



ISSN: 2230-9926

Available online at <http://www.journalijdr.com>

IJDR

International Journal of Development Research
Vol. 11, Issue, 12, pp. 52864-52867, December, 2021

<https://doi.org/10.37118/ijdr.23696.12.2021>



RESEARCH ARTICLE

OPEN ACCESS

NANOPARTÍCULAS DE OURO APLICADA NO INFARTO DO MIOCÁRDIO

*Andrea Romero Karmouche, Thais Keiko Siroma and Josivaldo Godoy da Silva

Pós-Graduação Saúde e Desenvolvimento da Região Centro-Oeste, Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS)

ARTICLE INFO

Article History:

Received 20th September, 2021
Received in revised form
17th October, 2021
Accepted 02nd November, 2021
Published online 28th December, 2021

Key Words:

Doenças cardíacas, Infarto do miocárdio, Nanomedicina, Nanopartículas de ouro.

*Corresponding author:
Andrea Romero Karmouche

ABSTRACT

O infarto agudo do miocárdio (IAM) é uma das principais causas de mortalidade no mundo, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), o IAM aumentou de 2 milhões para 8,9 milhões o número de mortes. O IAM possui uma elevada prevalência e mesmo quando há tratamento adequado, ficam sequelas como arritmias cardíacas e insuficiência cardíaca desenvolvem-se de forma progressiva, e resultam em queda significativa da qualidade de vida devido à redução na capacidade funcional do indivíduo. O objetivo deste artigo foi verificar a combinação de aplicação da nanotecnologia associada a terapia com nanopartículas de ouro (AuNP) integradas especificamente no IAM. Como metodologia caracterizou na busca de artigos científicos de forma exploratória e descritiva sobre o tema das nanopartículas de ouro aplicada no IAM, utilizando as bases de dados *National Library of Medicine (PubMed)*, *Scientific Electronic Library Online (SciELO)*, *Google Acadêmico*, *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS)*, *Biblioteca Virtual em Saúde (BVS)* e *Periódico da Capes*, com poucos artigos contemplados. Os trabalhos pesquisados, com a utilização de ratos, mostraram que as nanopartículas de ouro tem uma boa resposta no tratamento da área infartada, associada ao sistema de entrega de drogas (DDS), sem apresentar toxicidade.

Copyright © 2021, Andrea Romero Karmouche et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Citation: Andrea Romero Karmouche, Thais Keiko Siroma and Josivaldo Godoy da Silva. "Nanopartículas de ouro aplicada no infarto do miocárdio", *International Journal of Development Research*, 11, (12), 52864-52867.

INTRODUCTION

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) a primeira causa de morte no mundo, em 2019, foi infarto agudo do miocárdio (IAM), representado por 16% do total de mortes no mundo. Desde 2000 o maior aumento nas mortes foi por IAM, que passou de 2 milhões para 8,9 milhões de mortes em 2019. Além de ter como consequência a morte, alguns pacientes pós infarto agudo do miocárdio evoluem em complicações como a insuficiência cardíaca, o que a torna uma das doenças cardíacas com elevada prevalência e que resulta em uma redução significativa da qualidade de vida devido à redução da capacidade funcional que o indivíduo desenvolve. Embora muitos desses pacientes portadores de insuficiência cardíaca sobrevivam por muitos anos, a doença é progressiva e também está associada a uma elevada taxa de mortalidade anual de cerca de 10% (SPIVAK *et al.*, 2013). Apesar dos inúmeros avanços na área da saúde para o tratamento do IAM, ainda não se conseguiu reduzir a sua prevalência, complicações e taxas de mortalidade. Portanto, discute-se atualmente uma nova realidade em saúde, o papel da nanomedicina preditiva, preventiva e personalizada (PPPM), cujo objetivo é diagnosticar, observar o processo de tratamento na

