

Artigos



Ensaaios

A NANOTECNOLOGIA: DA SAÚDE PARA ALÉM DO DETERMINISMO TECNOLÓGICO

Bartira Rossi-Bergmann

A nanotecnologia é um campo científico multidisciplinar que tem avançado rapidamente nos últimos anos, encontrando aplicações nas mais diversas áreas, desde setores de energia e eletrônica até a indústria farmacêutica (1). O princípio dessa nova ciência é que os materiais na escala nanométrica podem apresentar propriedades químicas, físico-químicas e comportamentais diferentes daquelas apresentadas em escalas maiores. Essas propriedades dos nanomateriais já estão sendo exploradas industrialmente com a fabricação de novos cosméticos, medicamentos, tintas, catalisadores, revestimentos, tecidos, etc. Seus alcançes podem variar do desenvolvimento de um simples vidro à prova de arranhões até sistemas precisos de carregamento e liberação de fármacos. Em um estudo aprofundado sobre o potencial comercial e as vantagens econômicas dessa nova tecnologia estimou-se que, em 2015, todo o setor de semicondutores e a metade do setor farmacêutico dependerá da nanotecnologia, com um mercado mundial girando em torno de US\$ 1 trilhão (2). Os locais que mais investem em nanotecnologia ainda são os EUA, Europa e Japão, cada região investindo cerca de um bilhão de dólares ao ano, concentrando juntos cerca da metade dos investimentos no mundo. No entanto, países como a Rússia, China, Índia e Brasil têm feito investimentos significativos no setor nos últimos anos, sendo que o governo brasileiro já investiu R\$ 140 milhões entre 2001 e 2006 em redes de pesquisa e projetos na área de nanotecnologia (3).

NANOMEDICINA Apesar de ter instigado a imaginação de cientistas e escritores de ficção científica, ainda parece longe a concretização do uso de nanorobôs na terapêutica clínica, como os imaginados por Isaac Asimov em seu livro e filme *Viagem fantástica*, de 1966, em que um grupo de cirurgiões miniaturizados viajavam dentro das veias rumo ao cérebro de um paciente em uma nave de 1 μm para remover um coágulo. Uma das maiores dificuldades, nesse sentido, é a rejeição pelo sistema imunológico de materiais estranhos ao nosso organismo. Mas, uma vez vencido esse desafio, com o desenvolvimento de novos materiais biocompatíveis, a nanotecnologia é hoje considerada uma disciplina revolucionária em termos de seu enorme potencial na solução de muitos problemas relacionados à saúde. Abaixo estão relacionadas três das principais aplicações atuais da nanomedicina:

1. IMPLANTES E PRÓTESES (ENGENHARIA DE TECIDOS) Criação de órgãos artificiais e implantes com maior afinidade pelo tecido original, através do crescimento de células em arcabouços artificiais de polímeros biodegradáveis ou hidroxiapatita em películas biossintéticas. Essa tecnologia tem como princípio o fato de que células humanas crescidas em superfícies planas não produzem um painel normal de proteínas, enquanto que células crescidas em estruturas tri-dimensionais, como no seu tecido original, têm uma bioquímica mais próxima da real (4). A nanotecnologia pode auxiliar no uso de superfícies contendo ranhuras nanométricas, ou “carimbadas” com moléculas de adesão usando, por exemplo, o microscópio de força atômica, para melhorar a adesão de células e orientar seu crescimento nas formas desejadas. Da mesma forma, nanocompósitos de liga de titânio podem ser usados para aumentar a longevidade e a biocompatibilidade de dispositivos cirúrgicos e próteses. Como exemplos: implantes de

células nervosas crescidas em malhas poliméricas para reparo de medula espinhal; células ósseas ou de cartilagem para reconstituição de articulações e células hepáticas para construção de fígado para transplante.

2. DIAGNÓSTICO ULTRA-RÁPIDO E SENSÍVEL USANDO NANOSSENSORES

Diagnósticos rápidos que requerem diminutas amostras biológicas estão sendo desenvolvidos por microfluídica e nanotécnicas usando partículas como pontos quânticos, nanopartículas de ouro, nanopartículas magnéticas ou fulerenos (5). Espera-se que em alguns anos monitores pessoais ultra-sensíveis de saúde já estejam disponíveis. Dispositivos implantáveis no organismo poderão monitorar continuamente os níveis sanguíneos de certos indicadores biológicos e ajustar automaticamente a liberação de drogas em quantidades apropriadas. Por exemplo, no diabetes o paciente poderá acompanhar os níveis de açúcar no sangue em tempo real e administrar ele mesmo as doses necessárias de insulina. Avanços combinados na genômica e na nanotecnologia, como o uso de nanoporos para medir rapidamente o tamanho de moléculas de DNA, também deverão resultar no desenvolvimento de sensores que determinem a constituição genética com rapidez e precisão, possibilitando o conhecimento da predisposição genética a doenças.

3. SISTEMAS DE CARREGAMENTO E LIBERAÇÃO DE DROGAS

Um dos setores da nanotecnologia com maior potencial de aplicação são os sistemas de carregamento e liberação de drogas (fármacos e vacinas) para melhorar a sua eficácia terapêutica (6). O alto custo do desenvolvimento de novas moléculas ativas torna os sistemas nanoestruturados de liberação de fármacos uma das áreas da indústria farmacêutica mais promissoras. Isso porque uma nova formulação em nanopartículas pode resgatar drogas promissoras, que foram descartadas após vultuosos investimentos por causa da descoberta de potenciais efeitos colaterais ou baixa biodisponibilidade, além de gerar novas patentes.

