

Uso da nanotecnologia para o desenvolvimento de fármacos

Giovanni Renzi Sbalqueiro

Lucas Tifton Balvedi

Raphaella Bettiato

João Luiz Coelho Ribas

Resumo

Diversos avanços em pesquisas relacionados à saúde têm ocorrido durante os últimos anos. Entre elas houve um crescente interesse em pesquisas relacionadas à nanociência e nanotecnologia. A maior parte dos estudos tem sido focada no desenvolvimento de formulações nanotecnológicas destinadas ao tratamento de câncer, de doenças inflamatórias, cardiovasculares, neurológicas e ao combate do vírus da imunodeficiência adquirida (AIDS). Após a análise dos mesmos observou-se que a nanotecnologia é uma nova opção tecnológica que apresenta excelentes resultados na eficácia terapêutica. Estes dispositivos nanoestruturados oferecem inúmeras vantagens quando contrapostos com as formas farmacêuticas convencionais.

Palavras chaves: nanotecnologia, fármacos, doenças, nanopartículas.

Abstract

Several advancements in health-related research have occurred in recent years. Among them there was a growing interest in nanoscience and nanotechnology-related research. Most of the studies have been focused on developing nanotechnology formulations for the treatment of cancer, inflammatory diseases, cardiovascular, neurological and to combat the acquired immunodeficiency virus (AIDS). Upon further analysis of these, it was noted that nanotechnology is a new technological option that offers excellent results in therapeutic efficacy. These nanostructured devices offer many advantages when contrasted with the conventional dosage forms.

INTRODUÇÃO

Ao longo da história o tratamento de dores, males e enfermidades consistia de preparações médicas a partir de fontes naturais - de origem animal, vegetal ou mineral. Tendo como informações as observações empíricas desses tratamentos, foi realizado estudos mais aprofundados e desenvolvimentos de fármacos para as terapias, deste modo, se deu a evolução da Química Tradicional para a Química Medicinal (BARBOSA, 2014).

Com o intuito de suprir uma enfermidade, a humanidade acaba administrando doses muito superiores às quantidades necessárias e suficientes

do fármaco para que a sua difusão no organismo ocorra de maneira mais rápida. Uma consequência dessa ação é a toxicidade da droga e com isso a diminuição de sua eficácia. Uma solução para o problema colocado anteriormente é a utilização de microestruturas, onde é possível alojar internamente fármacos capazes de atingir exatamente o órgão desejado, proporcionando resultados clínicos favoráveis (OLIVEIRA, 2012).

Diversos avanços em pesquisas relacionados à saúde têm ocorrido durante os últimos anos, incluindo o desenvolvimento de fármacos e medicamentos. Entre elas houve um crescente interesse em pesquisas relacionadas à nanociência e nanotecnologia (DIMER et al., 2013).

Em dezembro 1959, Richard Feynman proferiu a seguinte frase “Os princípios da física, pelo que eu posso perceber, não falam contra a possibilidade de manipular as coisas átomo por átomo. Não seria uma violação da lei; é algo que, teoricamente, pode ser feito, mas que, na prática, nunca foi levado a cabo porque somos grandes de mais”, introduzindo assim, o conceito de nanotecnologia (CADIOLI; SALLA, 2006). Após isso o nome o termo “nanotecnologia” foi criado e definido pela Universidade Científica de Tóquio, no ano de 1974. Mas foi somente a partir do ano de 2000 que a nanotecnologia começou a ser desenvolvida e testada em laboratórios.

A nanotecnologia é a aplicação tecnológica de objetos que tenham ao menos uma de suas dimensões físicas medindo entre 0,1 e 100 nanômetros, ou seja, aproximadamente 10^{-9} metros ou 1 bilionésimo de metro, algo menor que a espessura de um fio de cabelo (INSTITUTO INOVAÇÃO, 2005).

Inúmeros trabalhos científicos descrevem os benefícios da nanotecnologia no tratamento terapêutico. A maior parte dos estudos tem sido focada no desenvolvimento de formulações nanotecnológicas destinadas ao tratamento de câncer, de doenças inflamatórias, cardiovasculares, neurológicas e ao combate do vírus da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) (DIMER et al., 2013).

A nanotecnologia farmacêutica é a área das ciências farmacêuticas envolvida no desenvolvimento, caracterização e aplicação de sistemas

terapêuticos em escala nanométrica ou micrométrica. Estudos de tais sistemas têm sido realizados ativamente no mundo com o propósito de direcionar e controlar a liberação de fármacos (SAKATA et al., 2007).