transformação do tecido e analisar parâmetros precoces (biomarcadores) para prever o desfecho, orientado por um processo de tomada de decisão, como por exemplo, fazer o direcionamento do medicamento correto, com a finalidade de fornecê-lo ao paciente no momento exato para sua doença e na dose certa (SPIVAK *et al.*, 2013). Algumas outras conquistas marcantes do final do século passado são o aprimoramento das nanopartículas, materiais biológicos e sintéticos em tamanho nanométrico, com propriedades peculiares, muitas vezes inesperadas, que são diferentes das propriedades das partículas em macro e microescala. As nanopartículas já estão sendo empregadas como uma ferramenta benéfica em vários campos, como imagem, detecção de doenças, sistema de entrega de drogas, sistemas de entrega de genes, rotulagem biológica e no tratamento do câncer. (SPIVAK *et al.*, 2013; VINODHINI, *et al.*, 2014). Os avanços em nanociências tais como nanotecnologia e nanofármacos levam à construção de novos materiais e dispositivos para vários fins científicos e terapêuticos, que são aplicáveis em diagnósticos moleculares, nano-diagnósticos e melhorias na descoberta, *design* e sistema de entrega de drogas (DDS), incluindo nanofármacos, prometendo aumentar a capacidade dos médicos de tratar alguns dos desafios responsáveis

por cardio-mortalidade celular, morbidade e numerosas consequências sociais (LANZA *et al.*, 2006). Uma das aplicações refere-se a utilização de nanopartículas de ouro conhecidas por ativar processos metabólicos, reduzir a pressão arterial, melhorar a circulação sanguínea e que possuem efeito bactericida (SPIVAK *et al.*, 2013). Portanto, o objetivo desta pesquisa foi avaliar a combinação da aplicação da nanotecnologia associada a terapia com o desenvolvimento de AuNP integradas no campo da cardiologia, mais especificamente ao IAM, ainda não empregado na prática clínica mas de grande relevância, visto a dimensão do impacto na morbidade e mortalidade das doenças cardiovasculares na atualidade, visando proporcionar benefícios econômicos.

METODOLOGIA

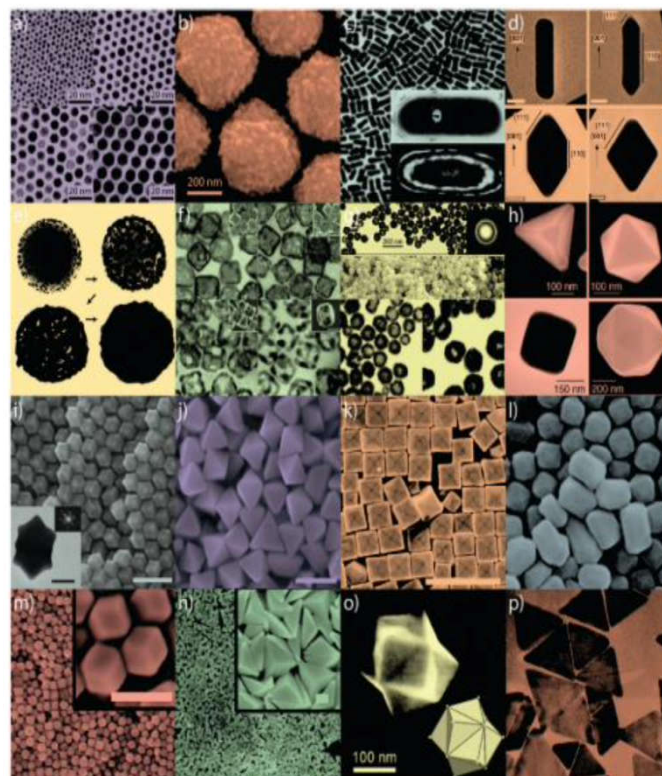
A metodologia se caracteriza de forma exploratória e descritiva sobre o tema das nanopartículas de ouro aplicada no infarto agudo do miocárdio. A busca limitou-se a artigos publicados entre os anos de 2006 a 2021, em português ou em outras línguas. As bases de busca incluíram os seguintes bancos de dados bibliográficos: *National Library of Medicine (PubMed)*, *Scientific Electronic Library Online (SciELO)*, *Google Acadêmico*, *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS)*, *Biblioteca Virtual em Saúde (BVS)* e *Periódico da Capes*. Como descritores e palavras-chaves, com o operador booleano “e” ou “and” foram pesquisados os termos “gold nanoparticles”, “cardio*” and “myocardial infarction”, com poucos artigos contemplados. Como procedimento padrão para seleção e inclusão de manuscritos no estudo, os resumos dos artigos foram lidos e, caso não estivessem dentro do objetivo do estudo, eram excluídos. Na sequência, foi estruturada uma revisão de escopo da literatura.

