas, etc. Esta desinfecção pode ser feita utilizando desinfetantes como álcool 70%, sabão, hipoclorito de sódio a 0,1%, peróxido de hidrogênio a 0,5%, cloreto de benzolcônio de 0,05% a 0,2%, entre outros (DOREMALEN et al., 2020; KAMPF, 2020).

Estudos conduzido por Huang et al. (2020), demonstram que, em diferentes condições de operação, os desinfetantes à base de álcool e água podem não funcionar completamente, apontando para a necessidade de desenvolver desinfetantes que não sejam tóxicos e persistam por mais tempo. Nesse cenário, a nanotecnologia abre um novo caminho para o desenvolvimento de sistemas desinfetantes eficientes com atividade antimicrobiana e capacidade de autolimpeza. As nanopartículas metálicas (nanopartículas de prata, cobre, dióxido de titânio), que podem liberar a substância ativa em resposta a estímulos eletrotérmicos, fotocatalíticos e fototérmicos, podem possuir atividade antibacteriana, antiviral e antifúngica e suas aplicações no mencionado campo se mostra interessante. Por exemplo, avaliações preliminares mostraram que o revestimento de nanocluster de prata/compósito de sílica em máscaras faciais teve efeitos viricidas contra SARS-CoV-2. Em outro exemplo, NanoTechSurface, Itália, desenvolveu uma fórmula durável e autoesterilizante composta de dióxido de titânio e íons de prata para desinfetar superfícies. De forma semelhante, a FN Nano Inc., nos EUA, desenvolveu um revestimento fotocatalítico (mediado pela luz) à base de nanopartículas de dióxido de titânio, que pode decompor compostos orgânicos incluindo vírus na superfície por exposição à luz, danificando a membrana viral (TELEBIAN et al., 2020).

A utilização das máscaras cirúrgicas descartáveis é comum e se faz necessária os pacientes, médicos e até mesmo a população em geral. Porém, as máscaras cirúrgicas atuais não podem se autoesterilizar para serem reutilizadas ou recicladas para outras aplicações. Os elevados custos econômicos e ambientais resultantes estão prejudicando ainda mais as sociedades em todo o mundo. Nesse cenário, Zhong e colaboradores (2020), desenvolveram um método único para funcionalizar as máscaras cirúrgicas

comercialmente disponíveis com excelentes propriedades de autolimpeza e fototérmica. Os pesquisadores utilizaram um método de transferência direta induzida por laser dual-mode desenvolvido para depositar grafeno de poucas camadas nas máscaras cirúrgicas. Sob iluminação solar, a temperatura de superfície da máscara funcional pode aumentar rapidamente para mais de 80°C, tornando as máscaras reutilizáveis ao final do processo. Além disso, estas máscaras revestidas de grafeno podem ser recicladas diretamente para uso em dessalinização movida a energia solar com excelente desempenho de rejeição de sal para uso a longo prazo.

Estudos conduzidos por Leung e Sun (2020), onde eles desenvolveram filtros de ar a base de nanofibras de fluoreto de polivinilideno (PVDF), um polímero tecnológico importante, carregadas capazes de barrar a passagem do SARS-CoV-2. Usando o filtro de nanofibra carregado de 6 camadas de PVDF, os resultados dos testes de laboratório usando aerossóis NaCl monodispersos de 50, 100 e 300 nm produziram eficiência de filtração, respectivamente, 92%, 94% e 98%, sendo qualificado como um “respirador N98”.

Um estudo de revisão sobre a eficácia dos equipamentos de proteção individual, com ênfase nas máscaras, demonstrou que em condições experimentais, as máscaras N95 apresentam melhor proteção do que as máscaras cirúrgicas devido à filtração eficiente tanto de nanopartículas quando de bioaerossóis (CARVALHO; TEIXEIRA, 2020). Embora as máscaras N95 sejam proclamadas como as mais eficazes até o momento, elas têm eficácia de apenas 85% para partículas menores que 300nm. No entanto, o vírus causador da COVID-19 tem uma faixa de diâmetro de 60 - 140nm, mostrando a necessidade de máscaras mais eficientes. Uma das estratégias a ser adotada para solucionar esse problema seria a utilização da tecnologia de nanofibra, produzidas por eletrofição. As nanofibras apresentam como vantagem o fornecimento de uma grande área de superfície para filtragem e também podem ser funcionalizadas com diferentes grupos quimicamente ativos para capturar e neutralizar as partículas nanométricas e infectantes (ADHIKARI et al., 2020; CHINTAGUNTA et al., 2021).