Ela compreende a pesquisa e desenvolvimentos de nanopartículas para melhoramento da cinética, biodistribuição e a liberação de uma droga, tais como, lipossomas, microemulsões e nanoemulsões, e consequente aplicação desses sistemas como dispositivos nanoestruturados carreadores de fármacos, proteínas, genes e vacinas (PIMENTEL et al., 2007).

Estes dispositivos nanoestruturados visam disseminar substâncias com capacidade terapêutica e aumentar a eficácia dos mesmos no organismo através de sua liberação controlada e direcionamento celular, oferecendo inúmeras vantagens quando contrapostos com as formas farmacêuticas convencionais. (FAHNING; LOBÃO, 2011).

Esta revisão tem como objetivo abordar o aspecto inovador da nanotecnologia e aprofundar os conhecimentos de métodos utilizando a nanotecnologia para obtenção e fabricação de novos fármacos.

METODOLOGIA

A metodologia utilizada neste trabalho foi através de revisões bibliográficas, pesquisas em artigos, livros acadêmicos e sítios eletrônicos, durante os meses maio e junho de 2017. As escolhas foram feitas a partir de critérios pré-estabelecidos. Tais critérios foram: pesquisar com o auxílio de palavras chaves; utilização de fontes em línguas estrangeiras; inclusão de trabalhos de profissionais de notórios saber, da área de conhecimento em nanotecnologia e farmacologia; levantamento bibliográfico de trabalhos científicos publicados entre os anos 2005 e 2017.

Colocados assim os critérios de seleção, pesquisamos as obras que mais se encaixavam na nossa linha de pesquisa. Não era critério para participar da pesquisa temas que fugiam do objeto de estudo.

DESENVOLVIMENTO

Liberação de fármacos com alvos

Para que uma nanopartícula possa ter o efeito desejado, é preciso levar em consideração vários aspectos, como tamanho, forma e superfície química. Os mecanismos os quais as nanopartículas (NPs) entram nas células são determinados pelas características físicas e interfaciais da NP, suas interações com o meio biológico e propriedades da membrana celular. Tamanho da NP, forma e características de superfície (carga particular e hidrofobicidade) podem influenciar as vias de absorção celular. Os mecanismos que as células podem usar para absorver as nanopartículas, são pinocitose, endocitose mediada por clatrina e endocitose dependente de caveolina. O tamanho ideal para a aceitação das células para as NPs é 50 nm em diâmetro, por causa do tamanho dos receptores de clatrina e das invaginações de caveolina. Nanopartículas muito pequenas (menores que 25 nm) precisam estar em grande quantidade para induzir uma resposta celular. Para NPs sem célula-alvo específica, existem peptídeos penetradores de células (PPCs), que facilitam a absorção de nanopartículas com o peptídeo modificado, e também nanopartículas conjugadas com anticorpos. A forma de uma nanopartícula também irá influenciar as suas interações com a membrana celular. Como por exemplo no câncer de mama, em que as células produzem em excesso o receptor *HER2/neu*, NPs inespecíficas esféricas são mais eficientes, enquanto que quando modificadas com anticorpos para *HER2/neu*, nanodiscos e nanobastões tem uma absorção maior do que as nanoesferas (ADJEL, 2014).

Para auxiliar a assimilação de NPs com a superfície aniônica e neutra, são utilizados ligantes que miram receptores específicos, como transferrina, que se liga aos receptores da membrana celular e induz a endocitose mediada por clatrina. Um exemplo prático são as células tumorais de câncer de próstata, que expressam receptores de transferrina em excesso. NPs ligadas

a transferrina demonstram uma maior entrada celular e mais eficácia para inibir o crescimento de novas células tumorais. Esse tipo de nanopartículas também podem ser utilizadas para efetuar transfecção, pois apresentam boa estabilidade e boa habilidade de associar o material genético (PENSADO, 2014).