REVISÃO DE LITERATURA

Infarto agudo do miocárdio: O IAM é uma doença multifatorial, tendo a predisposição genética, a hipertensão arterial sistêmica, o diabetes mellitus, a dislipidemia, o tabagismo e a obesidade, como alguns dos fatores de risco bem estabelecidos que contribuem para a formação de placa aterosclerótica. (PIEGAS *et al.*, 2015). É caracterizado pela presença da placa aterosclerótica no lúmen arterial coronariano, em que, ao desencadear a interrupção do fluxo de sangue para uma região específica do coração, seja através do aumento progressivo de sua espessura, ou por sua ruptura e formação de trombo intracoronariano, causa a doença isquêmica cardíaca (TARTUCE, 2017). As consequências secundárias à isquemia é desencadear eventos com necrose e apoptose dos cardiomiócitos, proliferação de fibroblastos, transformação de cardiomiócitos em miofibroblastos, além de infiltração de células inflamatórias, o chamado remodelamento cardíaco, induzindo a hipertrofia dos miócitos, com deposição de colágeno, culminando com hipertrofia e fibrose miocárdica, e consequentemente, a insuficiência cardíaca devido a perda da estrutura e da função cardíaca, que pode ocorrer de maneira grave e irreversível (TARTUCE, 2017; TIAN *et al.*, 2018). A insuficiência cardíaca é uma doença que contribui para um prejuízo na demanda metabólica dos tecidos e consequentemente graves danos ao paciente, com redução da expectativa de vida, aumento de morbidades, internações e na qualidade de vida. A incidência de insuficiência cardíaca nos indivíduos com idade entre 50 e 59 anos é de 0,2 - 0,3% aumentando em dez vezes entre 80 a 89 anos (TARTUCE, 2017). O tratamento específico para o IAM é o restabelecimento do fluxo sanguíneo adequado para a região acometida, seja através de medidas farmacológicas utilizando agentes fibrinolíticos, ou de forma mecânica, através da angioplastia coronariana, sendo já bem determinada a importância na urgência do tratamento a fim de reduzir as complicações

secundárias à isquemia cardíaca (PIEGAS *et al.*, 2015). No entanto, a despeito dos tratamentos existentes, ainda há uma ascensão na incidência das doenças cardiovasculares, sendo que as atuais terapias atuam apenas no controle dos sintomas sem eliminar a doença que já está instalada, expondo uma necessidade crítica no desenvolvimento de novas terapias para a cura da lesão miocárdica (TARTUCE, 2017).

Nanopartículas de ouro: As nanopartículas inorgânicas vêm demonstrando funcionalidade e propriedades biológicas, físicas, químicas significativamente distintas e instigou diferentes grupos de pesquisa para a investigação sobre a sua utilização devido à sua surpreendente gama de aplicações (BHATTACHARYA *et al.*, 2008). A nanotecnologia tem uma definição muito ampla baseada em escala, e os nanomedicamentos também não se baseiam apenas no tipo de medicamento ou sua função, mas também no intervalo de tamanho nano. Enquanto a maioria da nanotecnologia é esperada ter um limite de até 100 nm, no campo de distribuição de drogas, isso é mais geralmente aceito como medicamentos em o tamanho varia de alguns nanômetros a 1.000 nm em diâmetro (SPIVAK *et al.* 2013). Com a evolução da forma de síntese das AuNPs, podem ser atualmente sintetizadas de várias formas e tamanhos, como é mostrado na Figura 1. A quantidade de publicações na comunidade científica relacionada a AuNPs teve um crescimento exponencial. As aplicações mais citadas na utilização de AuNPs na área biotecnológica: terapia fototérmica, terapia fotodinâmica, imagem de raio-X e drug delivery (ELAHI *et al.*, 2018). Sendo as nanopartículas esféricas e na forma de nanotubos as mais utilizadas (MELO *et al.*, 2020).



