

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO “ PROFESSOR JOSÉ DE
SOUZA HERDY” – UNIGRANRIO

ANTONIA ROSANGELA FREITAS CLAUDIANO
PRISCILA DE OLIVEIRA PIO RODRIGUES

**NANOTECNOLOGIA APLICADA AO TRATAMENTO DO
CÂNCER**

Duque de Caxias-RJ

2021

ANTONIA ROSANGELA FREITAS CLAUDIANO

PRISCILA DE OLIVEIRA PIO RODRIGUES

NANOTECNOLOGIA APLICADA AO TRATAMENTO DO CÂNCER

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
como exigência para obtenção do grau de
bacharel em Farmácia na Faculdade, Universidade
do Grande Rio.

Orientadora: Lauracy Monzato

Duque de Caxias, RJ

2021

Rodrigues, Priscila de Oliveira Pio.

Nanotecnologia aplicada ao tratamento do câncer / Antonia Rosangela Freitas Claudiano, Priscila de Oliveira Pio Rodrigues – Duque de Caxias; UNIGRANRIO, 2021.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia)- Escola de Saúde, UNIGRANRIO, Universidade do Grande Rio, Duque de Caxias, 2021.

Orientadora: Prof^a. Lauracy Monzato

1. Farmácia. 2. Nanotecnologia. 3. Câncer

I. Claudiano, Antonia Rosangela Freitas. II. Rodrigues, Priscila de Oliveira Pio. II. Título.

ANTONIA ROSANGELA FREITAS CLAUDIANO

PRISCILA DE OLIVEIRA PIO RODRIGUES

NANOTECNOLOGIA APLICADA AO TRATAMENTO DO CÂNCER

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como exigência para obtenção do grau de bacharel em Farmácia na Faculdade, Universidade do Grande Rio.

Aprovado em ----- de ----- de 2021.

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof^a Lauracy Monzato

Prof. Ms. Lasaro Linhares Stephanelli

Agradecimentos

Agradeço primeiramente a Deus, amigo das horas difíceis ou felizes, por ter me dado força e sustentação ao longo desses anos.

Ao meu esposo que sempre segurou a minha mão e não me deixou desanimar, sendo compreensivo e paciente, entendendo meus altos e baixos, sempre me incentivando e me mostrando que sou capaz.

Aos meus familiares, principalmente meus pais e meu irmão, que estiveram sempre ao meu lado, acreditando em mim, sendo meu alicerce e exemplo do quanto podemos ir longe se tivermos garra e perseverança.

Minha amiga Antonia Rosangela por todo companheirismo, amizade e lealdade ao longo desse curso e nos momentos da vida, sempre com positividade e esperança deixando essa caminhada mais leve.

A minha orientadora Lauracy Monzato pela dedicação, atenção e empenho em nos ajudar a concluir esse trabalho, e a todos os professores que contribuíram para essa formação.

Priscila de Oliveira Pio Rodrigues

Essa caminhada não foi nada fácil, mas agora na reta final eu só tenho a agradecer a Deus por toda força que me deu nos dias de desânimo e cansaço.

A minha família, meus irmãos, minha irmã Rosilane Freitas que sempre esteve ao meu lado, ao meu pai Antonio Enezio e ao meu esposo Fabio Claudiano que esteve de mãos dadas comigo me ajudando no que era possível.

Acredito que tudo em nossa vida tenha um propósito, não foi por acaso que eu e minha amiga Priscila Rodrigues embarcamos nessa jornada, fui agraciada por tê-la conhecido e nos tornado amigas, estando sempre disposta a estudar comigo até tarde e fazer trabalhos aos finais de semana, sempre muito responsável e comprometida.

Agradeço também a nossa orientadora Lauracy Monzato pelo empenho, atenção e disponibilidade em nos ajudar na conclusão desse trabalho.

Antonia Rosangela Freitas Claudiano

Resumo

O crescente interesse em pesquisas relacionadas a nanociência nanotecnologia (N&N) elevou esta área a um novo patamar do conhecimento, com imensos impactos científicos e econômicos. Os avanços tecnológicos das últimas décadas levaram ao desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas na medicina, como as aplicações moleculares em escala nanométrica, permitindo o estabelecimento da nanoterapia. O interesse farmacêutico para a consecução de um fármaco nanoestruturado deve-se a sua liberação controlada e alta especificidade, evitando que células saudáveis sejam atingidas. Considerando os tratamentos de câncer, o desenvolvimento e utilização de nanofármacos tem como objetivo controlar e melhorar propriedades de interesse de medicamentos, aumentando sua solubilidade e biodisponibilidade, e diminuindo seus efeitos tóxicos. O câncer é atualmente o principal problema de saúde pública no mundo, e já está entre as quatro principais causas de morte prematura (antes dos 70 anos) na maioria dos países. O aumento de incidência e mortalidade por câncer é resultado, em parte, do envelhecimento e do crescimento populacional, e também da mudança na distribuição e na prevalência dos fatores de risco de câncer. Alguns estudos mostram já serem possíveis tratamentos do câncer associados à nanotecnologia que não causam danos a células saudáveis, como a utilização de nanocarreadores e nanopartículas contendo fármacos antineoplásicos que permitem uma liberação controlada e monitorada durante os tratamentos terapêuticos. O levantamento das informações apresentadas foi realizado a partir de uma revisão de literatura com abordagem descritiva e sistematizada sobre o uso da nanotecnologia no tratamento do câncer, sendo utilizados bancos de dados como PubMed e SciELO.

Palavras chaves: *Nanotecnologia, câncer, tratamento e liberação controlada.*

Abstract

The growing interest in research related to nanoscience and nanotechnology (N&N) has raised this area to a new level of knowledge, with immense scientific and economic impacts. Technological advances in recent decades have led to the development of new therapeutic approaches in medicine, such as molecular applications on a nanometric scale, allowing for the establishment of nanotherapy. The pharmaceutical interest in achieving a nanostructured drug is due to its controlled release and high specificity, preventing healthy cells from being reached. Considering cancer treatments, the development and use of nanopharmaceuticals aims to control and improve properties of interest to drugs, increasing their solubility and bioavailability, and decreasing their toxic effects. Cancer is currently the main public health problem in the world, and is already among the four main causes of premature death (before age 70) in most countries. The increase in cancer incidence and mortality is a result, in part, of aging and population growth, as well as a change in the distribution and prevalence of cancer risk factors. Some studies show that cancer treatments associated with nanotechnology that do not harm healthy cells are already possible, such as the use of nanocarriers and nanoparticles containing anticancer drugs that allow a controlled and monitored release during therapeutic treatments. The survey of the information presented was carried out from a literature review with a descriptive and systematic approach on the use of nanotechnology in cancer treatment, using databases such as PubMed and SciELO.

Keywords: *Nanotechnology, cancer, treatment and controlled release.*

Sumário

1. Introdução	9
2. Justificativa	11
3. Objetivo	12
3.1- Objetivo geral	12
3.2- Objetivos Específicos.....	12
4. Metodologia	13
5. Nanociência e Nanotecnologia.....	14
6- História da Nanociência e Nanotecnologia.....	15
7- Nanoestruturas/Nanossistemas	16
8- Nanotecnologia e a Liberação Controlada de Fármacos	28
9- Mecanismo de liberação dos Fármacos	32
9.1- Materiais utilizados: Polímeros Biodegradáveis.....	34
9.2- Vias de internalização de nanopartículas.....	35
10- Câncer	38
11- Nanotecnologia no combate ao câncer.....	44
12- Medicamentos no mercado.....	47
13- Atenção Farmacêutica no tratamento do Câncer.....	56
14- Conclusão	60
15- Referências	61

1. Introdução

Os avanços tecnológicos das últimas décadas levaram ao desenvolvimento de abordagens terapêuticas na medicina em uma nova escala de aplicações moleculares nanométricas, permitindo o estabelecimento de novas terapias como a nanoterapia. O uso de nanopartículas implica inúmeras oportunidades e também grandes desafios para a aplicação humana, esse uso requer uma compreensão minuciosa da biocompatibilidade e da farmacodinâmica das moléculas. (LOPES; TORRES, 2019)

Antes de surgir o conceito de nanotecnologia e nanociência (N&N), a primeira vez que se ouviu falar sobre o modo de manipulação atômica foi em 1959, em um encontro da American Physical Society, (em Pasadena, EUA), no qual físico americano Richard Feynman sugeriu ser possível manipular átomos individualmente em escala nanométrica, uma ideia totalmente revolucionária para época. Anos mais tarde, o conceito “nano” aplicado à tecnologia, foi inserido por Norio Taniguchi, em 1974 quando tornou-se possível a obtenção de materiais a nível nanométrico (MARCONE, 2015).

São denominados nanomateriais (NM), os materiais que apresentam pelo menos uma dimensão na escala nanométrica, que varia entre 1 a 100 nm. Deste modo, a nanotecnologia e a nanociência (N&N) envolvem o entendimento e o controle da matéria que apresenta pelo menos uma dimensão na escala de 1 a 100 nm e que tem possibilitado novas aplicações quando comparada ao material sólido massivo (do inglês bulk), devido às suas propriedades químicas e físicas (MARCONE, 2015). Nesta escala, os materiais apresentam novas propriedades não observadas em tamanhos micro ou macro. Como exemplo, a tolerância à temperatura, alterações na condutividade elétrica e reatividade química e variedade de cores (MOREIRA, 2013).

As aplicações da nanotecnologia em várias áreas, especificamente na área de saúde, estão se tornando cada vez mais comum e o processo de substituição de medicamentos tradicionais já começou, onde a nanotecnologia consiste em manipular a matéria em nanômetros para criar estruturas com uma organização molecular diferenciada. Seria como montar uma molécula da forma desejada, utilizando átomos como peças fundamentais, ou seja, nanoestruturas para carregar fármacos que combatem o câncer, doenças infecciosas e parasitárias ou também para ser empregadas como agentes de diagnóstico (FREITAS; LIMA; ARÇARI, 2012), levando

a um impacto profundo em diversas áreas da saúde e investigação científica, devido a essa ampla utilização em diversos ramos, dentre elas a área oncológica, proporcionou um rápido desenvolvimento na nano oncologia levantando novas possibilidades no diagnóstico e tratamento do câncer. (MOREIRA, 2013).

O câncer não é uma doença única, mas um conjunto de doenças que têm em comum o crescimento descontrolado da célula tumoral. Essas alterações celulares ocorrem devido a modificações na função dos genes que regulam a proliferação, a diferenciação e a morte celular. Ao passo que essa célula não morra, tende a sofrer a mutação formando uma nova célula que o corpo não reconhece, desenvolvendo assim uma massa celular conhecida como tumor. (FREITAS; LIMA; ARÇARI, 2012).

A incidência do câncer tem aumentado progressivamente nos últimos anos, representando um dos principais problemas de saúde pública mundial. Seis milhões de pessoas morrem por ano diagnosticadas com câncer, e isso representa 12% das causas de morte no mundo (GERRA, 2005). O tratamento ainda é um desafio, devido a inúmeros efeitos colaterais que, muitas vezes, diminuem a qualidade de vida dos pacientes.

Em geral, esses agentes terapêuticos são citotóxicos, imunossupressores ou ambos. Após a administração, ao entrar no sistema circulatório, eles se diferem e penetram em quase todos os órgãos, matam células de tumor, mas, ao mesmo tempo, danificam as células normais e saudáveis. No entanto, esses efeitos adversos podem, potencialmente, ser minimizados se esses agentes antitumorais forem entregues nos tecidos e órgãos danificados sem prejuízo de tecidos e órgãos saudáveis, com o direcionamento do fármaco para as células tumorais, sem atingir células saudáveis, consiste em uma estratégia útil para reduzir ou até eliminar os efeitos indesejáveis desses agentes, o que pode ser alcançado com a utilização da nanotecnologia. (MOREIRA, 2013).

2. Justificativa

O crescente interesse em pesquisas relacionadas à nanociência e nanotecnologia (N&N) torna esta área um novo patamar do conhecimento, com imensos impactos científicos e econômicos. O mercado global de nanotecnologia vem crescendo ano a ano, onde os esforços em pesquisa e desenvolvimento (P&D) nas áreas de nanotecnologia farmacêutica e nanomedicina se mostram promissores de grande relevância visando, principalmente, projetar nanomedicamentos para oferecerem vantagens em relação aos seus homólogos na forma bulk, essencialmente pelo seu tamanho reduzido, ou seja, um aumento na área de superfície em relação ao seu volume e também de sua biodisponibilidade e segurança, favorecendo assim o tratamento do paciente oncológico.

A nanotecnologia destaca-se pelo fato de fazer diagnósticos mais baratos, rápidos e menos invasivos, o que leva ainda mais interesse em buscar alternativas de tratamento com medicamentos em escala nanométrica, visto que, o tratamento com as nanopartículas apresentam alta eficácia, menos efeitos colaterais e menos medicamentos usados. Esses medicamentos têm uma liberação gradativa, aplicada em uma área específica com liberação em períodos planejados de modo a garantir uma máxima atividade e segurança ao paciente, em comparação ao tratamento tradicional de quimioterapia com fármacos que afeta a função e a proliferação tanto das células normais como das neoplásicas, promovendo uma série de efeitos colaterais para o paciente. Visto isso, o presente trabalho abordará assuntos pertinentes à nanotecnologia no tratamento do câncer e suas vertentes relacionadas às inovações, onde irão circundar vários outros medicamentos cancerígenos e não cancerígenos trazendo evolução para o tratamento.

3. Objetivo

3.1- Objetivo geral

- Demonstrar e discutir a aplicabilidade da tecnologia relacionada às nanopartículas e quais os benefícios elas podem trazer a sociedade com o diagnóstico e o tratamento do câncer.

3.2- Objetivos Específicos

- Abordar os aspectos, história e aplicações da nanotecnologia.
- Explicar como se aplica a nanotecnologia na elaboração de fármacos para tratamento do Câncer.
- Definir as nanopartículas relacionadas no tratamento do câncer e sua utilização.
- Identificar as vantagens e riscos no uso de medicamentos obtidos por nanotecnologia.
- Apresentar seus efeitos e tratamentos promovendo a qualidade de vida aos pacientes
- Discutir como as características relacionadas a essas partículas podem evitar efeitos danosos sistêmicos das terapias utilizadas atualmente, minimizando os efeitos colaterais e melhorando a resposta farmacológica dos pacientes com câncer.

4. Metodologia

Trata-se de um estudo de revisão de literatura com abordagem descritiva e sistematizada sobre o uso da nanotecnologia no tratamento do câncer, entre os anos de 1990 a 2020, por haver uma crescente evolução das pesquisas com nanoterapia durante esses anos.

Utilizou-se a base de dados PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>) e SciELO (<http://www.scielo.org>). Para refinar as buscas, utilizaram-se os descritores nanoparticle; treatment; câncer; nanopartículas; tratamento e câncer. Também foram utilizados dados referentes a Trabalhos de conclusão de curso, monografias e dissertações desenvolvidas através de revisão da literatura abordando os temas sobre nanotecnologia aplicada a fármacos, liberação controlada de fármacos e aplicação terapêutica oncológica de medicamentos nanoestruturados. Entre os critérios da seleção da literatura, estavam artigos em inglês e artigos em português.

A partir do levantamento e da seleção dos artigos, fez-se a análise criteriosa desses, de forma a garantir o embasamento teórico necessário para a discussão do tema visando à disseminação de informações atualizadas e úteis sobre os adventos da nanotecnologia e do câncer.

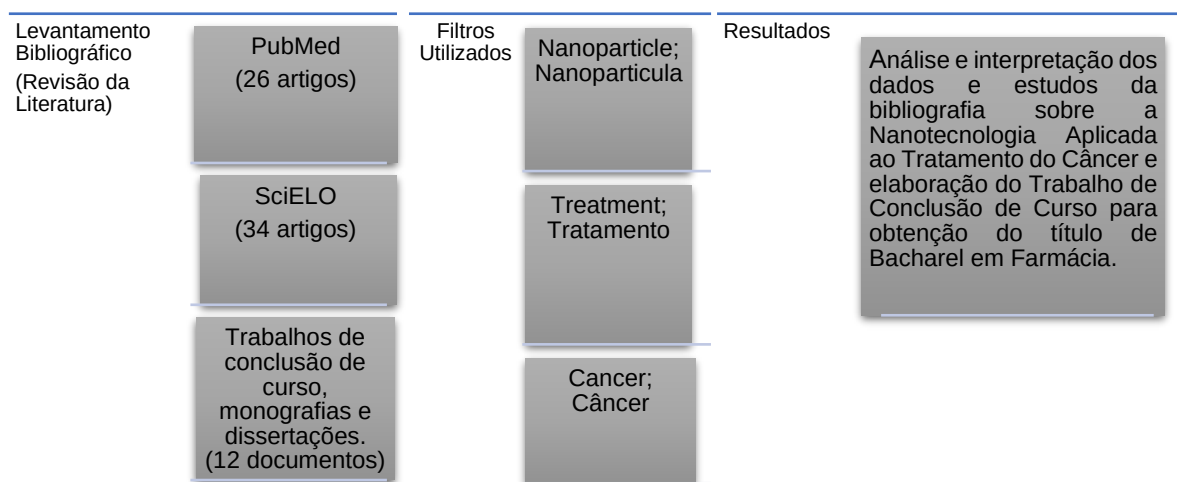


Figura 1: Representação das etapas da metodologia do trabalho.