Nanotecnologia no tratamento do câncer

O câncer é atualmente causa de grande parte das mortes no mundo inteiro, sendo assim, faz-se essencial o desenvolvimento de novas terapias para o combate da doença. Atualmente os tratamentos mais utilizados são cirurgia, químico e radioterapia e as falhas mais recorrentes são causadas por resistência e toxicidade aos fármacos, pois a grande maioria das drogas não é capaz de diferenciar as células cancerígenas das células saudáveis. A inespecificidade dos fármacos faz com que, para não causar danos a células saudáveis, as doses tenham que ser moderadas, acarretando a rápida eliminação da droga. O uso de nanotecnologia pode resolver os problemas previamente mencionados, pois com o direcionamento dos fármacos a algum alvo específico é possível aumentar a concentração da droga no tumor. O aumento da eficácia do tratamento é causado pelo melhoramento das características farmacocinéticas, como absorção celular da droga, tempo de meia vida, tempo de circulação na corrente sanguínea, resultando então em sucesso clínico da aplicação dos fármacos (ASLAN et al., 2013; GOU, 2013).

Em 1986, Matsumura e colaboradores observaram um acúmulo de nanopartículas no tumor, causado pela diferença na estrutura vascular do mesmo e na atualidade já há nanopartículas que são liberadas pelo US Food and Drug Administration (FDA) para o uso no tratamento de câncer. O abraxane foi liberado pelo FDA para tratamento de câncer de mama em 2005 e mais recentemente, em 2012, foi liberado para o tratar câncer de pulmão (ASLAN et al., 2013; MATSUMURA; MAEDA, 1986).

Nanotecnologia para tratamento do HIV

O vírus HIV, causador da AIDS ou SIDA (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida) ainda é uma das maiores ameaças à saúde global e influencia não só a estabilidade social, mas também o desenvolvimento econômico da população. Até os dias atuais não há cura ou vacina que permita a prevenção da infecção do vírus HIV, o que torna a busca por alternativas uma das áreas mais importantes da nanotecnologia. Os maiores desafios apresentados para o tratamento da doença são aderência sub-ótima, reservatórios virais e, assim como mencionado na seção anterior, toxicidade e resistência aos medicamentos. O tratamento atual para pacientes infectados com o HIV consiste na administração de três ou mais medicamentos anti-retrovirais simultaneamente, que embora tenha alta taxa de sucesso, está suscetível a problemas de resistência, graças à alta diversidade genética do HIV, e deve ser mantido diariamente durante toda a vida do paciente (BOYAPALLE et al., 2012; LIU et al., 2016; MAMO et al., 2010; PARBOOSING et al., 2012).

Nanomateriais com sistemas controlados de liberação de medicamentos pode trazer vantagens como aumento do tempo de meia vida do fármaco e aumento do tempo em que o medicamento é mantido na circulação em concentrações terapêuticas, aumentando a aderência e a dose máxima possível dos mesmos. Além disso, é possível desenvolver nanosistemas capazes de modular a distribuição de drogas hidrofílicas e hidrofóbicas em tecidos e células específicas. Esta característica permitiria que os fármacos atingissem reservatórios do vírus, células TCD4 e macrófagos. Diversos tratamentos para combater o HIV/AIDS podem ser combinados com nanomoléculas para melhor eficiência, destacam-se as vacinas, anti-retrovirais, ácidos nucleicos anti-HIV e antivirais. Há grande variedade de nanomateriais tendo seu uso para tratamento do HIV sendo investigado,

como nanocristais, nanocarregadores, micelas, lipossomas e nanopartículas (LIU et al., 2016; MAMO et al., 2010; PARBOOSING et al., 2012).

Nanotecnologia para tratamento da doença de Alzheimer

Alzheimer é uma doença neurodegenerativa, caracterizada pelo longo e progressivo declínio cognitivo e perda da capacidade de realizar atividades diárias, além de distúrbios comportamentais que aparecem com o desenvolvimento da doença. A doença é a forma de demência mais comum do mundo todo, sendo a doença cerebral que mais atinge adultos, afetando mais de 35 milhões de pessoas, sendo a sexta maior causa de morte nos Estados Unidos. A doença de Alzheimer é causada pelo desenvolvimento de placas no hipocampo e outras áreas do córtex cerebral, causando perda de memória e afetando, além do raciocínio, a tomada de decisões. Os desafios apresentados para o tratamento podem ser causados pela dificuldade das drogas acessarem o cérebro, por não serem capazes de cruzar a barreira hematoencefálica, uma barreira de proteção do corpo que busca impedir que substâncias exógenas afetem o funcionamento dos circuitos neurais, sendo assim, drogas que tem como alvo o sistema nervoso central tem dificuldade de acesso. Diversos estudos na última década tentaram desenvolver estratégias para permitir a passagem da droga pela barreira hematoencefálica, destacam-se os estudos com nanopartículas lipídicas, poliméricas, inorgânicas, entre outras, pois algumas delas são capazes de ultrapassar as dificuldades causadas pela barreira, além de entregar de maneira controlada a droga em diversas condições do sistema nervoso central. Outros problemas comuns dos fármacos para o tratamento da doença são a baixa solubilidade e baixa biodisponibilidade (BRAMBILLA et al., 2011; FONSECA-SANTOS et al., 2015; SHARMA; SINGH, 2011; WILSON et al., 2010).