Fonte: (Dreaden *et al.*, 2012)

Figura 1. AuNPs com vários tamanhos e formatos, com potenciais aplicações na biotecnologia. a) Nanopartículas esféricas de 20 nm; b) Nanopartículas esféricas de 200 nm; c) Nanobastões; d) Nanobastões pontiagudos; e) Nanoconchas; f) Nanoestruturas; g) Nanoesferas ocas; h) tetraedros/octaedros/cubos/icosaedros; i) Dodecaedros; j) Octaedros; k) Nanocubos côncavos; l) Tetrahexaedros; m) Dodecaedros; n) Bipirâmides; o) Trisoctahedra; p) Nanoprismas.

Dentre os diferentes tipos de nanomateriais, as nanopartículas metálicas, principalmente AuNPs, têm atraído interesse de diversos campos da ciência, devido às suas particularidades: alto

coeficiente de absorção de raios-X, facilidade de manipulação sintética, possibilitando controle preciso sobre o aspecto de propriedades físico-químicas, forte afinidade de ligação a tióis, dissulfetos e aminas, propriedades ópticas e distintas propriedades eletrônicas. Desde o início do século XX, várias investigações foram realizadas sobre a existência de AuNPs anisotrópicos. As propriedades estruturais, ópticas, eletrônicas, magnéticas e catalíticas dos AuNPs anisotrópicos são diferentes e, na maioria das vezes, superiores às nanopartículas esféricas de ouro (ELAHI *et al.*, 2018). As aplicações biomédicas das AuNPs têm aumentado consideravelmente devido a sua baixa citotoxicidade e alta capacidade de interação às células, com isto, são utilizadas clinicamente para melhorar o potencial das drogas, alterando a farmacocinética, biodistribuição e absorção celular. Os efeitos atribuídos às AuNPs estão associados às propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, porém o seu exato mecanismo de ação ainda está pouco esclarecido (CHEN *et al.*, 2013).

Sistema de Entrega de Drogas (DDS): As AuNPs são amplamente utilizadas em sistemas de entrega de drogas (DDS), por causa de suas propriedades biológicas únicas, como sua segurança e capacidade de prolongar a ação do medicamento. Alguns estudos demonstraram que AuNPs se acumulam no coração, especialmente durante processos patológicos (TIAN *et al.*, 2018). Esses nanocarreadores são capazes de transferir vários medicamentos, como peptídeos, proteínas, DNAs de plasmídeo, pequenos RNAs de interferência (siRNAs) e agentes quimioterápicos. Além das nanopartículas esféricas, pesquisadores recentes propuseram nanobastões de ouro coloidal estável como um agente apropriado para a entrega de droga e nanocages de ouro. Ao ligar os receptores das células cancerígenas à superfície dos nanocages conjugados com moléculas bioativas, como anticorpos, ocorre a entrega direcionada da droga Verigene (aprovado pelo FDA) e Aurimmune (Fase-II), são nanomateriais à base de ouro para a aplicação de terapêuticas. (ELAHI *et al.*, 2018; LIAN *et al.* 2017). Os vetores de drogas também devem ser estáveis no sistema circulatório, mas se tornar instáveis sob condições apropriadas quando o órgão-alvo é alcançado. Os vetores de drogas carregam a droga por encapsulamento ou, mais ou menos, forte ligação (covalente, coordenação ou ligação supramolecular) (BOISSELIER e ASTRUC, 2009).