5. Nanociência e Nanotecnologia

O significado de nano vem de anão, muito pequeno, sendo assim, um indicador de medida, tendo origem grega. (FAHNING; LOBÃO, 2011). A nanotecnologia está baseada em manipular a matéria em nanômetros para criar estruturas com uma organização molecular diferenciada. Ou seja, utilizar átomos como peças fundamentais para criar uma molécula da forma desejada. Nanômetro (nm) é uma unidade de medida que corresponde à bilionésima parte do metro, sendo considerado tipicamente o tamanho de uma molécula pequena. Para se ter uma ideia, os átomos têm dimensões de aproximadamente 0,1 a 0,4 nm, já um vírus tem de 10 a 100 nm. Por uma escala reduzida em que atua essa tecnologia, pode-se sintetizar a matéria da forma que for mais adequada à utilização desejada. Modifica-se o arranjo de átomos e moléculas visando-se um produto final mais resistente, mais barato, mais leve, mais preciso, mais puro e mais adequado (FREITAS; LIMA; ARÇARI, 2012).

O interesse farmacêutico para a consecução de um fármaco nanoestruturado, tem por função o controle e especificidade na liberação do mesmo, evitando atingir células saudáveis. A nanotecnologia em fármacos para o tratamento do câncer tem como ideia controlar e melhorar uma propriedade de maior interesse do medicamento, aumentando sua solubilidade e biodisponibilidade, e diminuindo efeitos tóxicos (FREITAS; MUNIZ, 2020).

Nanocarreadores podem ser utilizados como sistemas de entrega de drogas para agentes terapêuticos ou de imagem aumentando as propriedades farmacológicas dos compostos normalmente utilizados no tratamento e diagnóstico de câncer (VIEIRA; GAMARRA, 2016).

A nanociência e a nanotecnologia são ciência e tecnologia que se desenvolvem ou são feitas nessas escalas, ou que têm, ao menos, uma de suas dimensões físicas da ordem de nanômetros, mas de maneira controlável e reprodutível, envolvendo fenômenos que muitas vezes não ocorrem em outras escalas de tamanho. Especificamente a nanociência é o estudo dos fenômenos e da manipulação dos materiais na escala atômica, molecular e supramolecular, onde propriedades são diferentes de quando estão em escala normal, já a nanotecnologia são as técnicas voltadas para aplicação, caracterização, produção de estruturas, equipamentos e

sistemas através do controle da forma e do tamanho em escala nanométrica, sendo uma área que ainda causa muita curiosidade e expectativa (CARVALHO, 2008).

6- História da Nanociência e Nanotecnologia

O grande desenvolvimento dessa ciência, deve-se à contribuição de várias áreas científicas como o encontro da física, química, biologia, medicina, entre outras ciências, em suas multidisciplinaridades, havendo diversas características marcantes da nanotecnologia que atuam de forma engajada na busca de novos materiais e novos produtos (FERREIRA, 2018)

Um dos nomes mais citados relacionado ao surgimento da nanociência e da nanotecnologia foi sem dúvida, o do cientista americano Richard Feynman, que em dezembro de 1959 expôs ao mundo suas concepções sobre o assunto, na sua famosa palestra intitulada: *“There is plenty of room at the bottom”* (Há mais espaços lá embaixo). Devido à popularidade de sua palestra, Feynman é reconhecido por muitos como o criador da Nanociência e Nanotecnologia (TONET; LEONEL, 2019).

Um terceiro e não menos importante cientista para a história da Nanociência e Nanotecnologia foi o físico Arthur Von Hippel, que em 1956 publicou o artigo intitulado *“ Molecular Engineering”* (Engenharia Molecular), relatava a ideia da construção de materiais a partir de átomos e moléculas foi discutida pela primeira vez. Em seu artigo, Hippel também destacou a importância da interdisciplinaridade no estudo e desenvolvimento da ciência e tecnologia dos nanomateriais (SCHULZ, 2013).

Um dos marcos para a medicina veio quando o cientista alemão Paul Erlich ganhou o prêmio nobel em medicina intitulado *“Drugs that go only and directly to ill cells”* (Medicamentos que afetam diretamente células não saudáveis). Entretanto, o termo “Nanotecnologia” só foi existir em 1974, quando o professor Norio Taniguchi publicou um artigo intitulado *“On the Basic Concept of Nanotechnology”* (O conceito básico de Nanotecnologia) (SCHULZ, 2013).

Segundo a Agência Brasileira de Desenvolvimento Industrial (ABDI, 2010), a multidisciplinaridade é uma das características marcantes da nanotecnologia; trata-se do encontro das ciências que atuam de forma engajada na busca de novos materiais e na confecção de produtos, ambas com grande potencial de aplicação da nanotecnologia. Dentre eles cabe destacar os nanorrobôs que têm como uma de suas

propostas revolucionar as terapias utilizadas no tratamento do câncer, uma vez que terão como alvo somente as células malignas, reduzindo os efeitos colaterais causados pelos tratamentos convencionais (HEALTH, DAVES, HOOD, 2009).

O Instituto de Física da Universidade Federal de Goiás (UFG), liderado pelo professor Andris Bakuzis, sintetizou uma nanopartícula magnética feita de materiais chamados teranósticos com aplicações simultâneas em tratamento e em diagnóstico do câncer, com mínima toxicidade que está gerando uma grande expectativa para futuras aplicações (SATURNO, 2018).

Hoje em dia já existem alguns medicamentos já aprovados em uso clínico que utilizam a vetorização ativa de nanocarreadores para tratamento de tumores sólidos conhecidos como sistemas de liberação de fármacos (*drug delivery systems*). São denominados Lipossomos e nanopartículas lipídicas e se diferenciam basicamente pela sua estrutura e pela localização do fármaco na partícula. Como os lipossomos são sistemas que possibilitam a encapsulação de fármacos antineoplásicos lipofílicos e hidrofílicos, muitos deles são usados para o tratamento do câncer (LASIC, 1998).

7- Nanoestruturas/Nanossistemas

As nanoestruturas são formadas por polímeros naturais ou sintéticos. Eles possuem uma grande vantagem a variabilidade de polímeros biodegradáveis podendo ser utilizados como material de cobertura das partículas, além de diminuir a toxicidade do sistema e direcionar as partículas formadas para alvos específicos. Os nanossistemas frequentemente solucionam problemas de solubilidade e estabilizam formulações tradicionais principalmente à base de biomoléculas por meio da modificação da superfície do sistema (GOTO, 2011).

Nanossistema de modo geral é amplamente usado na área das ciências de materiais, mas também pode fazer uma referência a estudos que levam em consideração não apenas aspectos farmacológicos, mas fenômenos físico-químicos. Nanoestrutura é uma palavra que pode se referir ao arranjo moléculas, como DNA e RNA, mas pode ser colocada também como um termo geral quando não há uma definição do tipo exato de estrutura; um exemplo são as nanoestruturas formadas a partir da auto-organização de copolímeros em solução aquosa, fenômeno que pode originar vesículas, micelas ou túbulos (PARK; CONTROL, 2017).

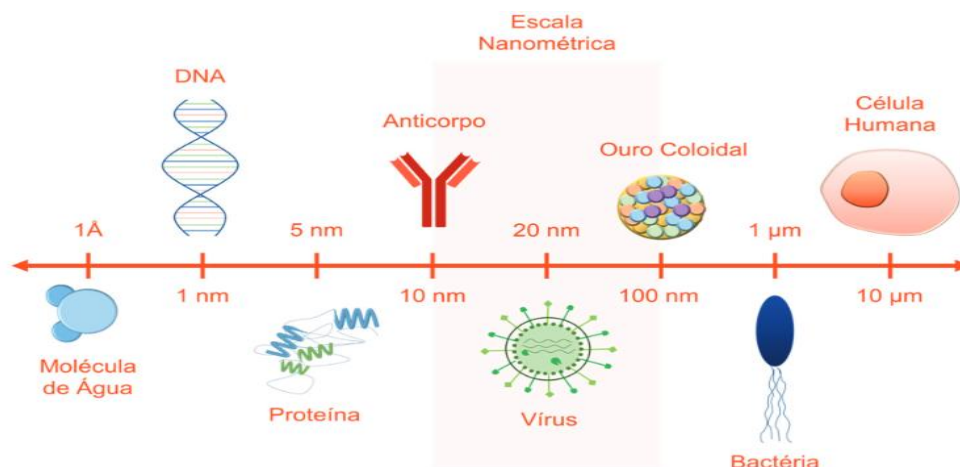


Figura 3. Inserção da nanoescala em comparação com as dimensões atômicas das moléculas pequenas como a da água, passando pelas macromoléculas biológicas como proteínas e estruturas virais até a escala micrométrica das células. Fonte: (PARK; CONTROL, 2017).

O Nanossistemas derivados de biomoléculas podem ser direcionados para organelas específicas dentro de determinados tecidos ou, até mesmo, direcionar células para se localizarem no local alvo. Algumas nanoestruturas apresentam novas propriedades físicas na escala nano, tais como propriedades ópticas no caso de quantum-dots, que podem ser usados como ferramentas de imagem. Devido à nanoescala, esses nanossistemas têm uma alta razão área de superfície por volume e, portanto, uma grande capacidade de encapsulamento. Esses nanossistemas, por meio de direcionamento passivo ou ativo, podem liberar fármacos de forma controlada, reduzindo a toxicidade e os efeitos colaterais em comparação com formulações tradicionais (PY-DANIEL, 2017).

O objetivo dos nanossistemas é de direcionar e controlar a liberação de fármacos. As nanopartículas possuem as características necessárias para que esses sistemas de liberação de fármacos controlados sejam efetivos. Permitem que sejam entregues em local apropriado, tem suas concentrações mantidas em níveis adequados por longos períodos de tempo, além de prevenir sua degradação. Possuem tamanho pequeno suficiente para serem injetadas diretamente no sistema circulatório e oferecerem a possibilidade de administração por outras vias como a pulmonar, nasal, transcutânea e oral. Os principais nanossistemas utilizados para

carregamento de fármacos utilizam nanopartículas poliméricas, lipossomas, ciclodextrinas e dendrímeros (ALVES; MARTINS; SANTANA, (2008).

Nanopartículas Poliméricas

As nanopartículas são classificadas em dois tipos de estruturas diferentes: nanocápsulas e nanoesferas. As nanocápsulas são sistemas do tipo reservatório, sendo essa configuração constituída por um núcleo contendo o fármaco que pode estar no estado sólido ou líquido. Neste caso, o princípio ativo é revestido por uma membrana polimérica ou parede permeável. As nanoesferas são características dos sistemas matriciais ou monolíticos, nos quais o fármaco se encontra incorporado ou adsorvido homogeneamente na estrutura de um polímero ou de uma união de polímeros, de composição química e propriedades variáveis (BIZERRA; SILVA, 2016).

Os métodos de obtenção são semelhantes, com diferenças no mecanismo de polimerização. A diferença morfológica entre a forma farmacêutica de nanoesfera (sistema polimérico matricial) e nanocápsula (sistema polimérico do tipo reservatório) está ilustrada na Figura 4.

Ao contrário dos lipossomas, as nanopartículas poliméricas não têm um núcleo aquoso, mas sim uma membrana ou matriz sólida constituída de polímero. O fármaco é agregado, encapsulado ou adsorvido às partículas (Figura 5). O fármaco é liberado gradualmente da partícula por erosão ou difusão. Sistemas de liberação nanoestruturados poliméricos agem como compartimentos transportadores de substâncias ativas e, apresentam vantagens quando comparados aos sistemas microemulsivos e lipossomais que justificam sua aplicação, dentre elas, a boa estabilidade física, química e biológica, fácil preparo, boa reprodutividade, além de serem aplicáveis a uma ampla variedade de substâncias visando melhorar suas propriedades químicas (ROSSI-BERGMANN, 2008).

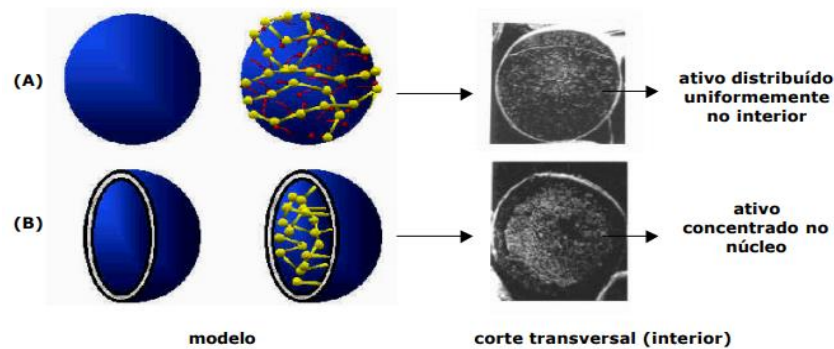


Figura 4: Exemplos das diferentes formas farmacêuticas: (A) esfera (sistema matricial) e (B) cápsula (sistema reservatório) (AZEVEDO, 2005).

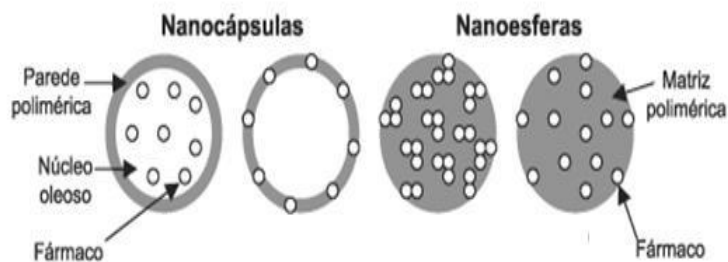


Figura 5 - Representação esquemática de nanocápsulas e nanoesferas poliméricas. Fonte: Schaffazick et.al., 2003.

Através de estudos foram identificados 175 nanomedicamentos já em uso sendo 71 aprovados pela agência reguladora europeia (European Medicines Agency - EMA) e 40 pela agência reguladora americana (Food and drug administration - FDA). Dentre os diversos nanossistemas atualmente sendo estudados para utilização em tratamentos, podemos classificá-las em dois grandes grupos: nanopartículas orgânicas e inorgânicas. Dentre as orgânicas, temos (PY-DANIEL, 2017):

Lipossomas

Esse nanossistema têm tido especial destaque na pesquisa e em estudos clínicos. Eles são formados por fosfolipídios anfifílicos como a fosfatidilcolina, fosfatidil-etanolamina, fosfatidilserina e o fosfatidilglicerol, que se organizam em uma bicamada lipídica com um núcleo aquoso e tem como principal vantagem poder

incorporar tanto moléculas hidrofílicas quanto hidrofóbicas inclusive simultaneamente. Outras vantagens consistem em prevenir a degradação de biomoléculas incorporadas, redução da toxicidade de fármacos, aumento da eficácia terapêutica, versatilidade e biocompatibilidade (MARCIELLO et al., 2016).

Desde então, eles têm sido ferramentas bastante versáteis, amplamente utilizadas como modelos de membranas celulares na biologia e bioquímica. Os fármacos hidrossolúveis ficam encapsulados no interior da cavidade lipossomal enquanto que os fármacos lipossolúveis são incorporados na bicamada lipídica. Essa bicamada, por sua vez, pode se fundir com outras bicamadas lipídicas, como as células, liberando o conteúdo dos lipossomas. As principais vias de administração dos lipossomas são: intravenosa, intraperitoneal e subcutânea. (MARCIELLO et al., 2016).

A principal desvantagem destas é a captura dos lipossomas pelo fígado e baço. A via oral é uma via de administração preferencial, mas a administração de lipossomas oralmente é dificultada pelas condições agressivas do trato gastrointestinal (baixo pH estomacal, presença de enzimas degradativas e ação detergente dos sais biliares no intestino) (MATOS E MOUTINHO, 2008). O principal problema da administração sistêmica de lipossomas é o fato de que, quando entram na corrente sanguínea, são rapidamente capturados pelos macrófagos que fazem parte do sistema retículo-endotelial (Batista, 2007).

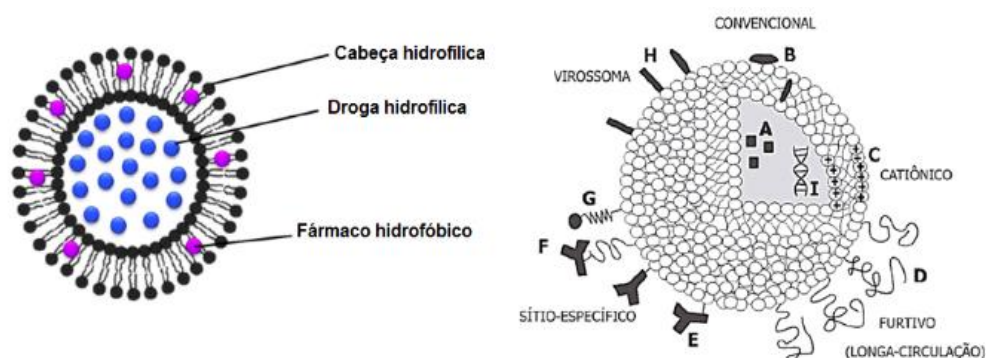


Figura 6: Estrutura de um lipossoma. Fonte: Adaptado de Batista, 2007; Bhujbal, 2014

- Lipossomas Peguילים

A estratégia seguinte foi revestir os lipossomas com polietilenoglicol (PEG), um polímero biocompatível e biodegradável amplamente utilizado em formulações de

fármacos, em um processo conhecido como “peguilação”, conforme Figura 6 (IMMORDINO; CATTEL, 2006b). De modo geral, a técnica de peguilação é uma das mais bem-sucedidas para melhorar a distribuição de proteínas, oligonucleotídeos e princípios ativos (TURECEK et al., 2016).

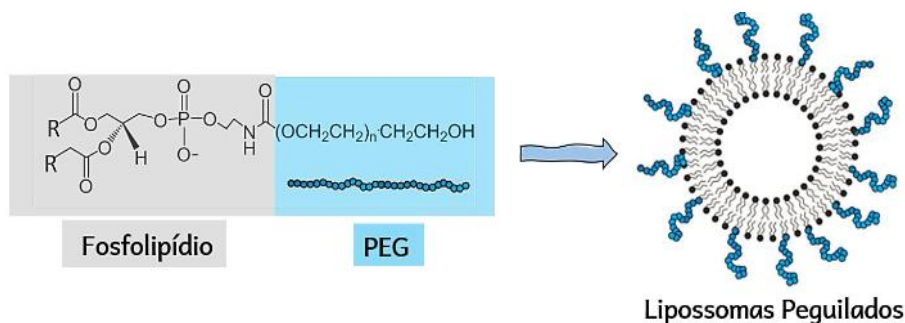


Figura 7: Estrutura do fosfolípido fosfatidiletanolamina peguilado (DSPE-PEG) em que “R” são as cadeias alquílicas e a representação dos Lipossomas Peguilados.