Já para a proteção das mãos, as luvas com infusão de nanopartículas de prata podem fornecer atividade viricida. Existem também estruturas revestidas com receptor ACE2 como nanoflores com pétalas contendo nanopartículas utilizadas na amplificação da atividade enzimática. A membrana da célula humana, o alvo instintivo do vírus SARS-CoV-2, tem sido utilizado para criar nanoesponjas que se ligam ainda mais ao vírus, neutralizando-o de uma maneira dependente da concentração. Porém, derivados dos

sulfatos de óxido de grafeno fornecem uma opção mais viável. Os vírus que normalmente se ligam aos carboidratos do receptor da célula, podem ser imitados por antivirais celulares, como o sulfato de heparina. Estudos recentes demonstraram que a interação entre a proteína *spike* do SARS-CoV-2 e a heparina inicia uma mudança conformacional da proteína. Portanto, um amálgama de heparina e outros sulfatos reaproveitados em nanopartículas de óxido de grafeno pode ser utilizado para absorver a SARS-CoV-2. (CHINTAGUNTA et al., 2021).

5 CONCLUSÃO

A COVID-19 é uma pandemia de proporções globais devido ao elevado risco de contaminação, complicação respiratórias severas e impacto econômico. O desenvolvimento de sistemas de aplicação de antivirais baseados em nanotecnologia é uma estratégia potencial para melhorar a eficácia e segurança das terapias atuais, aumentando assim sua eficácia antiviral e reduzindo a sua toxicidade. O uso de nanopartículas como adjuvantes vacinais também tem produzido resultado satisfatório, que auxiliaram no desenvolvimento de vacinas antivirais eficazes e seguras. Com isso, a nanotecnologia mostrou-se uma ferramenta com enorme potencial no diagnóstico, prevenção e tratamento no combate a COVID-19.

REFERÊNCIAS

- ADHIKARI, S. et al. Nanomaterials for diagnostic, treatment and prevention of COVID-19. **Applied Science and Technology Annals**, v. 1, n. 1, p. 155–164, 2020.
- CARVALHO, W.; TEIXEIRA, L. A. As máscaras faciais podem proteger contra a COVID-19?. **InterAmerican Journal of Medicine and Health**, 2020.
- CHAKHALIAN, D. et al. Opportunities for biomaterials to address the challenges of COVID-19. **J. Biomed Mater Res A.**, v. 108, n. 10, p. 1974-1990, 2020.
- CHEN, Z. et al. Rapid and Sensitive Detection of anti-SARS-CoV-2 IgG, Using Lanthanide-Doped Nanoparticles-Based Lateral Flow Immunoassay. **Analytical Chemistry**, v. 92, n. 10, p. 7226–7231, 2020.
- CHINTAGUNTA, A. D. et al. Nanotechnology: an emerging approach to combat COVID-19. **Emergent Materials**, p. 119–130, 2021.
- DOREMALEN, N. VAN et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1 To. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 12, p. 1177–1179, 2020.
- HASANZADEH, A. et al. Nanotechnology against COVID-19: Immunization, diagnostic and therapeutic studies. **J Control Release**, v. 336, p. 354-374, 2021.
- HUANG, H. et al. COVID-19: A Call for Physical Scientists and Engineers. **ACS Nano**, 2020.
- IDRIS, A. et al. A SARS-CoV-2 targeted siRNA-nanoparticle therapy for COVID-19. **Molecular Therapy**. Maio, 2021.
- JEREMIAH, S.S et al. Efeito antiviral potente de nanopartícula de prata em SARS-CoV-2. **Biochem Biophys Res Commun**, v.533, n.1, p. 195-200, 2020.
- KAMPF, G. Potential role of inanimate surfaces for the spread of coronaviruses and their inactivation with disinfectant agents. **Infection Prevention in Practice**, v. 2, n. 2, p. 100044, 2020.
- KHAN, A. H. et al. COVID-19 transmission, vulnerability, persistence and nanotherapy: a review. **Environmental Chemistry Letters**, n. 0123456789, 2021.
- KHURANA, A. et al. Role of nanotechnology behind the success of mRNA vaccines for COVID-19. **Nano Today**, v. 38, n. November 2020, p. 101142, 2021.
- KIM, J. et al. Self-assembled mRNA vaccines. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 170, p. 83–112, 2021.
- LABOUTA, H.I. et al. Terapia fototérmica plasmônica localizada como um paradigma de tratamento que salva vidas para pacientes com COVID-19 hospitalizados. **Plasmonics**, v.16, p.1029-1033, 2021.