O formato das nanopartículas de entrega resultarão em uma localização bem sucedida e na entrega de drogas a alvos biológicos específicos, juntamente com a evasão eficiente do sistema reticuloendotelial diferentes vias de administração podem resultar em vários efeitos sobre a biodistribuição de carreadores de drogas. Além disso, as nanopartículas podem ser usadas para alterar a cinética de liberação de drogas, levando a uma liberação mais eficaz de medicamentos com uma necessidade reduzida de dosagem frequente. Aplicações particularmente interessantes de nanopartículas em a distribuição de drogas está relacionada ao sistema nervoso central e ao sistema cardiovascular (SPIVAK *et al.*, 2013). Os DDSs fornecem atributos positivos para uma droga "livre", melhorando a solubilidade, estabilidade *in vivo* e biodistribuição. Além disso, a grande carga de produtos farmacêuticos em DDSs pode render "reservatórios de drogas" para liberação controlada e sustentada para manter o nível de droga dentro da janela terapêutica. Por exemplo, uma nanopartícula de ouro com diâmetro de núcleo de 2 nm poderia ser, em princípio, conjugada com $\cong 100$ moléculas para ligantes disponíveis ($n \cong 108$) na monocamada (GOSH *et al.*, 2008). Existem variadas AuNPs para o uso de sistema de entrega de drogas (DDS) com por exemplo: a liberação de pequenas moléculas mediada pela glutatona, liberação de óxido nítrico e oxigênio singlete de nanopartículas de ouro, nanopartículas de ouro para distribuição de biomoléculas, sendo que o tamanho e a

funcionalidade ajustáveis os tornam uma estrutura útil para o reconhecimento e distribuição de biomoléculas. Eles modificados o sucesso na entrega de peptídeos, proteínas ou ácidos nucleicos como DNA ou RNA (GOSH *et al.*, 2008), o de efeito fototérmico de nanopartículas de ouro em terapia, e a direcionamento de nanopartículas de ouro *in vivo*.

RESULTADOS

Tartuce (2017), em sua dissertação, caracteriza um modelo de administração de AuNPs ligadas ao SESTAMIBI para testar a eficácia das nanopartículas de ouro como novas estratégias de tratamento para proteger o coração dos efeitos prejudiciais da lesão aguda de isquemia. A autora partiu da hipótese de que as AuNPs com suas propriedades antioxidantes e antiinflamatórias associado ao SESTAMIBI-99mTc, um radiofármaco utilizado já na medicina nuclear captado pelos cardiomiócitos através da difusão passiva, pudesse ser utilizado como um agente condutor de terapias amplificando o efeito terapêutico de modo a reduzir a lesão miocárdica, preservar a função sistólica do ventrículo esquerdo e prevenir o aparecimento da insuficiência cardíaca, além de minimizar os efeitos colaterais de tratamentos já existentes. No presente estudo observou-se que a utilização de AuNPs associada ao sestamibi não promoveu mudanças significativas nos níveis de troponina, independente da dose utilizada nos grupos, além de não promover quaisquer alterações no percentual de fibrose, no entanto, mostraram-se seguros em relação à toxicidade de forma a permitir sua aplicação em outros modelos experimentais. Brandt (2017), em seu estudo com ratos utilizando as AuNPs associadas ao SESTAMIBI sobre a lesão por reperfusão pós isquemia miocárdica, analisou o efeito sobre o remodelamento cardíaco em modelo experimental de IAM. Os resultados demonstraram em relação às citocinas anti e pró-inflamatórias, uma diminuição significativa nos níveis de fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) em área infartada, onde a dose de nanopartículas utilizada na reperfusão foi de 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Nos níveis de IL-6, também ocorreu uma diminuição significativa no grupo com a dose de 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ em relação ao grupo controle na área não infartada. Tomados em conjunto os dados mostram que a associação AuNPs/SESTAMIBI, em diferentes concentrações, pode trazer benefícios no controle do processo da lesão de reperfusão miocárdica no que diz respeito ao estresse oxidativo e ao processo inflamatório, tanto na área infartada quanto na área não infartada.