A modificação superficial dos lipossomas com PEG realizada pela combinação física das cadeias fosfolipídicas e poliméricas pode ser alcançada por duas metodologias principais: a de adsorção e a de incorporação. A peguilação acarreta em melhorias na farmacocinética e na farmacodinâmica, aumentando a solubilidade em água, protegendo os fármacos contra a ação enzimática e degradação (TURECEK et al., 2016). Além disso, é possível reduzir a depuração renal e limitar a ocorrência de reações imunogênicas e antigênicas (TORCHILIN, 2005; SILVA et al., 2016).

Assim, a utilização do PEG melhora não apenas a estabilidade e o tempo de circulação, mas também a capacidade de direcionamento “passivo” dos fármacos. Essa característica é atribuída ao Efeito de Permeabilidade e Retenção (Efeito EPR) devido à má formação vascular dos tecidos tumorais, favorecendo o acúmulo preferencial das nanopartículas em suas fenestrações, melhorando os efeitos terapêuticos e redução da toxicidade dos princípios ativos encapsulados. Além disso, o revestimento superficial hidrofílico é capaz de prevenir o reconhecimento e consequente associação com as opsoninas no plasma, inibindo o processo de captura pelo Sistema Reticuloendotelial (SRE) (TORCHILIN et al., 1994).

Nanopartículas Lipídicas

As nanopartículas lipídicas sólidas (NLS) são sistemas de liberação de fármacos compostos, cuja matriz é formada por lipídios sólidos. Dentre as várias vantagens que as nanopartículas lipídicas sólidas oferecem existe a possibilidade de uma liberação controlada e alvo específica de fármacos nelas encapsuladas (Figura 7), o aumento da estabilidade destes fármacos, a atoxicidade de seus componentes, a não utilização de solventes orgânicos em sua produção, além da facilidade de produção em larga escala e de esterilização. Os lipídios mais utilizados na obtenção das nanopartículas lipídicas sólidas são triglicerídeos, glicerídeos parciais, ácidos graxos, esteróis e ceras. Também são utilizados diversos emulsificantes e polímeros como os sais biliares, lecitinas e copolímeros do polioxietileno para evitar a agregação das partículas e estabilizá-la. (LIPPACHER; MULLER; MADER, 2001).

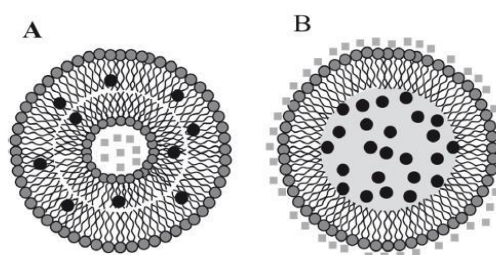


Figura 8: Representação de um lipossoma (A) e uma nanopartícula lipídica (B). No lipossoma o fármaco encapsulado, quadrados cinza, hidrofílico, e as esferas pretas fármaco lipofílico. Na nanopartícula lipídica, o fármaco hidrofílico adsorvido em sua superfície e encapsulado a porção lipofílica. Fonte: Oliveira, 2010.

Ciclodextrinas

Ciclodextrinas são uma família de oligossacarídeos cíclicos tridimensionais em forma de copo de cerca de 1 nm de altura, com alto número de hidroxilas, o que lhes confere uma boa solubilidade em água (Figura 9). Como seu interior é hidrofóbico, serve bem para solubilizar drogas lipossolúveis (DAVIS, 2004). A primeira patente usando a ciclodextrina para formulação de drogas foi em 1953. São os sistemas de carregamento de drogas a mais tempo comercializados, mas seu uso parenteral encontra restrições devido à sua toxicidade. O emprego de ciclodextrinas foi descrito principalmente para as indústrias farmacêuticas e algumas aplicações foram

reportadas nas indústrias têxteis, químicas, de alimentos e de cosméticos (ANDREAUS et al, 2010).

Sua utilização em formulações farmacêuticas pode aumentar a solubilidade, a estabilidade e reduzir a toxicidade de fármacos ou aumentar a absorção de substâncias bioativas como, por exemplo, da insulina, onde a ciclodextrina diminui a capacidade da mesma de formar dímeros e hexâmeros em meio aquoso. A incorporação das ciclodextrinas em sistemas farmacêuticos constitui uma realidade consolidada. Segundo estatística recente, associações já foram estudadas com 515 princípios ativos, melhorando sua biodisponibilidade, estabilidade e segurança (ANDREAUS et al, 2010).

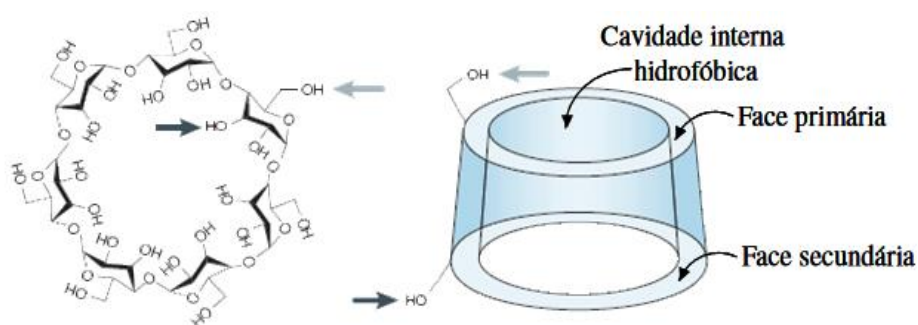


Figura 9: Estrutura geral das ciclodextrinas. Esta conformação faz com que as ciclodextrinas apresentem uma superfície externa hidrofílica, enquanto que a cavidade interna com características lipofílicas Fonte: CHALLA et al., 2005.

Dendrímeros

O termo dendrímero é derivado da palavra grega 'dendron' que significa 'árvore' uma vez que tipicamente são formados a partir de iniciadores centrais que se ramificam em grupos terminais na superfície. Os dendrímeros são descritos como tendo uma superfície com grupos hidrofílicos possíveis de interação com fármacos ou diversas moléculas que otimizem o direcionamento e entrega de fármacos, além de apresentar nas ramificações internas um ambiente plausível de interação com fármacos hidrofóbicos (SHARMA et al., 2016).

É, atualmente, considerado um sistema de última geração com grande potencial de aplicação na medicina, tanto no diagnóstico de imagens como na formulação de fármacos.

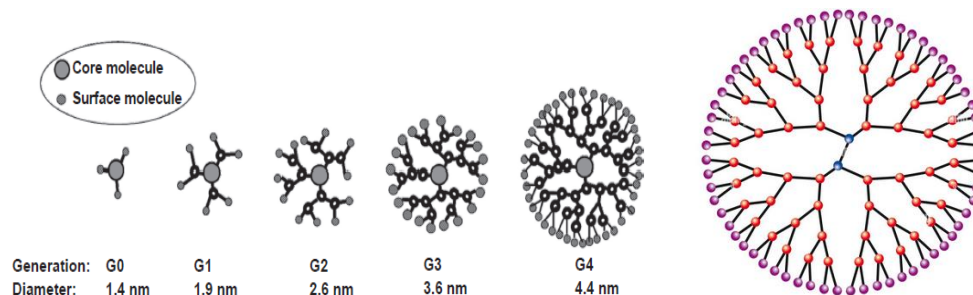


Figura 10: Representação de dendrímeros do núcleo para geração $G = 4$, mostrando o aumento linear de diâmetro. Fonte: BHARALI; KHALIL; GURBUZ, 2009.

Nanotubos de carbono

Os nanotubos de carbono são cilindros de carbono, compostos de anéis benzênicos. Estes nanotubos de carbono são materiais de excelência na nanotecnologia. Estes materiais, para além de constituírem biossensores para detecção de DNA e proteínas, são eficientes veículos de entrega de fármacos como vacinas e proteínas (SHIN, 2010). Os nanotubos de carbono são insolúveis em todos os solventes, o que gera alguma preocupação ao nível da toxicidade e do risco para a saúde. Contudo, a sua superfície pode ser modificada quimicamente, para torná-los solúveis em água e, conseqüentemente, no sangue, com o intuito de serem ligados a moléculas ativas como peptídeos, proteínas, ácidos nucleicos e outros agentes terapêuticos (RAWAT, 2006).

A funcionalização da superfície dos nanotubos pode ser múltipla, isto é, podem ser introduzidas várias moléculas ao mesmo tempo tanto na superfície lateral, como nas extremidades. Esta estratégia confere aos nanotubos de carbono uma vantagem fundamental no tratamento do câncer.

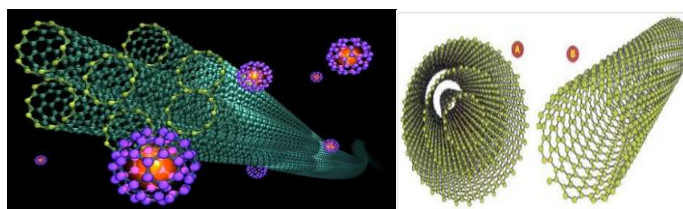


Figura 11: Nanotubos de Carbono: A) MWNT e B) SWNT

Nanopartículas de ouro

As nanopartículas de ouro tornam-se muito úteis como agentes terapêuticos devido às suas propriedades ópticas únicas e facilmente manipuláveis. A utilização do ouro em sistemas nanoestruturados é indicada, pois o ouro passa por alterações em suas propriedades fundamentais ao ser nanoparticulado e, isso o torna promissor para o uso em sistemas liberadores de drogas. Entretanto, uma das importantes características dessas nanopartículas é a elevada superfície em relação ao volume, o que lhes confere propriedades únicas, especialmente reatividade. (FERREIRA; RANGEL, 2009). A aplicação mais frequente das nanopartículas de ouro, a nível da terapia do câncer, é a hipertermia. Para tratar um tumor, as nanopartículas são administradas sistemicamente, atingindo o local do tumor de forma passiva ou ativa. Em seguida, estas partículas são sujeitas a uma fonte de energia, como laser infravermelho próximo, ondas de rádio ou outro campo magnético (GOYA et al., 2008).

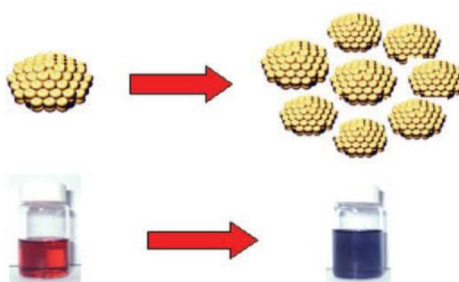


Figura 12 - Mudança na coloração de uma suspensão de nanopartículas de ouro em água devido ao processo de agregação. As imagens mostradas foram obtidas por fotografia digital. FONTE: TOMA; BONIFÁCIO, 2005.

Nanocristais

Esse nanossistema pode aumentar a taxa de dissolução e, portanto, a biodisponibilidade de fármacos muito pouco solúveis. Nanocristais (NC) de fármacos podem ser definidos como cristais nanoscópicos que apresentam dimensão inferior a 1 μm ; esta diminuição de tamanho gera aumento da área superficial e, desta forma, aumento da taxa de dissolução e, conseqüentemente, da biodisponibilidade e da bioabsorção (CAVALCANTE, 2014).

Sistemas nanoparticulados apresentam instabilidade termodinâmica, devido ao aumento da energia livre de Gibbs ocasionada pelo aumento da área superficial.

Assim sendo, estes sistemas tendem à agregação. Para evitar a formação destes agregados faz-se necessário o uso de estabilizantes nas formulações, que podem conferir carga à superfície das estruturas, proporcionando estabilização eletrostática, e/ou recobrir sua superfície proporcionando estabilidade estérica. A escolha do tipo e concentração de estabilizantes, tensoativos, que serão utilizados na formulação é crucial para evitar a agregação do sistema (ZHANG; et al, 2013).

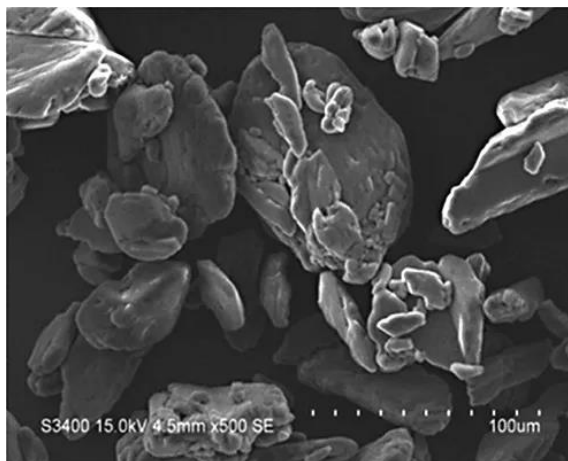


Figura 13: Ácido orótico antes de ser pulverizado (transformado em nanocristais) Foto: Laboratório de Tecnologia Farmacêutica da FCF

Micelas poliméricas

Micelas poliméricas são o resultado da organização de copolímeros em blocos ou ramificados em ambientes aquosos. Os copolímeros anfifílicos formam micelas espontaneamente com tamanhos variando de 10 a 100 nm (VAN ELK et al., 2016). As micelas poliméricas possuem um ambiente hidrofóbico no seu núcleo que permite a adsorção de moléculas hidrofóbicas e uma superfície externa com extremidades hidrofílicas que podem ser modificadas por diversos ligantes otimizando a entrega de fármacos. Para formação das micelas poliméricas, a concentração de polímero deve atingir uma concentração mínima, denominada concentração micelar crítica (CMC), a partir da qual o mais comum é a formação espontânea dos nanossistemas. Entretanto, a administração destes nanossistemas em sistemas biológicos leva à diluição dos componentes resultando na instabilidade das micelas. Devido a isso, é cada vez mais frequente o uso de ligações cruzadas entre os polímeros para render uma micela mais estável com maior tempo de circulação no organismo (VAN ELK et al., 2016).

Estes sistemas apresentam inúmeras vantagens, normalmente, permitem o acondicionamento de fármacos pouco solúveis, transportando-os para o local de ação terapêutica desejado a concentrações que podem exceder a sua solubilidade aquosa intrínseca e consequentemente aumentando a sua biodisponibilidade (TORCHILIN, 2004)

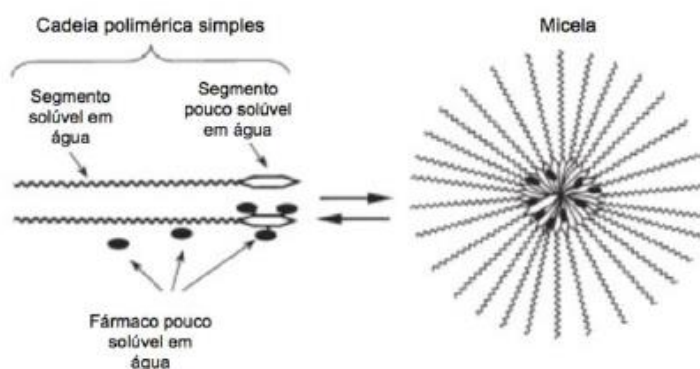


Figura 14: Formação da micela a partir de anmonómeros. Fonte: Adaptado de TORCHILIN, 2004.

De acordo com Azevedo, 2005, há vários métodos diferentes de preparação de sistemas nanoparticulados. Os mais destacados e utilizados são:

1º) Métodos Mecânicos: se pensarmos em produção em larga escala, estes métodos podem ser úteis comercialmente. Um exemplo é o revestimento em leito fluidizado, em que partículas são mantidas em suspensão através de um fluxo de ar contínuo e são revestidas por atomização do material revestidor no leito de partículas suspensas. Existe também a centrifugação multiorifício, que utiliza centrifugação para lançar os núcleos através de uma membrana do material revestidor e o revestimento em turbinas, o qual consiste em revestir núcleos sólidos através da pulverização do material de revestimento, com fácil remoção do solvente pela corrente de ar. Entretanto, o método mecânico mais utilizado é o “Spray Drying” (secagem em spray), em que o fármaco, em solução ou dispersão, é nebulizado, juntamente com o material revestidor solubilizado ou fundido. Isto é feito em uma câmara de evaporação, causando a rápida solidificação das gotículas originando as partículas.

2º) Métodos Físico-químicos: de um modo geral, estes métodos estão baseados na dissolução de um fármaco, juntamente com um polímero, em determinado solvente, seguida pela adição, sob agitação constante, de um não-

solvente à mistura. O não solvente causa a precipitação do polímero ou pode ocorrer também a separação de fases (muitas vezes chamados de processos de coacervação). Estes processos de coacervação podem ser divididos em simples (por mudança no pH, força iônica, temperatura) ou complexos (complexação entre dois polieletrólitos de carga oposta). É bom lembrar que existem casos em que a noção de coacervação não explica a separação de fases líquido-líquido, como é o caso de sistemas inorgânicos recentemente descobertos com polifosfato de sódio/nitrato de crômio/água, onde se tem separação de fases devida a grandes desvios da idealidade termodinâmica. A copolimerização interfacial, pelo contato entre os monômeros na interface, forma nanocápsulas, conforme ilustrado na Figura 15.