LANA, R.M. et al. Emergência do novo coronavírus (SARS-CoV-2) e o papel de uma vigilância nacional em saúde oportuna e efetiva. **Cadernos de Saúde Pública**, vol.36, n.3, Rio de Janeiro, Mar. 2020.

LEUNG, W.W.; SUN, Q. Filtro de nanofibra de multicamadas PVDF carregado na filtração de novos coronavírus simulados transportados pelo ar (COVID-19) usando nanoaerossóis ambientais. **Sep Purif Technol**, v.245, 2020.

LOCZETCHIN, A. et al. Functional Carbon Quantum Dots as Medical Countermeasures to Human Coronavirus. **ACS Appl Mater Interfaces**, v. 11, n.46, p. 42964-42974, 2019

MCCARTHY, A. et al. Ultra-absorptive Nanofiber Swabs for Improved Collection and Test Sensitivity of SARS-CoV-2 and other Biological Specimens. **ACS Nano**, v. 21, n. 3, p. 1508-1516, 2021.

MOITRA, P. et al. Selective Naked-Eye Detection of SARS-CoV-2 Mediated by N Gene Targeted Antisense Oligonucleotide Capped Plasmonic Nanoparticles. **ACS Nano**, v. 14, n. 6, p. 7617–7627, 2020.

OLIVEIRA, W. K. DE et al. Como o Brasil pode deter a COVID-19. **Epidemiologia e serviços de saúde : revista do Sistema Unico de Saude do Brasil**, v. 29, n. 2, p. e2020044, 2020.

PANDEY, A. et al. Nanoplataformas terapêuticas e diagnósticos arquitetadas para combater a SARS-CoV-2: papel dos materiais inorgênicos, orgânicos e radioativos. **ACS Biomater Sci Eng.**, v.7, n.1, p. 31-54, 2021.

PRASANNA, P. et al. Nanotherapeutics in the treatment of acute respiratory distress syndrome. **Life Sciences**, v. 276, p. 119428, 2021.

RHOUATI, A. et al. Analysis of recent bio-nanotechnologies for coronavirus diagnosis and therapy. **Sensors**, v. 21, n. 4, p. 1–17, 2021.

SARAVANAN, M. et al. Microbial Pathogenesis Nanotechnology-based approaches for emerging and re-emerging viruses: Special emphasis on COVID-19. **Microbial Pathogenesis**, v. 156, n. April, p. 104908, 2021.

SAXENA, A. et al. Recent advances in materials science: a reinforced approach toward challenges against COVID-19. **Emergent Materials**, v. 2019, p. 57–73, 2021

SEO, G. et al. Rapid Detection of COVID-19 Causative Virus (SARS-CoV-2) in Human Nasopharyngeal Swab Specimens Using Field-Effect Transistor-Based Biosensor. **ACS nano**, v. 14, n. 4, p. 5135–5142, 2020.

TELEBIAN, S. et al. Desinfetantes baseados em nanotecnologia e sensores para SARS-CoV-2. **Nat. Nanotechnol**, v.15, p. 618-621, 2020.

THARAYIL, A. et al. New insights into application of nanoparticles in the diagnosis and screening of novel coronavirus (SARS-CoV-2). **Emergent Materials**, p. 101–117, 2021.

TIAN, J. H. et al. SARS-CoV-2 spike glycoprotein vaccine candidate NVX-CoV2373 immunogenicity in baboons and protection in mice. **Nature Communications**, v. 12, n. 1, 2021.

WU, Z.; LI, T. Nanoparticle-Mediated Cytoplasmic Delivery of Messenger RNA Vaccines: Challenges and Future Perspectives. **Pharmaceutical Research**, v. 38, n. 3, p. 473–478, 2021.

YANG, D. Application of nanotechnology in the COVID-19 pandemic. **International Journal of Nanomedicine**, v. 16, p. 623–649, 2021.

ZHONG, H. et al. Máscaras de grafeno reutilizáveis e recicláveis com excelentes desempenhos superhidrofóbicos e fototérmicos. **ACS Nano**, v.14, n. 5, p.6213-6221, 2020.