Ahmed *et al.* (2017), desenvolveu um estudo para investigar o papel das AuNPs de 50 nm de diâmetro no IAM induzido por isoproterenol, uma catecolamina sintética, em ratos albinos machos adultos. Dividiram 45 ratos, albinos, adultos machos Wistar, em 3 grupos. O grupo I ou grupo controle, o grupo II que receberam isoproterenol via subcutânea na dose de 100 mg/kg por três dias, e o grupo III, que receberam isoproterenol como o grupo II, seguida das AuNPs (400 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$) via intravenosa durante 14 dias consecutivos, seguido de análise por ecocardiografia e exame de microanálise com microscópio eletrônico. O grupo II revelou cardiomiócitos com citoplasma acidofílico profundamente corado, pequenos núcleos escuros, vacuolizações intracelulares, amplos espaços intercelulares e hemácias extravasadas, além de fibras de colágeno aumentadas, sendo que o grupo III mostrou que a maioria dos cardiomiócitos preservou a arquitetura normal, sugerindo que as AuNPs de 50 nm de diâmetro melhorou a lesão miocárdica após infarto do miocárdio induzido por isoproterenol em ratos. Somasutran *et al.* (2016), no estudo em ratos, usou desoxirribozima (DNAzyme) em AuNPs funcionalizadas para silenciar cataliticamente o TNF- α *in vivo* como um potencial terapêutico para o IAM. O trabalho mostrou os efeitos causados como uma consequência direta da supressão do citocina pró-inflamatória TNF- α em um cenário de IAM e promissora melhora

funcional aguda provocada pelo efeito antiinflamatório do RNAm, do TNF- α e no estágio inflamatório inicial pós IAM. No entanto, estudos de acompanhamento avaliando os efeitos crônicos deste tratamento no remodelamento cardíaco e função cardíaca são necessários para determinar se administrações repetidas são necessárias para sustentar os benefícios do TNF- α . Laza *et al*, em seu estudo com as nanopartículas de ouro na abordagem teve o potencial de melhorar os resultados da célula terapia para infarto do miocárdio, que está em ensaios clínicos. Foi relatado que aplicações de imagem e terapia direcionadas com perfluorocarbono nanopartículas são relevantes para um amplo espectro de doenças cardiovasculares, variando de doença aterosclerótica assintomática a infarto agudo do miocárdio ou acidente vascular cerebral. Tian *et al*. (2018), estudaram as AuNPs revestidas com polietilenoglicol (PEG) de 10nm da Nanocs, sem qualquer droga associada ou outros fatores de melhoria em camundongos BALB/c com machos de 12 semanas de idade do Departamento de Ciências da Saúde da Universidade de Pequim. Os camundongos foram divididos aleatoriamente em 4 grupos: grupo sham + solução salina (n = 8), grupo sham + AuNPs (n = 9), grupo IAM + salina (coloração com cloreto de trifeniltetrazólio (TTC) n = 8, função e análise morfológica (n=7) e grupo IAM + AuNPs (coloração TTC n=8), função e análise morfológica (n=7), demonstrando efeito benéfico no grupo IAM+ AuNPs. Os autores ainda destacam como possíveis mecanismos benéficos a atuação das AuNPs na inibição da reação de apoptose e necrose pós IAM, com consequente redução na reação de fibrose e inflamação. Os resultados, portanto, fornecem evidências experimentais para a aplicação adicional futura das AuNPs no tratamento do IAM.

CONCLUSÃO

As AuNPs vem demonstrado segurança, sem toxicidade e elevado potencial terapêutico para as diversas doenças cardíacas. Para o infarto agudo do miocárdio, vem sendo desenvolvidas novas abordagens, com utilização do sistema de entrega de drogas para diversos fármacos, tais como isoproterenol, desoxirribozima, perfluorocarbono, sestamibi e outros, que responderam com eficácia, rápido controle anti-inflamatório da área infartada e segurança do tratamento. As publicações e aplicações no uso de nanopartículas de ouro na área do IAM, ainda estão limitadas a ensaios clínicos em ratos. As AuNPs têm efeito terapêutico no IAM e a associação com sistema de entrega de drogas, ainda é objeto de estudo e contempla poucas publicações.