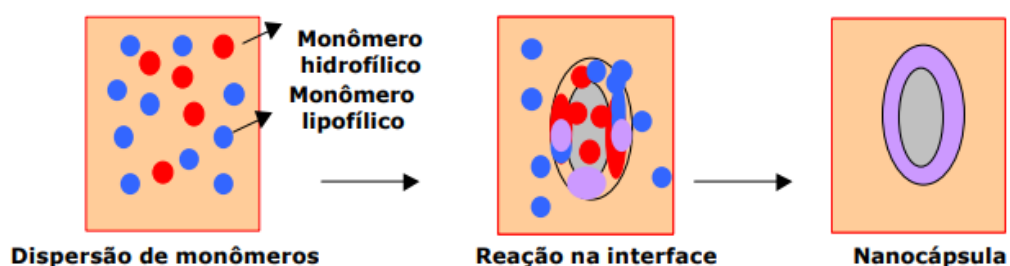


Figura 15: Método de copolimerização interfacial para se preparar nanocápsulas. (AZEVEDO, 2005).

8- Nanotecnologia e a Liberação Controlada de Fármacos

Um forte impacto nas técnicas de liberação de fármacos e no desenvolvimento de nanomateriais se iniciou com a chegada da nanotecnologia, passando a ser considerado as principais ferramentas para ação terapêutica e de diagnóstico. O campo de estudo de liberação controlada de fármacos também atraiu interesses de indústrias farmacêuticas, porque oferece uma expansão do mercado, com o desenvolvimento de novos fármacos em substituição dos clássicos, e a competitividade após expiração de patentes para desenvolvimento de novos medicamentos, além disso, eles trazem benefícios aos pacientes, como adesão ao tratamento e redução de custos com medicamentos (MOREIRA, 2013).

Com a nanotecnologia é possível facilitar e otimizar tratamentos, diagnósticos e pesquisas, sendo ela, um dos maiores progressos da ciência no setor da saúde. As vantagens relacionadas à nanotecnologia, particularmente no que se refere a

sistemas nanoparticulados de liberação controlada de fármacos, são influenciadas pelo sistema carreador. Esses sistemas são estruturas supramoleculares, ou seja, são estruturas complexas que resultam da associação de duas ou mais espécies químicas mantidas unidas por forças intermoleculares. Esses sistemas em escala nanométrica diferem entre si principalmente quanto à composição, estrutura, características físico-químicas, estabilidade, aplicações e capacidade de incorporação de compostos biologicamente ativos (GUERREIRO; et al, 2019)

Apenas uma fração da dose atinge o tecido alvo, quando um fármaco é administrado, sendo a maior parte desperdiçada devido sua distribuição por outros tecidos, além da metabolização e excreção antes de atingir o local de ação. (MOREIRA, 2013). Os métodos convencionais de administração são desenvolvidos para liberar rapidamente o agente ativo (moléculas bioativas) ou terapêutico (fármaco ou droga). Geralmente são empregados sistemas diluentes solúveis com o intuito de favorecer a dissolução do agente embora manter os níveis de sua concentração dentro da faixa terapêutica ainda seja um grande desafio (BIZERRA; SILVA, 2016).

Em terapias convencionais de administração (FIG.1), é visto um aumento da concentração da droga na corrente sanguínea até atingir o nível máximo de dissolução (pico) e então declina, sendo necessário a administração de nova dose para manter os níveis de concentração. Elevadas concentrações acima da faixa terapêutica podem conduzir a toxicidade, enquanto concentrações subterapêuticas são ineficazes e podem em alguns casos causar resistência ao fármaco. (BIZERRA; SILVA, 2016)

O objetivo principal da liberação controlada de um fármacos o maior aproveitamento do princípio ativo, reduzindo o aparecimento de doses tóxicas e subterapêuticas, utilização de menor quantidade do princípio ativo, resultando em menor custo, maior intervalo na administração, direcionamento do princípio ativo para o seu alvo específico (MOREIRA, 2013).

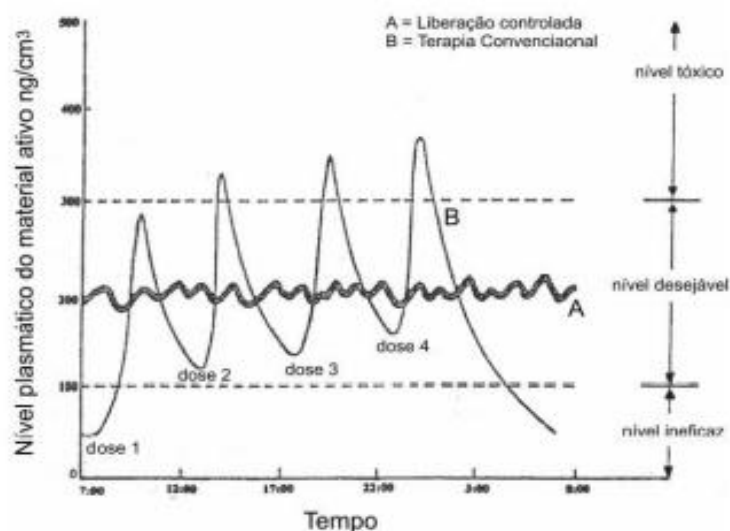


Figura 2: Comparação das variações de concentração de fármacos administrados por diferentes métodos: liberação controlada (A) e terapia convencional (B). (BIZERRA; SILVA, 2016)

Para que os sistemas promovam uma liberação controlada é necessário a associação química ou física dos fármacos com materiais biocompatíveis, para assim, quando administrados, tenham capacidade de conduzir o fármaco até o sítio específico de atuação, com a taxa de liberação controlada. Matérias de natureza lipídica, inorgânica e polimérica têm sido utilizadas como suportes para essa liberação controlada. A classificação destes sistemas de liberação pode ser de acordo com vários critérios, como classe de material utilizado (polimérico ou não polimérico) tipo de agente terapêutico incorporado (moléculas de baixo peso molecular, proteínas, material genético), estado físico (líquidos, semissólidos ou sólidos), via de administração, forma como o fármaco se encontra imobilizado no sistema e a natureza do mecanismo que controla a liberação deste (MOREIRA, 2013).

Os sistemas poliméricos de liberação controlada representam uma nova estratégia para incorporação de substâncias ativas tais como:

- maior controle da liberação do princípio ativo;
- redução de doses tóxicas e subterapêuticas;
- monitoramento dos níveis de fármaco no sítio de aplicação;
- obtenção de altas concentrações de fármaco no local a ser tratado, quando comparadas com os níveis plasmáticos após administração oral; e

- direcionamento do princípio ativo a alvos específicos, sem imobilização significativa das espécies bioativas, representando assim um meio útil de liberar na cavidade oral um fármaco que não é absorvido no sistema gastrointestinal.

Além disso, diminui o intervalo de dosagem e reduz efeitos colaterais indesejados uma vez que utiliza uma menor quantidade do princípio ativo, resultando em menor custo. Determinados sistemas transportadores de drogas apresentam ainda a capacidade de proteção para fármacos, que são instáveis in vivo e que normalmente exigem dosagens em intervalos frequentes. (BIZERRA; SILVA, 2016)

O desenvolvimento de um sistema de liberação controlada eficaz é um empreendimento complexo, pois envolve as propriedades físico-químicas, farmacocinéticas e farmacodinâmicas do fármaco; a via de administração e as consequentes barreiras fisiológicas e bioquímicas impostas à absorção do fármaco; as propriedades do material/materiais base do sistema, propriedades físico-químicas, biocompatibilidade, comportamento in vivo, interações com o fármaco entre outras tecnologias (MOREIRA, 2013).

A eficácia dos sistemas de liberação controlada de fármacos em relação aos métodos convencionais de tratamento já foram comprovados em diversos trabalhos disponíveis na literatura farmacêutica, embora ainda existam algumas dificuldades associadas a esses tipos de sistemas tais como a impossibilidade de interrupção da ação farmacológica em caso de irritação ou a intolerância pelo paciente (BIZERRA; SILVA, 2016). A cinética de liberação do fármaco é diretamente influenciada pela biodegradação dos compostos poliméricos. Portanto, a integridade da forma farmacêutica é outro fator determinante a ser considerado para se evitar uma degradação prematura. Por fim, os custos mais elevados que o das fórmulas farmacêuticas convencionais ocorrem em função dos materiais e processos de microencapsulação utilizados (DANCKWERTS; FASSIHI, 1991).

Diferentes polímeros são utilizados para sintetizar os sistemas poliméricos utilizados no transporte de fármacos, os quais podem ser de natureza biodegradável ou não degradável. Os compostos poliméricos para serem utilizados em tratamentos de pacientes devem ser obrigatoriamente biocompatíveis, os agentes devem ser

quimicamente inertes, não carcinogênicos e hipoalergênicos. Além disso, o material não deve ser fisicamente ou quimicamente alterado pelo tecido local, ou ainda provocar qualquer resposta inflamatória (DANCKWERTS; FASSIHI,1991). Se os requisitos de biocompatibilidade não forem atendidos efeitos indesejáveis como liberação prematura de fármaco, adesão de plaquetas aos compostos poliméricos, infecção da área circundante, dentre outros podem ocorrer. Além disso, a cinética, biodistribuição e a liberação de uma droga, seja ela um fármaco, vacina ou proteínas recombinantes podem sofrer influência de diferentes tipos de compostos nanoparticulados e sistemas coloidais (BIZERRA; SILVA, 2016).

9- Mecanismo de liberação dos Fármacos

Sistemas de liberação controlada representam um desenvolvimento relativamente novo e, quanto às suas necessidades, têm o objetivo de prolongar e melhorar o controle da administração de fármacos. O fármaco pode ser liberado no organismo basicamente, a partir de dois diferentes mecanismos: difusão ou erosão. Os sistemas controlados por difusão são os mais comuns e dois tipos são descritos. No primeiro, o agente bioativo (fármaco) forma uma partícula interna (caroço) envolvida por uma barreira de difusão inerte. Estes sistemas incluem membranas, cápsulas, nanocápsulas, lipossomas e fibras ocas. O segundo tipo é um sólido monolítico no qual o agente ativo é disperso ou dissolvido em um polímero inerte e a difusão do fármaco é a etapa limitante, sendo a taxa de liberação dependente da escolha do polímero. (AZEVEDO, 2005).

Em ambos os casos, a difusão ocorre por meio de gradiente de concentração. Alguns polímeros, entretanto, não são adequados para a veiculação de substâncias hidrossolúveis e de baixa massa molar, uma vez que elas se difundem através da rede polimérica, independente da velocidade de degradação matricial. Entre os principais polímeros desta categoria, destacam-se a gelatina, o colágeno e o álcool polivinílico (BIZERRA; SILVA, 2016).

Os sistemas controlados quimicamente fazem uso da bioerosão de polímeros, resultando na absorção dos resíduos pelo organismo. Bioerosão polimérica pode ser definida como a conversão do material insolúvel em água em um material solúvel. A droga também pode estar ligada covalentemente ao polímero e ser liberada por cisão

da ligação por ação da água ou de enzimas. Nos sistemas controlados por solvente o agente ativo está dissolvido ou disperso na matriz polimérica e não se difunde através da matriz. Para que ocorra a difusão, o polímero deve se intumescer (por exemplo, com água), abaixando a temperatura de transição vítrea (T_g) e tornando o material mais plástico. Deste modo, o fármaco contido na matriz pode se difundir para o meio externo. As diferentes formas de liberação controlada mencionadas estão sumarizadas na Figura 16 (AZEVEDO, 2005).

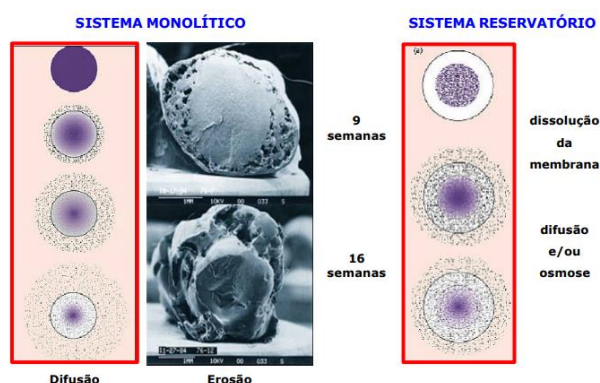


Figura 16: Formas de liberação do ativo: nanoesferas e nanocápsulas (AZEVEDO, 2005).

Alguns sistemas podem ser ativados externamente para liberar mais fármacos quando necessário, usando mecanismos como campos magnéticos (FIG.4). Em um caso particular, quando as nanopartículas magnéticas estão uniformemente dispersas em uma matriz que entra em contato com o sistema biológico, ocorre a difusão normal da droga devido ao gradiente de concentração. Entretanto, sob a exposição de um campo magnético externo oscilante, maior quantidade pode ser rapidamente liberada. Em uma situação diferente, um campo magnético externo causa a compressão de gotas magnéticas embebidas em uma matriz, forçando mais droga a sair da matriz (BIZERRA; SILVA, 2016).

A maior vantagem desse tipo de liberação consiste na capacidade de manipular a cinética de liberação da droga usando estímulos externos e a possibilidade de usar um magneto para guiar a matriz juntamente com a substância ativa para um sítio específico (SOUZA, 2007). Para aplicações *in vivo*, torna-se necessário o uso de revestimentos bem definidos para envolver as nanopartículas e prevenir qualquer agregação. Métodos para prevenir a aglomeração incluem o uso de estabilizadores.

As taxas de liberação de sistemas poliméricos podem ser controladas pela natureza e design do material. Sistemas tipo reservatórios são adequados para liberação a taxas quase constantes, enquanto que sistemas matriciais são menos dispendiosos. Os sistemas controlados quimicamente resultam geralmente na degradação total da matriz, enquanto os sistemas ativados por solvente têm taxa de liberação independentes do pH (BIZERRA; SILVA, 2016).

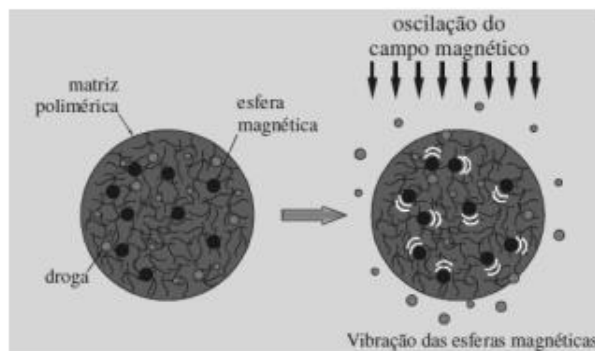


Figura 17: sistema polimérico de liberação controlada magneticamente, aumento da liberação do fármaco após exposição do campo magnético oscilante.

A cinética de liberação de fármacos a partir de tais sistemas depende da solubilidade e do coeficiente de difusão da droga no polímero, da carga do agente ativo, bem como da taxa de degradação “in vivo” do polímero, em especial, no caso dos sistemas biodegradáveis. Os polímeros biodegradáveis mais utilizados atualmente são os poliésteres, tais como o poli(ϵ caprolactona), o PLA (ácido polilático) e os diferentes tipos de PLGA (ácido polilático glicólico), sendo que os dois últimos têm sido amplamente empregados. Os biopolímeros, como a quitosana e albumina, apresentam custo inferior aos polímeros sintéticos, sendo, portanto, mais econômicos (BIZERRA; SILVA, 2016).

9.1- Materiais utilizados: Polímeros Biodegradáveis.

De acordo com Azevedo, 2005 sistemas poliméricos de liberação de drogas são largamente utilizados e não só permitem uma liberação lenta e gradual do ingrediente ativo, como também podem possibilitar o direcionamento a alvos específicos do organismo, como sítios de inflamação ou tumor. Polímeros biologicamente degradáveis incluem portanto:

1º) Polímeros naturais: são sempre biodegradáveis como, por exemplo, o colágeno, a celulose e a quitosana e são muito utilizados como matrizes em liberação de fármacos. Um exemplo é a aplicação de quitosana enxertada com poli (ácido acrílico), formando um copolímero, na confecção de nanoesferas para se estudar a liberação controlada em função do tempo, utilizando-se de eosina, um corante solúvel em água, como marcador.

2º) Polímeros naturais modificados: um problema encontrado em polímeros naturais é que eles frequentemente levam muito tempo para se degradar. Isto pode ser resolvido adicionando grupos polares às cadeias, que por serem mais lábeis podem diminuir o tempo de degradação. Exemplos destas modificações podem ser a reticulação de gelatina utilizando-se formaldeído, a reticulação de quitosana utilizando-se glutaraldeído, levar celulose a acetato de celulose. Modificações enzimáticas também são utilizadas, como a modificação de quitosana por tirosinase.

3º) Polímeros sintéticos: são também largamente utilizados, como, por exemplo, poli(etileno), poli(álcool vinílico), poli(ácido acrílico), poli(acrilamidas), poli(etilenoglicol), poliésteres. No caso dos poliésteres, estes são mais utilizados pelo químico e têm no poli(glicolide) o polímero alifático linear mais simples. O monômero glicolide é sintetizado a partir da dimerização do ácido glicólico e a polimerização por abertura de anel leva a materiais de alta massa molar, com aproximadamente 1-3% do monômero residual. Na prática, copolímeros de glicolide com L-lactide e DL-lactide são os mais utilizados em sistemas de liberação controlada, com vantagens. Uma delas é o menor tempo de degradação. Este menor tempo de degradação se explica devido à amortização provocada pela quebra da regularidade entre as cadeias na presença do monômero em copolímeros de L-lactide com 25— 70% em glicolide.

9.2- Vias de internalização de nanopartículas em células

O entendimento de como um nanossistema interage com as células é um aspecto chave do estudo de nanossistemas e dos mecanismos envolvidos nos tratamentos, visto que, medicamentos tradicionais compostos por pequenas moléculas em solução entram nas células principalmente por meio de difusão passiva ou transporte ativo, já as nanopartículas, apenas uma fração podem entrar por difusão passiva, sendo mais difícil identificar esta fração uma vez que há grande predominância de processos endocíticos, podendo estes processos serem do tipo

fagocitose ou pinocitose (Figura18). Eritrócitos são o modelo para estudos de difusão passiva em células de mamíferos uma vez que não possuem núcleo nem a maquinaria celular endocítica, mas a ausência completa de processo endocítico nestas células é intensamente discutida (PY-DANIEL, 2017).