O uso de nanotecnologia para auxiliar o tratamento faz-se importante pois é possível engenheirar nanopartículas para que tenham alta especificidade por células do endotélio capilar cerebral, o que possibilita o

diagnóstico e tratamento ainda nas fases iniciais da doença de Alzheimer. Para o diagnóstico da doença estão sendo desenvolvidos métodos *in vitro* que utilizam “bio-códigos de barra” ultrasensíveis baseados em nanopartículas e imunossensores (BRAMBILLA et al., 2011; NAZEM; MANSOORI, 2008; SHARMA; SINGH, 2011; WILSON et al., 2010).

Embora as nanopartículas representem um mundo de possibilidades para o diagnóstico e tratamento da doença, é necessário acessar os possíveis riscos que estes compostos podem apresentar para os pacientes, como efeitos adversos, toxicidade e biocompatibilidade. Deve-se considerar a relação benefício/risco para determinar doses adequadas dos nanomateriais (BRAMBILLA et. al, 2011; NAZEM e MANSOORI, 2008).

Nanotecnologia e citotoxicidade

Atualmente também se estuda quais materiais podem ser utilizados para composição de novos fármacos utilizando nanopartículas e a resposta celular que eles desencadeiam (FARD et al., 2015; CAPCO et al., 2014). Esses materiais podem variar. Materiais como bismuto, carbono, ferro, prata, sílica e ouro, já são conhecidos para ensaios de toxicidade. A partir disto é necessário uma série de experimentos envolvendo citotoxicidade, para averiguar se as NPs podem ser também prejudiciais à saúde, e/ou desenvolvê-las em laboratório para a elaboração de novos fármacos (AZHDARZADEH et al., 2015).

CONCLUSÃO

A partir das pesquisas realizadas, pode-se concluir que a utilização e desenvolvimento da nanotecnologia envolvida na indústria farmacêutica é uma nova opção tecnológica que apresenta caminhos inovadores para a ampliação da eficácia terapêutica de fármacos já consagrados clinicamente, trazendo hoje impactos reais para a comunidade científica e a sociedade. Hoje, com o uso de nanopartículas, já é possível encontrar

tratamentos para diversas doenças sendo desenvolvidos, como Alzheimer, AIDS e câncer. Há um crescente estudo destas estruturas nanométricas devido às inúmeras vantagens em relação aos sistemas farmacêuticos convencionais, embora sejam de extrema complexidade e necessita-se de estudos aprofundados.

REFERÊNCIAS

ADJEI, I. M.; SHARMA, B.; LABHASETWAR, V. Nanoparticles: Cellular Uptake and Cytotoxicity. *Adv Exp Med Biol.*, v. 811, p. 73-91, 2014.

ASLAN, B.; OZPOLAT, B.; SOOD, A. K.; LOPEZ-BERESTEIN, G. Nanotechnology in Cancer Therapy. *J. Drug Target*, v. 21, n. 10, p. 904-913, 2013.

AZH DARZADEH, M.; SAEI, A. A.; SHARIFI, S.; HAJIPOUR, M.J. Nanotoxicology: advances and pitfalls in research methodology. *Future Medicine*, v. 10, n 18, p. 2931-2952, 2015.

BARBOSA, M. L. C. Doenças Multifatoriais e os Desafios no Planejamento de Fármacos Multialvos: A Contribuição do Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas - LASSBio. *Revista Virtual de Química*, v. 7, n. 2, p. 576-593, março/abril. 2015.

BRAMBILLA, D.; LE-DROUMAGUET, B.; NICOLAS, J.; HASHEMI, S. et al. Nanotechnologies for Alzheimer's Disease: Diagnosis, Therapy, and Safety Issues. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, v. 7, n. 5, p. 521-540, 2011.

CADIOLI, L. P.; SALLA, L. D. Nanotecnologia: um estudo sobre seu histórico, definição e principais aplicações desta inovadora tecnologia. *Revista de Ciências Exatas e Tecnologia*, v. 1, n. 1, p. 98-105, 2006.