REFERÊNCIAS

- Ahmed SM, Abdelrahman SA, Salama AE. (2017). Efficacy of gold nanoparticles against isoproterenol induced acute myocardial infarction in adult male albino rats. *Ultrastruct Pathol.* Mar-Apr; 41(2):168-185. doi: 10.1080/01913123.2017.1281367. Epub 2017 Mar 1. PMID: 28277146.
- Bhattacharya R, Mukherjee P. Biological properties of "naked" metal nanoparticles. *Adv Drug Deliv Rev.* 2008; 60(11): 1289-306. DOI: 10.1016/j.addr.2008.03.013.
- Boisselier E, Astruc D: Gold nanoparticles in nanomedicine: preparations, imaging, diagnostics, therapies and toxicity. *Chem Soc Rev* 2009, 38:1759–1782. Doi: 10.1039/b806051g. Epub 2009 Apr 21.
- Brandt, F. 2017. Efeitos da associação da nanopartícula de ouro e 2-metoxi-isobutil-isonitrila sobre parâmetros de estresse oxidativo e inflamação na lesão de reperfusão miocárdica. Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade do Extremo Sul Catarinense - UNESC. Disponível em: <http://repositorio.unesc.net/handle/1/5676>
- Chen H, Dorrigan A, Saad S, Hare DJ, Cortie MB, Valenzuela SM. 2013. In vivo study of spherical gold nanoparticles: inflammatory effects and distribution in mice. *PLoS One.*; 8(2): e58208. Doi: 10.1371/journal.pone.0058208. Epub 2013 Feb 28.
- Dreaden, EC, Alkilany, AM & Huang, X. (2012). The golden age: gold nanoparticles for biomedicine. *Chemical Society Reviews*, 41, 2740-2779. DOI: <https://doi.org/10.1039/C1CS15237H>
- H. Liu, T. Lian, Y. Liu, Y. Hong, D. Sun, Q. Li, Plant-mediated synthesis of Au nanoparticles: separation and identification of active biomolecule in the water extract of *Cacumen Platycladi*, *Ind. Eng. Chem. Res.* 56 (2017) 5262–5270. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acs.iecr.7b00064>.
- Lanza GM, Winter PM, Caruthers SD, Hughes MS, Cyrus T, Marsh JN, Neubauer AM, Partlow KC, Wickline SA: Nanomedicine opportunities for cardiovascular disease with perfluorocarbon nanoparticles. *Nanomedicine* 2006, 1:321–329. DOI: <https://doi.org/10.2217/17435889.1.3.321>.
- Melo, RLF, Souza, ICC, Carvalho, AJR, Bezerra, EM & Costa, RF. (2020). Nanoparticles as biological tools: an exploratory review. *Research, Society and Development*, 9(7): 1-18, e363974155. DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v9i7.4155>.
- Narges Elahi, Mehdi Kamali, Mohammad Hadi Baghersad (2018), Recent biomedical applications of gold nanoparticles: A review. *Talanta* 184 537–556. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2018.02.088>.
- Partha Ghosh, Gang Han, Mrinmoy De, Chae Kyu Kim, Vincent M. Rotello (2008). Gold nanoparticles in delivery applications. *Advanced Drug Delivery Reviews* 60 (2008) 1307–1315. DOI:10.1016/j.addr.2008.03.016.
- Piegas LS, Timerman A, Feitosa GS, Nicolau JC, Mattos LAP, Andrade MD, et al. V Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Tratamento do Infarto Agudo do Miocárdio com Supradesnível do Segmento ST. *Arq bras cardiol.* 2015; 105: 1- 121.
- Spivak, M. Y., Bubnov, R. V., Yemets, I. M., Lazarenko, L. M., Tymoshok, N. O., & Ulberg, Z. R. (2013). Development and testing of gold nanoparticles for drug delivery and treatment of heart failure: a theranostic potential for PPP cardiology. *The EPMA journal*, 4(1), 20. DOI: <https://doi.org/10.1186/1878-5085-4-20>.
- Tian, Aiju, Chengzhi Yang, Baoling Zhu, Wenjing Wang, Kai Liu, Yunqi Jiang, Yuhui Qiao, Haian Fu, and Zijian Li. "Polyethylene-glycol-coated Gold Nanoparticles Improve Cardiac Function after Myocardial Infarction in Mice." *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* 96.12 (2018): 1318-327. DOI: <https://doi.org/10.1139/cjpp-2018-0227>.
- Vinodhini, A., Govindaraju, K., Singaravelu, G., Mohamed Sadiq, A., Ganesh Kumar, V. (2014). Cardioprotective potential of biobased gold nanoparticles. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* Volume 117, 1 May 2014, Pages 480-486. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2014.01.006>
- World Health Organization. (WHO). 2019. Global Health Estimates: Life expectancy and leading causes of death and disability.