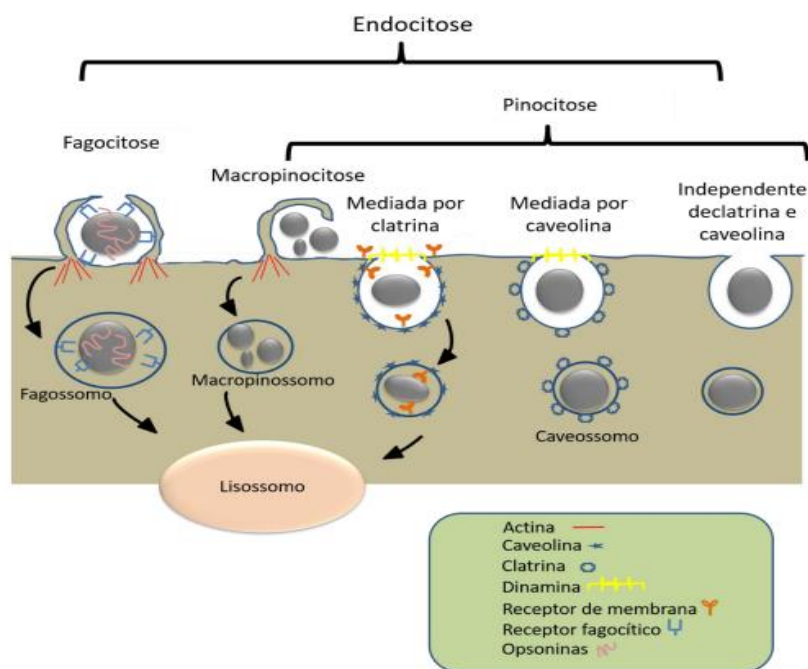


Figura 18: Ilustração de principais componentes envolvidos em vias de internalização de partículas pelas células (PY-DANIEL, 2017).

A fagocitose é uma via endocítica encontrada principalmente em macrófagos, neutrófilos e monócitos. Essa rota é assumida normalmente por partículas acima de 1 μm que precisam primeiramente ser opsonizadas por moléculas como imunoglobulinas (IgG e IgM), componente do complemento (C3, C4 e C5) e outras proteínas sanguíneas. Depois disso, nanopartículas opsonizadas se ligam à superfície da célula e interagem com o receptor, induzindo a membrana a assumir a forma de taça com prolongamentos da membrana. Uma vez que estes prolongamentos envolvem completamente a partícula, esta é internalizada formando um fagossoma que têm um diâmetro entre 0,5 e 10 μm . O fagossoma se desloca dentro da célula para se fundir com os lisossomos, nos quais será exposto à acidificação e ação enzimática, motivo pelo qual nanomedicamentos devem evitar esta rota para evitar degradação (XIANG et al., 2012).

O segundo principal tipo de endocitose é a pinocitose, uma importante rota em que as células assimilam fluidos, solutos e suspensões contendo pequenas partículas. É subdividida em endocitose dependente de clatrina, endocitose dependente de caveolina, macropinocitose e endocitose independente de clatrina e caveolina. Na endocitose dependente de clatrina, depois que a nanopartícula interage com receptores da membrana, uma proteína citosólica chamada clatrina-1 polimeriza sobre o lado citosólico da invaginação no local onde a partícula será internalizada. Depois de envolver as nanopartículas no interior, a vesícula é formada pelo pinçamento da membrana por meio da atividade GTPase da proteína dinamina, formando vesículas revestidas com clatrina (VRC). Com movimentação fornecida por actina, VRCs avançam dentro da célula com destino definido pelo receptor ao qual a nanopartícula se ligou. A endocitose dependente de caveolina é a via mais comum de entrada de nanopartículas nas células. (PY-DANIEL, 2017).

Essa via pode resultar na não interação com lisossomos, motivo pelo qual acredita-se ser benéfica a entrega de nanossistemas por endocitose dependente de caveolina. Ao ligar-se aos receptores na membrana plasmática, as nanopartículas podem interagir com os receptores para induzir a formação de vesículas, que também são pinçadas da membrana pela dinamina. De forma semelhante à endocitose dependente de clatrina, vesículas com caveolina exigem actina para se deslocar no interior da célula. As vesículas de caveolina se fundem com os caveossomas ou corpos multivesiculares, que tem um pH neutro e que se direcionam para o retículo endoplasmático. Uma vez no retículo, nanomateriais podem distribuir-se no citoplasma, e/ou, entrar no núcleo através do complexo do poro nuclear (XIANG et al., 2012).

A macropinocitose é comumente definida como uma via transiente, independente de clatrina e caveolina, induzida por fatores de crescimento, movida pela actina que internaliza fluidos próximos às células em grandes vacúolos. A carga absorvida por meio desta via é inespecífica e geralmente iniciada com estímulos externos que ativam receptores tirosinaquinases. Em macrófagos, após a separação da membrana, macropinosomas movem-se no citosol e se fundem com os lisossomos. Em contraste, nas células humanas de carcinoma espinocelular os

macropinosomas se deslocam para a superfície da célula e liberam o conteúdo para o meio extracelular (PY-DANIEL, 2017)

Desta forma, o destino dessas vesículas é célula dependente. A endocitose clatrina e caveolina independente é uma via diferenciada por depender do colesterol e requerer composições de lipídeos específicos para que ocorra. Dinaminas também desempenham um papel chave nesta via, mas ela ainda é pouco compreendida. Desta forma, dependendo do tipo de via utilizada pela célula para a internalização no nanossistema, determinadas organelas serão envolvidas e responsáveis pelo destino dos nanossistemas e seus componentes (KOU et al., 2013).

10- Câncer

A palavra câncer vem do latim "cancer", que significa caranguejo. Esse nome se deve a semelhança entre as pernas do crustáceo e os vasos do tumor que se infiltram nos tecidos saudáveis do corpo. O câncer é uma doença antiga. Já na Grécia e no Egito antigos, há referências a essa enfermidade e ao tratamento que se limitava à retirada cirúrgica dos tumores (SCHILITZ; et al, 2019).

O câncer é o principal problema de saúde pública no mundo e já está entre as quatro principais causas de morte prematura (antes dos 70 anos de idade) na maioria dos países. A incidência e a mortalidade por câncer vêm aumentando no mundo, em parte pelo envelhecimento, pelo crescimento populacional, como também pela mudança na distribuição e na prevalência dos fatores de risco de câncer, especialmente aos associados ao desenvolvimento socioeconômico. Verifica-se uma transição dos principais tipos de câncer observados nos países em desenvolvimento, com um declínio dos tipos de câncer associados a infecções e o aumento daqueles associados à melhoria das condições socioeconômicas com a incorporação de hábitos e atitudes associados à urbanização (sedentarismo, alimentação inadequada, entre outros) (SCHILITZ; et al, 2019).

A mais recente estimativa mundial, ano 2018, aponta que ocorreram no mundo 18 milhões de casos novos de câncer (17 milhões sem contar os casos de câncer de pele não melanoma) e 9,6 milhões de óbitos (9,5 milhões excluindo os cânceres de pele não melanoma). O câncer de pulmão é o mais incidente no mundo (2,1 milhões), seguido pelo câncer de mama (2,1 milhões), cólon e reto (1,8 milhão) e próstata (1,3

milhão). A incidência em homens (9,5 milhões) representa 53% dos casos novos, sendo um pouco maior nas mulheres, com 8,6 milhões (47%) de casos novos (SCHILITZ; et al, 2019).

Para o Brasil, a estimativa para cada ano do triênio 2020-2022 aponta que ocorrerão 625 mil casos novos de câncer (450 mil, excluindo os casos de câncer de pele não melanoma). O câncer de pele não melanoma foi o mais incidente (177 mil), seguido pelos cânceres de mama e próstata (66 mil cada), cólon e reto (41 mil), pulmão (30 mil) e estômago (21 mil). O cálculo global corrigido para o sub-registro, segundo MATHERS *et al.* (2003), aponta a ocorrência de 685 mil casos novos.

A distribuição da incidência por Região geográfica mostra que a Região Sudeste concentra mais de 60% da incidência, seguida pelas Regiões Nordeste (27,8%) e Sul (23,4%). Existe, entretanto, grande variação na magnitude e nos tipos de câncer entre as diferentes Regiões do Brasil. Nas Regiões Sul e Sudeste, o padrão da incidência mostra que predominam os cânceres de próstata e mama feminina, bem como o de pulmão e de intestino. A Região Centro-Oeste, apesar de semelhante, incorpora em seu perfil o câncer do colo do útero e o de estômago entre os mais incidentes. Nas Regiões Norte e Nordeste, a incidência do câncer do colo do útero e do estômago tem impacto importante, apesar de também apresentarem os cânceres de próstata e mama feminina como principais nessa população. A Região Norte é a única do país onde as taxas de câncer de mama e colo do útero se equivalem entre as mulheres (SCHILITZ; et al, 2019).

Tabela 1: Incidência estimada de acordo com a localização primária do tumor e sexo.

Em mulheres, Brasil, 2020			Em homens, Brasil, 2020		
Localização	Casos novos	%	Localização	Casos novos	%
Mama feminina	66.280	29,7	Próstata	65.840	28,2
Cólon e reto	20.470	9,2	Cólon e reto	20.540	9,1
Colo do útero	16.710	7,5	Traqueia, brônquios e pulmão.	17.760	7,9
Traqueia, brônquios e pulmão.	12.440	5,6	Estômago	13.360	5,9
Glândula tireoide	11.950	5,4	Cavidade oral	11.200	5,0
Estômago	7.870	3,5	Esôfago	8.690	3,9
Ovário	6.650	3,0	Bexiga	7.590	3,4
Corpo do Útero	6.540	2,9	Laringe	6.470	2,9
Linfoma não-Hodgkin	5.450	2,4	Leucemias	5.920	2,6

Sistema Nervoso Central	5.230	2,3	Sistema Nervoso Central	5.870	2,6
Todas as neoplasias, exceto pele não melanoma	223.110	100	Todas as neoplasias, exceto pele não melanoma	225.980	100
Todas neoplasias	316.280		Todas neoplasias	309.750	

Fonte: Inca, 2020 <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>

Um dos alvos dos novos tratamentos que utilizam a nanotecnologia é no tratamento do câncer, que não é uma doença única, mas um conjunto de doenças que têm em comum o crescimento descontrolado da célula tumoral. Essas alterações celulares ocorrem devido a modificações na função dos genes que regulam a proliferação, a diferenciação e a morte celular. Ao passo que essa célula não morra, tende a sofrer a mutação formando uma nova célula que o corpo não reconhece, desenvolvendo assim uma massa celular conhecida como tumor. Seis milhões de pessoas morrem por ano diagnosticadas com câncer, e isso representa 12% das causas de morte no mundo (MOREIRA, 2013).

A incidência, e o comportamento de tipos específicos de cânceres estão relacionados com múltiplos fatores, incluindo sexo, idade, raça, predisposição genética e exposição à carcinógenos ambientais. Desses fatores, os ambientais são, provavelmente, os mais importantes. O crescimento das células cancerosas é diferente do crescimento das células normais. As células cancerosas, em vez de morrerem, continuam crescendo incontrolavelmente, formando outras novas células anormais. Diversos organismos vivos podem apresentar, em algum momento da vida, anormalidade no crescimento celular – as células se dividem de forma rápida, agressiva e incontrolável, espalhando-se para outras regiões do corpo acarretando transtornos funcionais. O câncer é um desses transtornos. O câncer se caracteriza pela perda do controle da divisão celular e pela capacidade de invadir outras estruturas orgânicas (SANT'ANA; THULER; REZENDE, 2011).

A proliferação celular pode ser controlada ou não controlada. No crescimento controlado, tem-se um aumento localizado e autolimitado do número de células de tecidos normais que formam o organismo, causado por estímulos fisiológicos ou patológicos. Nele, as células são normais ou com pequenas alterações na sua forma e função, podendo ser iguais ou diferentes do tecido onde se instalam. O efeito é reversível após o término dos estímulos que o provocaram. A hiperplasia, a metaplasia

e a displasia são exemplos desse tipo de crescimento celular (Figura 19) (SANT'ANA; THULER; REZENDE, 2011).

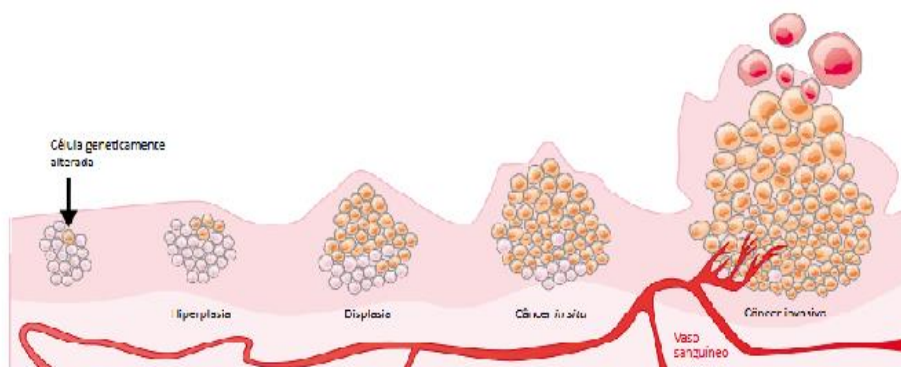


Figura 19: Tipos de crescimento celular. Fonte: Ilustração de Mariana F. Teles

No crescimento não controlado, tem-se uma massa anormal de tecido, cujo crescimento é quase autônomo, persistindo dessa maneira excessiva após o término dos estímulos que o provocaram. As neoplasias (*câncer in situ* e *câncer invasivo*) correspondem a essa forma não controlada de crescimento celular e, na prática, são denominadas tumores (SANT'ANA; THULER; REZENDE, 2011).

As neoplasias são proliferações anormais do tecido, que foge parcial ou totalmente ao controle do organismo e tende à autonomia e à perpetuação, com efeitos agressivos sobre o homem, podendo ser benignas ou malignas. As neoplasias benignas ou tumores benignos têm seu crescimento de forma organizada, geralmente lento, expansivo e apresentam limites bem nítidos. Apesar de não invadirem os tecidos vizinhos, podem comprimir os órgãos e tecidos adjacentes. O lipoma (que tem origem no tecido gorduroso), o mioma (que tem origem no tecido muscular liso) e o adenoma (tumor benigno das glândulas) são exemplos de tumores benignos. As neoplasias malignas ou tumores malignos manifestam um maior grau de autonomia e são capazes de invadir tecidos vizinhos e provocar metástases, podendo ser resistentes ao tratamento e causar a morte do hospedeiro, porém, o diagnóstico precoce da neoplasia maligna e início rápido do tratamento pode resultar em cura, melhorando a qualidade de vida da pessoa. (Inca, 2020.)

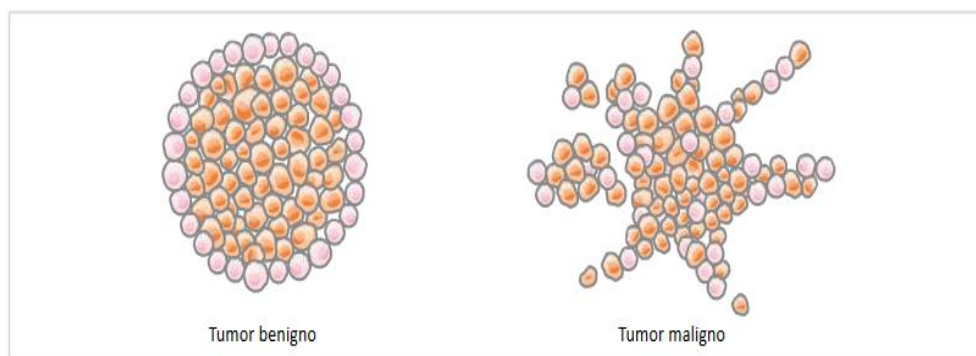


Figura 20 - Diferenças entre tipos de tumores. Fonte: Ilustração de Mariana F. Teles

Tabela 2: Principais diferenças entre tumores benignos e malignos

Tumor benigno	Tumor maligno
Formado por células bem diferenciadas (semelhantes às do tecido normal); estrutura típica do tecido de origem	Formado por células anaplásicas (diferentes das do tecido normal); atípico; falta diferenciação
Crescimento progressivo; pode regredir; mitoses normais e raras	Crescimento rápido; mitoses anormais e numerosas
Massa bem delimitada, expansiva; não invade nem infiltra tecidos adjacentes	Massa pouco delimitada, localmente invasivo; infiltra tecidos adjacentes
Não ocorre metástase	Metástase frequentemente presente

Fonte: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/abc_do_cancer.pdf

No câncer invasivo, as células cancerosas invadem outras camadas celulares do órgão, ganham a corrente sanguínea ou linfática e têm a capacidade de se disseminar para outras partes do corpo. Essa capacidade de invasão e disseminação que os tumores malignos apresentam de produzir outros tumores, em outras partes do corpo, a partir de um já existente, é a principal característica do câncer. Esses novos focos de doença são chamados de metástases (MINISTÉRIO DA SAÚDE (INCA) 2009).