BOYAPALLE, S.; MOHAPATRA, S.; MOHAPATRA, S. Nanotechnology Applications to HIV Vaccines and Microbes. *J. Glob. Infect. Dis*, v. 4, n. 1, p. 62-68, 2012.

CAPCO, D. G.; CHEN, Y. *Nanomaterial: Impacts on Cell Biology and Medicine*. New York: Springer, 2014. cap. 5.

DIMER, F. A.; FRIEDRICH, R. B.; BECK, R. C. R; GUTERRES, S. S; POHLMANN, A. R. Impactos da Nanotecnologia na saúde: produção de medicamentos. *Química Nova*, v. 36, n. 10, p. 1520-1526, 2013.

FAHNING, B. M.; LOBÃO, E. B. Nanotecnologia aplicada a fármacos. Vitória: Faculdade Católica Salesiana, 2011. 98 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Faculdade Católica Salesiana, Espírito Santo, Vitória, 2011.

FARD, J.; JAFARI, S.; EGHBAL, MOHAMMAD, A. A Review of Molecular Mechanisms Involved in Toxicity of Nanoparticles. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, v. 5, n. 4, p. 447-454, 2015.

FONSECA-SANTOS, B.; GREMIÃO, M. P. D.; CHORILLI, M. Nanotechnology-based Drug Delivery Systems for the Treatment of Alzheimer's Disease. *International Journal of Nanomedicine*, v. 10, p. 4981-5003, 2015.

GOU, M. Promising Application of Nanotechnology in Anticancer Drug Delivery. *Drug Designing: Open Access*, v. 2, n. 2, p. 1-2, 2013.

INSTITUTO INOVAÇÃO. Nanotecnologia. 2005. Disponível em: <<http://inventta.net/wpcontent/uploads/2010/07/Nanotecnologia.pdf>>. Acesso em: 11 jun. 2017.

LIU, Y.; CHEN, C. Role of Nanotechnology in HIV/AIDS Vaccine Development. *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 103, n. 1, p. 76-89, 2016.

NAZEM, A.; MANSOORI, A. Nanotechnology Solutions for Alzheimer's Disease: Advances in Research Tools, Diagnostic Methods and Therapeutic Agents. *Journal of Alzheimer's Disease*, v. 13, n. 2, p. 199-223, 2008.

MATSUMURA, Y.; MAEDA, H. A. New Concept for Macromolecular Therapeutics in Cancer Chemotherapy: Mechanism of tumor-tropic accumulation of proteins and the antitumor agent smancs. *Cancer Res.*, v. 46, n. 12, p. 6387-92, 1986.

MAMO, T.; MOSEMAN, A.; KOLISGETTI, N.; SALVADOR-MORALES, C. et al. Emerging Nanotechnology Approaches for HIV/AIDS Treatment and Prevention. *Nanomedicine*, v. 5, n. 2, p. 269-285, 2010.

OLIVEIRA, M. C. Medicamentos e nanotecnologia: uma combinação de sucesso. Minas Gerais: 2012. CEMED, 05 dez. 2012. Entrevista concedida a Thaís Tunes Santos.

PARBOOSING, R.; MAGUIRE, G. E. M.; GOVENDER, P.; KRUGER, H. G. Nanotechnology and the Treatment of HIV Infection. *Viruses*, v. 4, n. 4, p. 488-520, 2012.

PENSADO, A.; FERNANDEZ-PIÑEIRO, I.; SEIJO, B.; SANCHEZ, A. Anionic nanoparticles based on Span 80 as low-cost, simple and efficient non-viral gene-transfection systems. *Int J Pharm.*, v. 476, n. 1-2, p. 23-30, 2014.

PIMENTEL, L. F.; JUNIOR, A. T. J.; MOSQUEIRA, V. C. F.; MAGALHÃES, N. S. S. Nanotecnologia farmacêutica aplicada ao tratamento da malária. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, v. 43, n. 4, p. 503-514, 2007.

SHARMA, D.; SINGH, A. Nanotechnology Based Targeted Drug Delivery: Current Status and Future Prospects for Drug Development. *Drug Discovery and Development - Present and Future*, cap. 19, p. 427-462, 2011.

WILSON, B.; SAMANTA, M.; SANTHI, K.; KUMAR, S.; RAMASAMY, M.; SURESH, B. Chiroscan Nanoparticles as a New Delivery System for the Anti-Alzheimer Drug Tacrine. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, v. 6, p. 144-152, 2010.