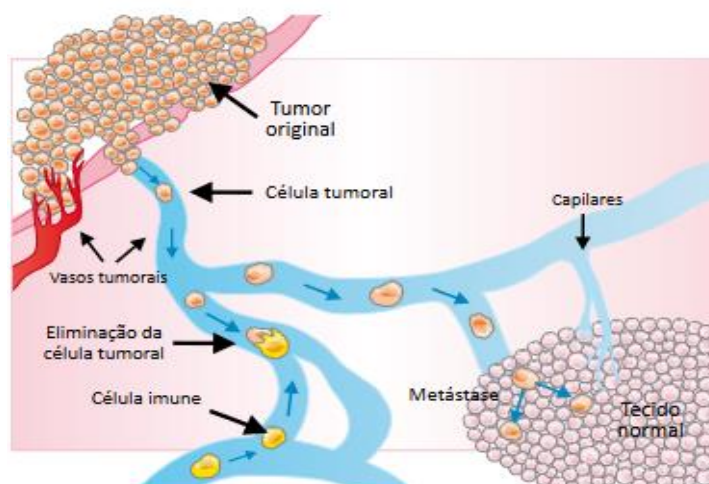


Figura 21: Metástase. Fonte: Adaptado da ilustração de Alexandre Giannini.

As alterações podem ocorrer em genes especiais, denominados proto-oncogenes, que, a princípio, são inativos em células normais. Quando ativados, os proto-oncogenes transformam-se em oncogenes, responsáveis pela malignização (cancerização) das células normais. Essas células diferentes são denominadas cancerosas Fonte:(BRASIL. MS/ INCA, 2012).

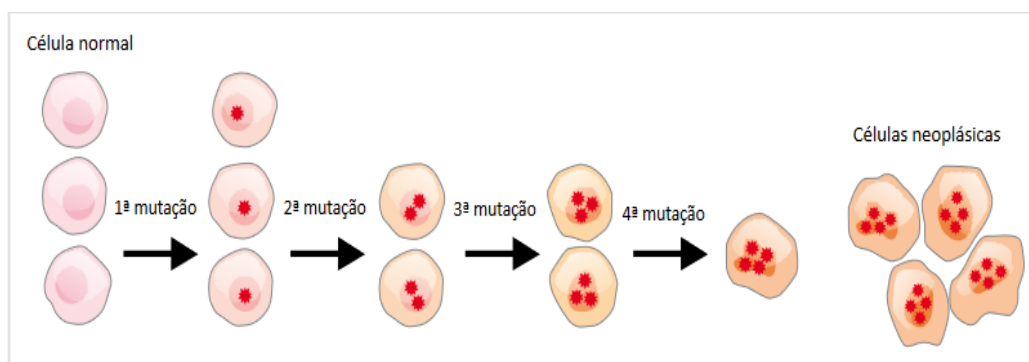


Figura 22 - Mutação e câncer. Fonte: Ilustração de Mariana F. Teles

O tratamento para a neoplasia maligna é feito com o objetivo de diminuir a taxa de proliferação das células malignas, evitar a metástase e melhorar a qualidade de vida da pessoa. Normalmente o médico recomenda a realização de cirurgia, radioterapia ou quimioterapia de acordo com o tipo de neoplasia e suas características. No entanto muitos avanços voltados à nanotecnologia vem trazendo grandes relevâncias aos tratamentos proporcionando qualidade de vida aos pacientes, e com isso menos efeitos colaterais e um tratamento menos doloroso. (Fonte: MINISTÉRIO DA SAÚDE/Instituto Nacional de Câncer - INCA)

11- Nanotecnologia no combate ao câncer

A nanotecnologia aplicada à terapia oncológica tem ficado cada vez mais evidente, onde na área médica e farmacêutica um dos objetivos é conduzir grandes avanços na detecção, diagnóstico e tratamento do câncer (BROCHADO, 2013).

Os nanossistemas desenvolvidos para o tratamento e diagnóstico do câncer visam, por exemplo, superar as principais barreiras do organismo, reconhecer e se acumular em alguns tipos de tumores e, principalmente, transportar fármacos citotóxicos diretamente para as células cancerosas (WONG, 2007). São sistemas promissores para melhorar a efetividade da terapia medicamentosa e aumentar a segurança dos fármacos nele encapsulados. Uma das grandes vantagens do uso de nanossistemas terapêuticos e de diagnóstico é o maior direcionamento e especificidade em relação ao local de interesse, por exemplo, o tumor. Eles podem ser direcionados tanto de forma passiva, quanto de forma ativa (MOREIRA, 2013).

As nanopartículas acumulam-se, preferencialmente, nos tumores sólidos devido aos mecanismos de vetorização passiva e ativa.

A **vetorização passiva** é o acúmulo de nanopartículas nos tumores sólidos devido à fisiologia anormal dos neovasos presentes nos tumores sólidos. Normalmente, o endotélio vascular é composto por fenestrações de tamanho entre 5 e 10 nm. Nos tumores sólidos as células endoteliais estão menos unidas entre si do que aquelas de regiões saudáveis, deixando os neovasos com fenestrações bem maiores (100 a 780 nm). Dessa forma, as nanopartículas com tamanho médio de 200 nm, conseguem entrar nas fenestrações mais largas dos neovasos dos tumores sólidos, mas não conseguem entrar nas fenestrações estreitas dos endotélios dos tecidos normais. O resultado disso é o maior acúmulo das nanopartículas com fármaco no tumor com pouca ou nenhuma nanopartícula nos tecidos normais, esta estratégia de vetorização é conhecida como efeito *Enhanced Permeability and Retention* (EPR), devido à permeabilidade vascular aumentada na região tumoral. Esse mecanismo consiste na modificação da superfície dos nanocarreadores com moléculas que podem ser reconhecidas especificamente por receptores protéicos presentes na superfície da membrana celular. Adicionalmente, o mecanismo ativo também aumenta a captação de nanopartículas pelas células tumorais (KHAWAR; KIM; KUH, 2015).

Em alguns casos, esse fenômeno pode aumentar a concentração do fármaco encapsulado nos tumores sólidos em 70 vezes 10. (HOBBS, 1998).

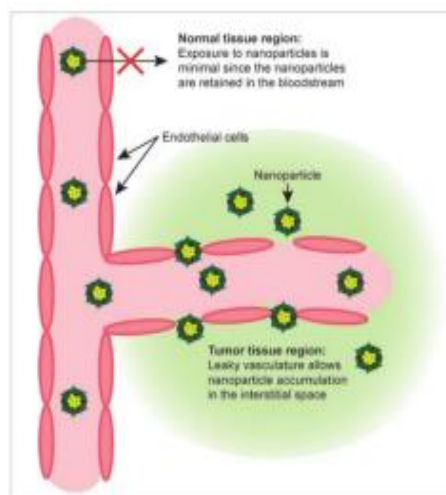


Figura 23: Efeito EPR de nanopartículas em tumores. Vetorização Passiva. Adaptado ANNU. Rev. Biomed. Eng. Nie, S. et al. (2007)

A **vetorização ativa** caracteriza-se pelo uso de ligantes na superfície das nanopartículas que irão interagir especificamente com as células tumorais. Atualmente, existem vários medicamentos já aprovados e em uso na clínica que utilizam a vetorização ativa para tratamento de tumores sólidos. Anticorpos monoclonais ou seus fragmentos podem ser adsorvidos na superfície dos nanocarreadores e, dessa maneira, as partículas serão direcionadas para um tipo celular específico. Além de direcionar o sistema à massa tumoral, esses anticorpos interagem com receptores na superfície das células, interferindo na transdução de sinais, regulando a expressão de proto-oncogenes e alterando os mecanismos de proliferação celular (MOREIRA, 2013).

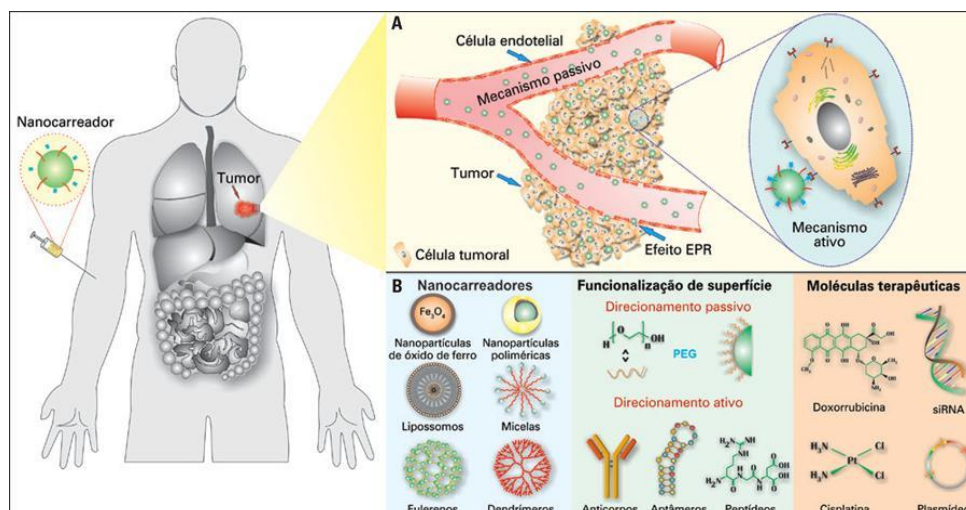


Figura 24: Nanocarreadores no tratamento de câncer. (A) Nanocarreadores podem acumular no tumor por um mecanismo ativo, conhecido como efeito *Enhanced Permeability and Retention*, (B) Exemplos de nanocarreadores, ligantes de superfícies e agentes terapêuticos utilizados para diagnóstico ou terapia de câncer (KHAWAR; KIM; KUH, 2015).

Resumidamente, as nanopartículas irão encapsular fármacos citotóxicos e, além disso, podem ter, na sua superfície, ligantes, imunogênicos ou não, que irão interagir com células específicas dos tumores sólidos. Com isso, a combinação da vetorização passiva com a ativa potencializa a ação desses nanocarreadores, direcionando as partículas com fármaco citotóxico ao sítio de ação. Essa é a nova tendência das pesquisas que envolvem o tratamento de tumores sólidos e nanopartículas. Inúmeros nanocarreadores que combinam a vetorização passiva e ativa já estão em estudos pré-clínicos e, provavelmente, serão utilizados na clínica nos próximos anos (MOREIRA, 2013).

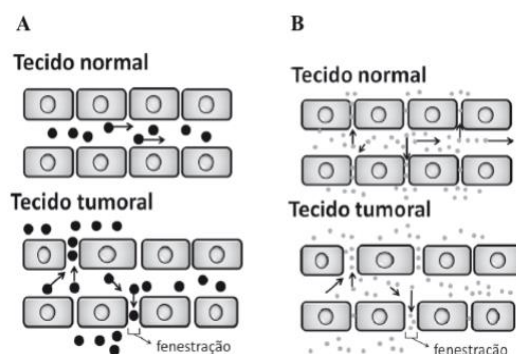


Figura 25: Representação esquemática do efeito de permeabilidade aumentada em tecido normal e tecido tumoral. A – As esferas pretas representam as nanopartículas contendo fármaco citotóxico que no tecido normal não conseguem atravessar o endotélio. No tecido tumoral devido as fenestrações largas, atravessam o endotélio e ficam retidas no tecido. B – as esferas cinzas representam o fármaco citotóxico, que consegue atravessar tanto o endotélio normal quanto o tumoral (MOREIRA, 2013).

Os elementos chaves para o sucesso das nanotecnologias oncológicas são: caracterização rigorosa da nanotecnologia antes de qualquer teste biológico com o desenvolvimento de novos métodos que a possibilitem habilitar, sempre que necessário; a utilização de metodologias pré-clínicas apropriadas/modelos de tumores para a seleção de candidatos; a capacidade de vetorização e focalização no tecido tumoral é reivindicada e deve ser quantitativamente determinável; a utilização do nanoproduto para veiculação de terapêuticas combinadas e/ou o seu uso no contexto de combinação terapêutica; a apreciação precoce da relevância, para o nanoproduto, do recurso a biomarcadores de modo a orientar a seleção de doentes apropriados para a terapia (BROCHADO, 2013).

12- Medicamentos no mercado

A nanotecnologia na medicina tem sido investigada como uma forma de melhorar as propriedades dos medicamentos, tais como a sua solubilidade ou estabilidade e, ainda, para o desenvolvimento de medicamentos capazes de proporcionar novas formas de direcionar e entregar os fármacos ao organismo com mais precisão, mais segurança e maior eficácia. A vetorização de fármacos na oncologia e a utilização de NPs para veiculação é talvez das aplicações mais interessantes da nanotecnologia oncológica. A possibilidade de vetorização permite localizar os agentes terapêuticos apenas e só nas células-alvo, eliminando deste modo a toxicidade não específica. (AGÊNCIA BRASILEIRA DE DESENVOLVIMENTO INDUSTRIAL, 2013).

O tamanho e as propriedades de superfície do nanossistema devem ser otimizadas para que o mecanismo de vetorização passiva funcione e assim, evitar a ação do SFM (sistema fagocitário mononuclear), visto que a rápida angiogênese

verificada em tecidos tumorais, assim como a sua arquitetura defeituosa em conjunto com uma drenagem linfática deficiente, permite a acessibilidade de agentes nano terapêuticos ao tumor, possibilitando a verificação do efeito EPR, resultando na acumulação de NPs no tecido tumoral (DUNCAN; GASPAR, 2011).

Uma superfície hidrófila nas NPs confere proteção contra a adsorção por parte das proteínas plasmáticas e pode ser conseguida recorrendo a revestimentos de polímeros hidrofílicos como PEG, poloxaminas, polímeros, polissacarídeos ou copolímeros anfifílicos, ramificados ou em bloco. Uma estratégia alternativa de vetorização passiva consiste em utilizar as especificidades do microambiente tumoral para desenvolver nanossistemas de pró-fármacos ativados pelo próprio tumor. Estes nanossistemas consistem na conjugação do fármaco com uma molécula tumoral específica, permanecendo inativos até que atinjam o seu alvo (FOLKMAN, J. 2007).

Os medicamentos que utilizam a vetorização ativa exercem a sua ação terapêutica, ao liberar o fármaco que transportam, através do seu acoplamento específico a um receptor de superfície, in vivo, sob determinadas condições físicas, providenciando um acúmulo preferencial das NPs no órgão em que o tumor se encontra alojado, no próprio tumor, em células individuais ou em organelas intracelulares. Esta abordagem é baseada em interações específicas como as interações lectina-hidratos de carbono, ligante-receptor e anticorpo-antigénio (Liu, Y ,2010).

As interações lectina-hidratos de carbono são um exemplo clássico em vetorização de fármacos. As lectinas são proteínas de origem não-imunológica, capazes de reconhecerem e acoplarem-se a glicoproteínas expressas na superfície celular. Estas interações são de elevada especificidade com determinados hidratos de carbono onde os fragmentos de hidratos de carbono podem ser utilizados como sistemas de vetorização de fármacos, tendo como alvo lectinas (vetorização lectínica directa) ou, por outro lado, fragmentos de lectinas podem ser vetorizados a hidratos de carbono de superfície de células-alvo (vetorização lectínica reversa) (BROWN; LINKS, 2004).

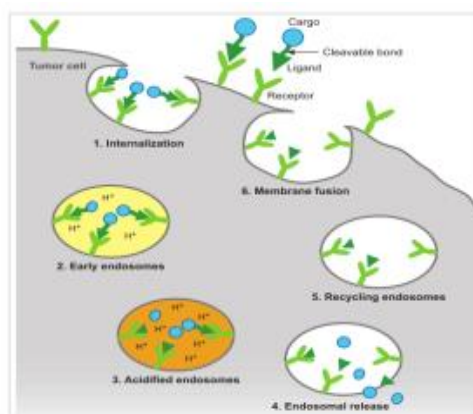


Figura 26: Vetorização de NPs via endocitose mediada por receptores. Fonte: <https://core.ac.uk/download/pdf/48580741.pdf>

A NP é internalizada pela célula tumoral através da interação ligante-receptor. Dependendo do desenho da ligação clivável, o fármaco irá ser liberado intracelularmente por exposição a enzimas lisossomais ou diminuição de pH (Duncan, R. & Gaspar, R. 2010)

Tabela 3: Estudos *in vivo* com nanopartículas para neoplasias e seu tipo de vetorização.

Fármaco	Tipo de vetorização	Indicação/célula alvo
Docetaxel	Passiva	Carcinoma Hepatocelular
Doxorrubicina	Ativa Passiva	Tumores Sólidos Câncer de Mama
Epirrubicina	Passiva	Câncer de Pulmão
Gene p53	Passiva	Câncer de Pulmão
Metotrexato	Passiva	Câncer de Mama
Placitaxel	Ativa	Sarcoma
Rituximab	Ativa	Linfoma
Análogo da Capecitabina	Passiva	Câncer de Mama
Idarrubicina	Passiva	Leucemia

Fonte: Adaptado de Oliveira, 2010.

Tabela 4: Nanopartículas para neoplasias com princípio ativo, formulações, via de administração e sua ampla aplicação.

PA*	Formulações	Via Administração	Aplicação Terapêutica	Status
Paclitaxel	NP Albumina (Tecnologia nab)	IV	Cancro Mama	Comercialização
Doxorrubicina	Lipossoma Peguilado	IM	Cancro Mama Ovário e Sarcoma de Kaposi	Comercialização
Doxorrubicina	Lipossoma	IV	Cancro Mama	Comercialização
Doxorrubicina	Lipossoma Peguilado	IV	Sarcoma de Kaposi	Comercialização
Paclitaxel	NP - Polimérica-PGA	IV	Cancro ovário, pulmonar, células não pequenas e outros tipos e combinações	Fase III
Doxorrubicina	Lipossoma Termossensível + Radiofrequência	IV	Carcinoma Hepatocelular	Fase III
Mertansina	Conjugado Ac Monoclonal	IV	Cancro Mama	Fase II e III
Sulfato Vincristina	Nanocristais	IV	Linfoma - Não Hodgkin	Fase II e III
Auristatina	Conjugado Ac Monoclonal	IV	Melanoma Cancro Mama	Fase II
Paclitaxel	Micela Bloco Copolimérica	IV	Cancro Estômago	Fase II

Docetaxel	NP Albumina (Tecnologia nab)	IV	Cancro Prostata	Fase II
Rapamicina	NP Albumina (Tecnologia nab)	IV	Tumores Sólidos	Fase II
Cisplatina	Lipossoma	Aerrossol	Cancro Pulmão	Fase II
Paclitaxel	Micela Polimérica	IV	Cancro Mama e Pulmão	Fase II
Anamicina	Lipossoma	IV	LMA e LLA em adultos e crianças	Fase I e II
Anti_R2 SIRNA	Conjugado Polimérico Ciclodextrina SIRNA	IV	Tumores Sólidos	Fase I
Gene Bik Pro- apoptótico	Lipossoma	IV	Cancro pancreatico	Fase I

Fonte: Adaptado pela Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias/ Escola de Ciências e Tecnologias da saúde.

É importante especificar que cada uma destas nanotecnologias de foi categorizada em várias classes tendo em consideração as suas diferentes características físico-químicas e tamanho em nanoescala: por exemplo, lipossomas (80-200nm), nanopartículas (20- 1000nm), polímeros terapêuticos (5- 25 nm), bloco micelar copolimérico (50-200 nm), nanopartículas de ouro (5-50 nm) e nanocristais

(100-1000 nm). Foram concebidas com o objetivo de (i) o fármaco conseguir alcançar um determinado órgão, célula doente ou compartimento intracelular (ex. núcleo, citosol), dirigindo-o para longe de locais onde a sua ação poderia ser potencialmente tóxica (obtendo deste modo um índice terapêutico óptimo) e/ou (ii) libertar a concentração requerida, durante apenas o tempo necessário de modo a maximizar o efeito farmacológico, minimizando a toxicidade não específica (BROCHADO, 2013).

Entre as NPs de primeira geração, surgem o DOXIL® , o Abraxane® e o Genexol -PM® desenvolvidos para terapia oncológica.

DOXIL® foi o primeiro lipossoma peguilado aprovado pela FDA, em 1995, para aplicação clínica em doentes com Sarcoma de Kaposi associado ao HIV. Este sistema de veiculação demonstrou que as NPs de DOXIL® conduziram a uma maior concentração de doxorubicina no tumor (5 a 11 vezes superior), com a consequente melhoria da eficácia, e toxicidade reduzida (UDHRAIN; SKUBITZ; NORTHFELT, 2007).

Em 2005, surge a aprovação do Abraxane® (tecnologia nab - paclitaxel) pela FDA, que se baseia na plataforma nab (NP ligada à albumina). O paclitaxel e docetaxel encontram-se estabelecidos como padrões de tratamento, quer em monoterapia ou em combinação com outros agentes citotóxicos, no cancro metastático da mama. A atividade do paclitaxel ligado à albumina na fase II e III de ensaios clínicos indicaram a sua eficácia significativa no tratamento deste tipo de cancro. Os doentes tratados com Abraxane® demonstraram uma taxa de resposta global (TRG) significativamente maior (33% vs 19%), assim como um aumento do tempo de progressão do tumor (23,0 vs 16,9 semanas), em relação aos doentes em terapia com paclitaxel padrão formulado com Cremophor® EL1 (Taxol). A incidência de neutropenia de grau 4 foi significativamente inferior para o Abraxane® em comparação com o paclitaxel padrão (9% vs 22%) apesar de conter uma dose de paclitaxel 49 vezes superior. (BROCHADO, 2013)

Estes dados confirmaram os estudos pré-clínicos e clínicos que demonstraram que o paclitaxel ligado à albumina está associado a uma melhor tolerância em comparação com o paclitaxel padrão. A tecnologia nab permite eliminar a necessidade de utilização de Cremophor® EL (excipiente tóxico) conduzindo a um aumento da

dose máxima tolerada (DMT). No entanto, nem todos os fármacos são passíveis de serem conjugados com a albumina. (BROCHADO, 2013).

O Genexol - PM® (micela polimérica contendo paclitaxel), foi aprovado na Coreia em 2007. Esta formulação é tal como o Abraxane® também não utiliza o Cremophor® EL, permitindo um aumento da DMT até 300 mg/m² a cada 3 semanas durante o tratamento. Cada classe de NPs, clinicamente validada, fez progressos suficientes, conseguindo a aprovação bem-sucedida, demonstrando a segurança e eficácia; porém, cada uma tem limitações únicas e existem alguns aspectos que devem ser tidos em conta durante a sua formulação. Para que cada classe consiga melhorar as propriedades farmacêuticas e farmacológicas de determinado fármaco, resultando numa nova terapêutica altamente diferenciada, com incrementos a nível da segurança e eficácia, na maioria dos casos, será necessário alterar e calcular de modo previsível e ajustado, a farmacocinética, biodisponibilidade do fármaco e a exposição dos tecidos ao mesmo. O mais sofisticado dos sistemas consegue combinar, simultaneamente, a capacidade de atingir o local-alvo com a libertação controlada do agente bioactivo, o que permite um potencial para aplicação terapêutica mais variada. Atualmente, existem cerca de 250 produtos de nanomedicina em vários estágios pré-clínicos e desenvolvimento clínico (KIM, T.Y. et al. 2004).

A doxorubicina é um dos agentes utilizados em quimioterapia devido à sua potente atividade antitumoral. No entanto levanta questões altamente problemáticas, relacionadas com a sua toxicidade sistémica, nomeadamente cardiotoxicidade. Por esta razão, as nanotecnologias para veiculação de fármacos mais estudadas em oncologia envolveram antraciclinas de modo a preservar, ou melhorar a eficácia contra células tumorais, limitando a exposição de locais-alvo críticos, tais como o miocárdio e medula óssea. (BROCHADO, 2013).

As antraciclinas têm sido encapsuladas em formulações envolvendo lipossomas. As versões atuais utilizam os métodos iónicos de modo a alcançar uma encapsulação extremamente eficiente de doxorubicina ou daunorubicina, no interior aquoso de lipossomas unilamelares, conseguindo-se obter cerca de 10⁴ moléculas de fármaco por partícula de liposoma (BROCHADO, 2013).

Segurança

A toxicidade/imunotoxicidade do sistema como um todo ou dos seus componentes individuais (em resultado da ação de degradação/metabolismo) deve ser considerada logo no início quando se seleciona a via de administração. Os investigadores, desde o início, sempre estudaram a toxicidade geral, hematocompatibilidade, ativação do complemento, imunotoxicologia, farmacocinética, toxicocinética e destino metabólico de todos os materiais propostos para a composição dos sistemas de libertação/vetorização de fármacos. Deste modo, os materiais/produtos a utilizar em Nanomedicina devem ser submetidos a uma rigorosa avaliação pré-clínica, assegurando as boas práticas de fábrica e de laboratório em todo o seu processo de desenvolvimento. No entanto, todos os medicamentos apresentam efeitos adversos, e os nanomedicamentos também não são exceção. A questão consiste em saber estimar a relação risco-benefício (SGOURAS; DUNCAN, 1990).

São efetuados testes de citotoxicidade in vitro (ex. polímeros dendrímeros e NPs poliméricas) para se obter uma primeira indicação do risco da utilização de determinado material para uma aplicação particular (DULCAN; GASPAR, 2011). Para cada nanossistema é essencial assegurar que o protocolo de testes e ensaios a serem realizados esteja cuidadosamente otimizado. A duração dos ensaios deve ter em consideração a farmacocinética do material utilizado, sendo necessário o recurso a um intervalo de tempo adequado, para que se consiga, efetivamente, traduzir a realidade. Similarmente, a linhagem de células escolhida deverá ser aquela a que, in vivo, a probabilidade de exposição seja a mais elevada e, a utilização de técnicas analíticas, apenas deve ser admitida quando é do conhecimento que os analitos não interferem com a leitura dos resultados (BROCHADO, 2013).

Destino Metabólico

Muitos polímeros frequentemente utilizados, ex. PEG, não são biodegradáveis e, apesar de se recorrer a frações poliméricas de baixo peso molecular de modo a facilitar a excreção renal, existe o perigo da sua acumulação no complexo lisossômico quando se trata de administração crônica. As consequências fisiopatológicas da acumulação de macromoléculas nos lisossomas, encontram-se descritas no contexto

das disfunções lisossômicas. Estas disfunções têm, normalmente, a sua etiologia em mutações genéticas que resultam na ausência ou deficiência de enzimas catabólicas, cruciais para a digestão dos conteúdos lisossomais (REUSER; DROST, 2006). A potencialidade de acumulação de materiais não biodegradáveis tem sido clinicamente reportada, e o fato de proteínas peguilladas poderem induzir (mesmo que transitoriamente) vacuolização intracelular em modelos animais, ilustra bem a necessidade de considerar cuidadosamente os potenciais efeitos destes materiais na função normal dos lisossomas. Deste modo, nanossistemas cuja administração esteja prevista para longo prazo e/ou em doses elevadas, devem ser preferencialmente biodegradáveis (ou seja, que resultem em metabólitos com características atóxicas, excretados e/ou reabsorvíveis). Se não forem biodegradáveis, a cinética de excreção/eliminação renal e/ou hepatobiliar deve ser confirmada num estágio inicial (WEBSTER, 2007).

Farmacocinética

Farmacocinética Total e Biodistribuição: Todos os nanoproductos têm de ser dotados da capacidade de ultrapassar as barreiras biológicas que, por um lado, protegem o organismo da entrada de agentes patogénicos e, por outro servem para compartimentar as vias bioquímicas/celulares biológicas responsáveis pela homeostase fisiológica normal. Dependendo do alvo terapêutico e da via de administração, a farmacocinética tem de ser ponderada (i) ao nível da distribuição pelos órgãos do corpo, (ii) da distribuição celular nos tecidos (ex. fígado ou um tumor como patologia alvo), (iii) ao nível intracelular e/ou (iv) nível dos organelas celulares.

Farmacocinética Celular: se um nanotransportador requer internalização e passagem para um dado compartimento intracelular antes da ativação farmacológica, é essencial demonstrar a viabilidade do uptake celular, quantificar a taxa de internalização e determinar o destino intracelular. A compreensão e a otimização da taxa de absorção celular e da localização da libertação do agente bioativo é o fator chave que irá determinar o resultado clínico. Para obter a eficácia pretendida, é necessário que o nanossistema liberte a quantidade de fármaco suficiente para o alvo farmacológico a uma taxa compatível com mecanismo de ação e, ter a capacidade de repetição de dosagem de acordo com a duração da ação farmacológica, taxas de reposição do alvo, e metabolismo do próprio fármaco. (BROCHADO, 2013).

13- Atenção Farmacêutica no tratamento do Câncer

O farmacêutico possui o papel de garantir a eficácia do tratamento, trazer uma maior segurança farmacológica, garantir menores efeitos adversos, dentre tantos outros aspectos, mas também possui um papel humano, olhando por esse paciente e cuidando para que a terapia seja aceita, que não faltem informações quanto à mesma, e dessa forma traz outro tipo de segurança, a segurança entre paciente e profissional, aumentando as chances de cura e adesão ao tratamento. Os pacientes desejam ser amparados e não apenas tratados, e o profissional farmacêutico pode suprir essa necessidade através da atenção farmacêutica, que não consiste apenas em métodos e técnicas, mas principalmente no cuidado do paciente como um todo (CORREIA, 2017).

A Atenção Farmacêutica, foi implementada no Brasil a partir do ano de 2000, pode ser definida como a participação ativa do farmacêutico para a assistência ao paciente na dispensação e seguimento de um tratamento terapêutico, cooperando com os profissionais de saúde na obtenção de resultados que melhorem a qualidade de vida do paciente. O processo de atenção farmacêutica envolve entrevistas com o paciente tendo por objetivo prevenir, identificar e resolver os problemas relacionados com medicamentos (PRM). É o momento em que o farmacêutico assume responsabilidades no cuidado com o paciente, identificando inúmeros PRM's e dificuldades na adesão ao tratamento e dificuldades na adesão ao tratamento farmacológico (BRUNE; FERREIRA; FERRARI, 2014).

O farmacêutico também possui o dever de informar ao paciente se o medicamento que ele vai utilizar causa dependência física ou psíquica e os perigos da automedicação e de tratamentos rotativos não confirmados cientificamente, dentre outras orientações. O farmacêutico deve ser capaz de prover também indicações para tornar mínimos os efeitos secundários da terapia, bem como definir os medicamentos que podem intervir na eficácia do tratamento contra o câncer (BRUNE; FERREIRA; FERRARI, 2014).

A análise da prescrição médica é uma das principais atividades do farmacêutico clínico, pois com o prontuário nas mãos e o conhecimento clínico do paciente é possível analisar a prescrição quanto à dose dos medicamentos, diluição e tempo de infusão, via e frequência de administração, compatibilidade e interações (FERRACINI

e FILHO, 2012). O cuidado farmacêutico não envolve somente a terapia medicamentosa, mas também abrange decisões sobre o uso apropriado de medicamentos para cada paciente (SOUSA, 2010). Por isso, o farmacêutico precisa providenciar a formulação dos antineoplásicos conforme prescrição médica, em consentimento com o preconizado na literatura, manipulando as drogas antineoplásicas em ambientes e condições assépticas, e satisfazendo critérios internacionais de segurança (SBD, 2017).

Diante desse contexto, verifica-se a importância do farmacêutico no tratamento oncológico, pois ao mesmo tempo que tem que preocupar-se com sua saúde o mesmo tem a obrigação de assegurar a assistência integral, a promoção, a proteção e a recuperação da saúde e cuidados dos pacientes, garantindo a qualidade em todas as etapas do processo da doença (ALVES, 2020).

As ações desenvolvidas pelo farmacêutico diretamente com o paciente em uso de medicamentos ou produtos para a saúde são entendidas e reconhecidas como atenção farmacêutica (AF), seja no âmbito hospitalar público ou privado. Por meio dessa atividade, é possível detectar PRM, avaliar os seus resultados pelo sucesso na efetividade e/ou na adesão do tratamento e identificar possíveis resultados negativos associados ao medicamento (RNM). No desenvolvimento da AF, o profissional se encarrega de reduzir e prevenir a morbimortalidade relacionada a medicamentos, atendendo individualmente as necessidades dos pacientes (BERNARDI et al., 2014).

O profissional farmacêutico se apresenta como elemento essencial ao tratamento farmacoterapêutico em diferentes tipos de patologias, entre elas a oncologia. Sua atuação é importante em várias etapas da terapia antineoplásica, devendo participar das reuniões da Equipe Multidisciplinar em Terapia Antineoplásica (EMTA), auxiliando na padronização de medicamentos e esquemas terapêuticos tanto para medidas de suporte quanto para o tratamento das doenças antineoplásicas. Com base nesses protocolos, compete a esse profissional a seleção dos medicamentos e materiais por meio da verificação do cumprimento das exigências legais pelo fornecedor e da avaliação técnica dos produtos, sendo ainda responsável pela notificação de desvios de qualidade aos órgãos reguladores (BINATTI ; HYPOLITO, 2012).

Dentre as práticas assistenciais desenvolvidas pelo farmacêutico pode-se destacar o serviço de Dispensação Farmacêutica. Esta, não configura apenas a ocasião em que determinada receita ou prescrição é aviada. Durante o ato da dispensação, o farmacêutico deve informar e orientar o paciente sobre o uso adequado dos medicamentos, com ênfase no cumprimento da farmacoterapia, interação com outros medicamentos, alimentos e exames laboratoriais, reconhecimento de reações adversas potenciais e condições de conservação do produto. Esta função informativa e educativa da dispensação torna-a peça chave na cadeia da assistência à saúde (ZANELLA; AGUIAR; STORPIRTIS, 2015).

Nessa prática temos a manipulação de drogas antineoplásicas e similares nos estabelecimentos de saúde, tendo também outras atribuições relacionadas que segundo o Conselho Federal de Farmácia é uma atribuição privativa do farmacêutico. Por isso o farmacêutico deve proceder à formulação dos antineoplásicos segundo prescrição médica, em concordância com o preconizado na literatura, manipulando os medicamentos em ambientes e condições assépticas, e obedecendo a critérios internacionais de segurança.

O farmacêutico também atua na área da farmacovigilância e tem colaborado muito com a detecção e identificação de reações adversas, de fatores de risco para o desenvolvimento destas, além de propor medidas de intervenção e prevenção, visto que as reações adversas a medicamentos são algumas das causas de internação. A avaliação da farmacoterapia aplicada ao tratamento oncológico é importantíssima dentro do contexto da promoção a saúde, uma vez que os resultados obtidos pela farmacovigilância ajudam a definir as estratégias para buscar a melhoria na qualidade de vida dos pacientes (FERRACINI; FILHO, 2012).

Segundo pesquisa de Eduardo, Dias e Santos (2012), a presença do profissional farmacêutico dentro da equipe multidisciplinar de tratamento oncológico e também no câncer de mama, é de vital importância. O paciente que é orientado corretamente pelo farmacêutico, tem mais sucesso no tratamento. Para os profissionais farmacêuticos que participaram de sua entrevista, este profissional é o que possui maior conhecimento a respeito do tratamento farmacoterapêutico e de farmacoeconomia a ser feito, e ainda sobre quimioterápicos, diluição e parte administrativa.

No Brasil, segundo a Política Nacional para a Prevenção e Controle do Câncer, a AF deve estar organizada para atender às necessidades do tratamento oncológico, de acordo com o plano regional de organização das linhas de cuidado dos diversos tipos de câncer, e com as regras de incorporação de tecnologias no Sistema Único de Saúde (SUS). É compreendida como um (sub)componente diagonal e essencial para os demais pontos de atenção da rede, devendo atuar, de forma articulada, com estes, em prol da integralidade do cuidado e da efetividade e qualidade da assistência prestada ao indivíduo com câncer (Ministério da Saúde (BR), 2017).

Visto que a nanotecnologia baseia-se em materiais na nanoescala, sendo tão pequenos que podem apresentar propriedades químicas, físicas, biológicas e/ou comportamentais diferentes daquelas existentes nas macroescalas. A atenção farmacêutica tem que ser voltada a explicação quanto a esses medicamentos contendo nanopartículas, essa informação deverá ser aplicada para os pacientes que fazem o uso e também para os familiares. Por essas características ela é considerada a via para a resolução de muitos dos problemas da atualidade (ARAÚJO; et al. 2017).

Os benefícios das N&N têm sido estudados e bem caracterizados, mas seus riscos ainda permanecem uma questão em aberto. Essa falta de informações sobre os riscos advindos desta nova tecnologia é um dificultador para a tomada das decisões governamentais e a regulação da nanotecnologia, porém vem tendo grandes avanços em tratamentos oncológicos. Devido a isso, a atenção farmacêutica colabora com informações e ações que possam minimizar a dor do paciente e tranquilizá-lo quanto ao uso em relação aos efeitos e eficácia terapêutica (ARAÚJO; et al, 2017).

14- Conclusão

O grande desafio para o tratamento do câncer é direcionar o fármaco para o tumor sem que este cause danos às células normais do organismo. Com o advento da nanotecnologia isto está se tornando possível, através de nanocarreadores e nanopartículas contendo fármacos antineoplásicos, favorecendo assim, uma forma de liberação controlada e monitorada dos tratamentos terapêuticos, visto que, as nanopartículas apresentam funcionalidades que potencializam os efeitos anticancerígenos dos fármacos antineoplásicos e surgem como uma nova abordagem para tratamentos contra o câncer.

Atualmente os nanoproductos comercializados, ou em desenvolvimento, não consiste propriamente em fármacos inovadores, mas sim em novos sistemas de veiculação de moléculas/princípios ativos cuja ação farmacológica já é amplamente conhecida e devidamente validada.

A descoberta e desenvolvimento de nanomateriais utilizados no processo de encapsulação dos fármacos de liberação controlada é realmente o que os confere características tão diferenciadas em relação aos fármacos convencionais. Apesar de apresentarem desvantagens em algumas aplicações, os lipossomas, nanopartículas poliméricas e lipídicas, ciclodextrinas e dendrímeros, buscam eliminar as características indesejáveis presentes nas drogas de apresentação convencional como, por exemplo, as utilizadas na quimioterapia, e oferecem então ao paciente vantagens ao utilizá-los. Da mesma forma, pode-se identificar que existem alguns riscos iminentes em sua utilização, como toxicidade, no entanto, formulações existentes no mercado que apresentam sucesso em questão de atuação e eficácia quebram a barreira e temor que alguns especialistas ainda traziam em relação a essas medicações.

O profissional farmacêutico tem um papel de extrema importância no tratamento do câncer levando em consideração a quantidade de medicamentos utilizados, sendo o farmacêutico o profissional especializado para evitar efeitos adversos, e promover o uso racional de medicamentos garantindo assim uma terapia mais segura.

15-Referências

- ABDI. Agência Brasileira de Desenvolvimento Industrial. Cartilha sobre nanotecnologia. Campinas: Unicamp/Funcamp. 2010.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Disponível em: <<http://www.anvisa.org.br>>. Acessado em 22/10/2021 às 21:32 h.
- ALVES, G.P.; MARTINS, F.; SANTANA, M.H.A. Nanotecnologia aplicada ao desenvolvimento de produtos farmacêuticos. *Fármacos & Medicamentos*. São Paulo, ano 9, p. 44-50, 2008.
- ALVES, R.G.S; et al. Neoplasia de Pele e Atenção Farmacêutica. Disponível em: >[00000d3f.pdf \(pergamumweb.com.br\)](#)< Acessado em 20/10/2021 às 23:42 h.
- ARAÚJO, S.Q; et al. Organização dos serviços farmacêuticos no Sistema Único de Saúde em regiões de saúde. *Cienc Saude Colet.*; 22(4):1181-91. 2017.
- AZEVEDO, M.M.M . Nanoesferas e a liberação controlada dos fármacos. Monografia. Laboratório de Química do Estado Sólido – Instituto de Química – UNICAMP. 2005.
- BATISTA, C.M.; CARVALHO, C.M.B. DE.; MAGALHÃES, N.S.S. Lipossomas e suas aplicações terapêuticas: Estado da arte. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences* v. 43, n. 2, 2007.
- BERNARDI, E. A. T. et al. Implantação da avaliação farmacêutica da prescrição médica e as ações de farmácia clínica em um hospital oncológico do sul do Brasil. *Revista Espaço para a saúde*, Londrina, v. 15, n. 2, p.29-36, 2014.
- BHARALI, B; KHALIL, M; GURBUZ, M; et al. Nanoparticles and cancer therapy: a concise review with emphasis on dendrimers. *Int J Nanomedicine*, 4, 1-7. 2009.
- BINATTI, J.; HYPOLITO, L. O Papel do farmacêutico na oncologia. 2012. BORGES, Z. S et al. Exame clínico das mamas e mamografia: desigualdades nas regiões Sul e Nordeste do Brasil. *Revista Brasileira de Epidemiologia*. [s.l.], v. 19, n. 1, p.1-13, mar, 2016.

- BIZERRA, A.; SILVA, V. Sistemas de Liberação Controlada: Mecanismos e aplicações. Revista Saúde e Meio Ambiente – RESMA, Três Lagoas, v. 3, n.2, p. 1-12, ago/dez. 2016. ISSN: 2447-8822.
- BROCHADO, P.M.D.S.C. Nanotecnologia e a sua aplicação à terapêutica oncológica. Dissertação. Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias – Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde 58 VI. Lisboa, 2013.
- BROWN, R; LINKS, M. Clinical relevance of the molecular mechanisms of resistance to anti-cancer drugs. Expert Rev. Mol. Med. 1, 1–21 (2004).
- BRUNE, M.F.S.S.; FERREIRA, E.E.; FERRARI, C.K.B. O Método Dáder na atenção farmacêutica em pacientes hipertensos no município de Pontal do Araguaia-MT, Brasil. O Mundo da Saúde. São Paulo, v. 38, n. 4, p.402-409, 2014.
- CARVALHO, A.B.M. Introdução a Nanociência e Nanotecnologia para o Ensino Médio. Monografia. UFRJ - Instituto de Química. Rio de Janeiro. 2008.
- CAVALCANTE, N. B. Atividade antibacteriana e antifúngica de NPs de prata produzidas por *Curvularia inaequalis* (Shear) Boedijn. Dissertação (Mestrado em Recursos Naturais do Semiárido), 2014.
- CHALLA, R.; AHUJA, A.; ALI J.; KHAR, R.K. Cyclodextrins in drug delivery: an updated review, AAPS PharmSciTech., v. 2, p. E329- E357, 2005.
- CORREIA, J.S. Trabalho de Conclusão de Curso. Atenção Farmacêutica do Câncer de Mama: Uma Revisão. Universidade Federal de Campina Grande - Centro de Educação e Saúde. Cuité, PB, 2017.
- DANCKWERTS, M; FASSIHI, A. Implantable controlled release drug delivery systems: a review. Drug Dev Ind Pharm. 1991;17(11):1465–502.
- DUNCAN, R; GASPAR, R. Nanomedicine(s) under the microscope. Mol. Pharm. 8, 2101–41, 2011.

- FAHNING, B.M; LOBÃO, E.B. Nanotecnologia Aplicada a Fármacos. Monografia. Faculdade Católica Salesiana do Espírito Santo. Vitória. 2011.
- FERRACINI, T. F; FILHO, B. M. W. Farmácia Clínica. Segurança na prática hospitalar. São Paulo: Atheneu, 2012.
- FOLKMAN, J. Angiogenesis: an organizing principle for drug discovery? Nat. Rev. Drug Discov.6, 273–86, 2007.
- FREITAS F.J. ; LIMA A.A; ARÇARI DP. Nanotecnologia Empregada no Tratamento do Câncer. Monografia. Centro Universitário Amparense – UNIFIA, 2012.
- FREITAS, D.C.; MUNIZ, B.V. Aplicação da Nanotecnologia em Fármacos para Tratamento do Câncer de Mama. Revista Científica Eletrônica de Ciências Aplicadas da FAIT. nº. 2. Maio, 2020.
- FREITAS-JUNIOR, R.; RODRIGUES, D.C.N.; REMIGGI, R.T.; LEMOS, M.E.F. Infraestrutura dos serviços de mamografia no estado de Goiás. In: 36ª Jornada Goiana de Ginecologia e Obstetrícia. III Simpósio internacional de Ginecologia e Obstetrícia de Goiás. 2011.
- GERRA M.R; GALLO C.V.M; AZEVEDO, G; MENDONÇA, S. Risco de câncer no Brasil: tendências e estudos epidemiológicos mais recentes. Revista brasileira de cancerologia, v 51(3), p 227-34, 2005.
- GOTO, P.L. Desenvolvimento de nanopartículas poliméricas por polimerização In Situ a partir de nanoemulsões produzidas por inversão de fases. 2011. 109 f.Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal de Ouro preto, Ouro Preto, 2011.
- GOYA, G. F.; GRAZÚ, V.; IBARRA, M. R. Magnetic nanoparticles for cancer therapy. Current Nanoscience, 4, p. 1-16, 2008.
- GUERREIRO, I.C.K; et al. Nanotecnologia para desenvolvimento de medicamentos. Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS - Secretaria de Desenvolvimento Tecnológico - SEDETEC. 2019.

- HEALTH , J; DAVES, M; HOOD, L. Nanomedicina no tratamento do câncer. Scientific American Brasil, São Paulo, n.82, p.42-49. 2009.
- HOBBS SK, MONSKY WL, YUAN F, ROBERTS WG, GRIFFITH L, TORCHILIN VP, et al. Regulation of transport pathways in tumor vessels: role of tumor type and microenvironment. Proc Natl Acad Sci U S A; v 95(8), p 4607-12, 1998.
- Incidência estimada de acordo com a localização primária do tumor e sexo. Disponível em: ><https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>< Acessado em 13/10/2021 às 21:46 h.
- Instituto Nacional de Câncer (INCA) 2007.> Disponível em:https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/abc_do_cancer.pdf.> Acessado em: 13/10/2021 às 20:23 h.
- KHAWAR, I.A; KIM, J.H; KUH, H.J. Improving drug delivery to solid tumors: priming the tumor microenvironment. J Control Release. 2015;201:78-89. Review, 2015.
- KIM, T.Y. et al. Phase I and pharmacokinetic study of Genexol-PM, a cremophor-free, polymeric micelle-formulated paclitaxel, in patients with advanced malignancies. Clin. Cancer Res. 10, 3708–16, 2004.
- KOU, Longfa et al. The endocytosis and intracellular fate of nanomedicines: Implication for rational design. Asian Journal of Pharmaceutical Sciences, v. 8, n. 1, p. 1–10, 2013.
- LASIC, D.D. Novel application of liposomes. Trends Biotechnol., Amsterdam, v.16, p.307-321, 1998.
- LIPPACHER, A., MULLER, R. H., MADER, K. Preparation of semisolid drug carriers for topical application based on solid lipid nanoparticles 5. Int. J. Pharm., v.214, n.1-2, p.9-12, 19-2-2001.

- LIU, Y. Review on nano-drugs. Nat. Sci. 02, 41–48, 2010.
- LOPES J.C; TORRES M.L.P. Utilização de Nanopartículas no Tratamento do Câncer: Aspectos Gerais, Mecanismos de Ação Antineoplásicos e Aplicabilidades Tumorais. Revista Brasileira de Cancerologia; 65(4): e-13400, 2019.
- MARCIELLO, M. et al. Recent advances in the preparation and application of multifunctional iron oxide and liposome-based nanosystems for multimodal diagnosis and therapy. Interface Focus, v. 6, n. 6, 2016.
- MARCONE, G.P.S. Nanotecnologia e Nanociência: Aspectos Gerais, Aplicações e Perspectivas no Contexto do Brasil. Perspectivas da Ciência e Tecnologia, v.7, n. 2, 2015.
- MATOS, C. M.; MOUTINHO, C. G. Interação de fármacos com lipossomas: Áreas de aplicação. Biblioteca Digital UFG. n. 5,p. 182-191, 2008.
- Ministério da Saúde (BR). Anexo IX da Portaria de consolidação nº 2, de 28 de Setembro de 2017. Dispõe sobre a Política Nacional para Prevenção e Controle do Câncer. Diário Oficial da União. 3 Out 2017.
- MOREIRA, J.R.L. A Nanotecnologia na Liberação Controlada de Fármacos no Tratamento do Câncer de Mama. Monografia. Universidade de Brasília, Brasília, 2013.
- O que é Câncer. Instituto Nacional de Cancer. Rio de Janeiro, 2020. Disponível em: >http://www1.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=322< Acessado em: 12/10/2021 às 16:29 h.
- PY-DANIEL, K. R. Desenvolvimento e aplicação biológica de nanossistemas contendo o fotossensibilizante cloreto de alumínio ftalocianina. Trabalho de Conclusão de Curso. Instituto de Ciências Biológicas da Universidade de Brasília. Brasília. 2017.
- PARK, K. J. Control. Release 2017, 267, 2.

- RAWAT, M.; SINGH, D.; SARAF, S.; SARAF, SW. Nanocarriers: Promising vehicle for bioactive drugs. *Biol. Pharm. Bull.*, v. 29, 2006, p. 1790-1798.
- REUSER, A. J. J; DROST, M. R. Lysosomal dysfunction, cellular pathology and clinical symptoms: basic principles. *Acta Paediatr. Suppl.* 95, 77–82 (2006).
- ROSSI - BERGMANN, B.. A nanotecnologia: da saúde para além do determinismo tecnológico. *Ciências e Cultura*, São Paulo, v.60, n.2, 2008.
- SANT'ANA, D.R; THULER, L.C.S; REZENDE, M.C.R. ABC do Câncer: Abordagens Básicas para o Controle de Câncer. Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, 2011.
- SATURNO, A. 5 invenções da nanotecnologia. Intérprete: Joyce Macedo. Roteiro: Ares Saturno. [S. l.]: Canal Tech, 2018. Disponível em: ><https://canaltech.com.br/video/top-tech/5-invencoes-da-nanotecnologia-9866/>. < Acesso em: 31/10/2021 às 13:30h.
- SCHILITHS, A.O.C; et al. Incidência de Câncer no Brasil: Estimativa 2020. Inca, 2019. Disponível em:>[Estimativa_2020.indd \(inca.gov.br\)](#)< Acessado em 28/10/2021 às 19:43 h.
- SCHULZ, P. Nanotecnologia – uma história um pouco diferente. *Ciência Hoje*, v. 308, p. 26-29, out. 2013.
- SGOURAS, D. & DUNCAN, R. Methods for the evaluation of biocompatibility of soluble synthetic polymers which have potential for biomedical use. 1 - Use of the tetrazolium-based colorimetric assay (MTT) as a preliminary screen for evaluation of in vitro cytotoxicity. *J. Mater. Sci. Mater.Med.* 1, 61–68 (1990).
- SHARMA, Ashok Kumar et al. Dendrimer nanoarchitectures for cancer diagnosis and anticancer drug delivery. *Drug Discovery Today*, 2016.
- SHIN, Dong-He (2010), “The dynamic user activities in massive multiplayer online role playing games”, *International Journal of Human Computer Interaction*, 26(4): 317-344.

- SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA (SBD 2017).
- SOUZA, K.C. Síntese e caracterização de nanocompositos de sílica mesoporosa com partículas magnéticas para dispositivos de liberação controlada de fármacos [dissertação]. Belo Horizonte: Centro de Desenvolvimento de Tecnologia Nuclear. Ciência e Tecnologia da Radiações, Minerais e Materiais, 2007.
- TOMA, H. E.; BONIFÁCIO, L. S. Da Cor À Cor Inexistente: Uma Reflexão Sobre Espectros Eletrônicos E Efeitos Cromáticos. Quim. Nova, São Paulo, p.897-900, 13 abr. 2005.
- TONET, M.D; LEONEL, A.A. Nanociência e Nanotecnologia: uma revisão bibliográfica acerca das contribuições e desafios para o ensino de Física. Caderno Brasileiro de Ensino de Física, v. 36, n. 2, p. 431-456, ago. 2019.
- TORCHILIN, V. P. et al. Amphiphilic vinyl polymers effectively prolong liposome circulation time in vivo. Biochimica et Biophysica Acta, v. 1195, p. 181–184, 1994.
- TURECEK, P. L. et al. PEGylation of Biopharmaceuticals: A Review of Chemistry and Nonclinical Safety Information of Approved Drugs. Journal of Pharmaceutical Sciences, v. 105, n. 2, p. 460–475, 2016.
- UDHRAIN, A; SKUBITZ, K. M; Northfelt, D. W. Pegylated liposomal doxorubicin in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma. Int. J. Nanomedicine 2, 345–52, 2007.
- VAN ELK, A. G. H. P. Redução de emissões na disposição final de Resíduos Sólidos. Rio de Janeiro: IBAM, p.27, 2007.
- VIEIRA, D.B. , GAMARRA, L.F. Avanços na utilização de nanocarreadores no tratamento e no diagnóstico de câncer. Einstein. 2016;14(1):99-103.
- WEBSTER, R. et al. PEGylated proteins: evaluation of their safety in the absence of definitive metabolism studies. Drug Metab. Dispos. 35, 9–16 2007.

- WONG HL, BENDAYON R, RAUTH AM, LI Y, WU XY. Chemotherapy with anticancer drugs encapsulated in solid lipid nanoparticles. *Adv Drug Deliv Rev.* v. 59. p 491-504, 2007.
- XIANG, Shengnan et al. Uptake mechanisms of non-viral gene delivery. *Journal of Controlled Release*, v. 158, n. 3, p. 371–378, 28 mar. 2012.
- ZHANG, Y.;NAYAK, T. R.; HONG, H.; CAI, W. Biomedical applications of zinc oxide nanomaterials.*Current Molecular Medicine*, v. 13, p. 1633-45, 2013.