Uma pesquisa em banco de dados sobre as doenças mais citadas nos *abstracts* de patentes mundiais relacionadas a sistemas de liberação controlada de fármacos mostra a liderança do câncer seguida do diabetes. O conjunto das seis principais doenças parasitárias (malária, leishmaniose, tripanossomose, filariose, esquistossomose e amebíase) sequer compete com o décimo lugar no ranking, o herpes. Isso é, provavelmente, um reflexo da liderança dos paí-

ses mais ricos no mercado farmacêutico, e o atual alto custo de medicamentos nanoestruturados que não justificariam o alto investimento em doenças que afetam populações de baixo poder aquisitivo. No entanto, pesquisas criativas, como as desenvolvidas aqui mesmo no Brasil, sugerem que o uso de biopolímeros de baixo custo como a quitosana ou plásticos biodegradáveis utilizados em embalagens como o polihidroxialcanoato podem ser alternativas viáveis para essas doenças.

Os problemas mais comuns que costumam impedir a aprovação de fármacos potencialmente eficazes são sua rápida metabolização no organismo e os efeitos tóxicos decorrentes de sua baixa solubilidade plasmática e/ou sua ação indiscriminada sobre células sadias. Idealmente, um fármaco de efeito sistêmico deve permanecer na circulação o tempo necessário para seu efeito terapêutico, dentro de uma faixa segura de alta eficácia combinada à baixa toxidez, e um mínimo de doses repetitivas.

Além de protegê-lo contra a degradação prematura e promover sua solubilização, o encapsulamento de um fármaco em nanossistemas apropriados pode ajudar a direcioná-lo para o seu tecido ou célula-alvo.

Os sistemas de liberação controlada de fármacos apresentam várias vantagens em relação aos sistemas convencionais, tais como: a) maior controle da liberação do princípio ativo, diminuindo o aparecimento de doses tóxicas e subterapêuticas; (b) utilização de menor quantidade do princípio ativo, resultando em menor custo; (c) maior intervalo de administração; (e) melhor aceitação do tratamento pelo paciente; (f) possibilidade de direcionamento do princípio ativo para seu alvo específico.

As desvantagens que devem ser monitoradas e contornadas no desenvolvimento desses sistemas são: (a) possível toxicidade dos produtos da sua biodegradação, e (b) custo mais elevado, dependendo do material e do processo utilizado. Este, no entanto, pode ser compensado pela redução das doses necessárias.

3.1. PRINCIPAIS SISTEMAS DE CARREGAMENTO E LIBERAÇÃO CONTROLADA DE DROGAS

Vários tipos de nanopartículas e sistemas coloidais podem melhorar a cinética, biodistribuição e a liberação de uma droga, seja ela um fármaco, vacina, proteínas recombinantes ou oligonucleotídeos. A seguir, serão apresentados alguns dos principais sistemas nanoestruturados para carregamento de fármacos e vacinas, dando uma breve idéia do seu estágio atual de desenvolvimento clínico.

LIPOSSOMAS Os lipossomas são vesículas esféricas artificiais de tamanho variável (20 nm a vários micrômetros de diâmetro) que podem ser produzidas com fosfolipídios naturais e colesterol. Foram descobertos em 1961 por Alec Bagham durante um estudo de fosfolipídios e coagulação sanguínea que mostrou que quando se combinam com a água, formam imediatamente uma esfera de bicamada (7). Isso ocorre porque enquanto uma ponta de cada molécula é solúvel em água, a outra é hidrofóbica. Desde então, eles têm sido ferramentas bastante versáteis, amplamente utilizados como modelos de membranas celulares na biologia e bioquímica. A sua utilização como sistema carreador de fármacos foi proposta pela primeira vez em 1971 por Gregoriadis, e a partir de então eles têm sido extensivamente utilizados.

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 de células, liberando o conteúdo dos lipossomas.

Os lipossomas foram os primeiros nanossistemas utilizados na clínica e, ainda hoje, são os únicos aprovados para administração endovenosa. O primeiro medicamento lipossomal a ser introduzido no mercado foi a doxorubicina (Doxil/Caelix) em 1995 para o tratamento do sarcoma de Kaposi associado à Aids. Outras formulações lipossomais para tratamento do câncer estão também no mercado, como o Myocet e o DaunoXome, que reduziram significativamente a toxicidade cardíaca da droga. Outras formulações lipossomais de taxol, vincristina e topotecan estão em testes clínicos. Formulações lipossomais da anfotericina B, que reduziram sensivelmente sua toxicidade renal, estão no mercado desde 1998 para o tratamento de micoses sistêmicas e da leishmaniose visceral.

O uso de lipossomas catiônicos como sistemas eficientes de carregamento e transfeção de DNA foi demonstrado pela primeira vez no início da década de 1990 (8). Em animais, a administração de DNA complexado a lipossomas catiônicos promoveu a expressão terapêutica de proteínas em vários órgãos (9). Vários tipos de câncer, arteriosclerose, fibrose cística, hemofilia e anemia falciforme são doenças de potencial aplicação para a terapia gênica com lipossomas.

NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS 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, e, dependendo do método de preparação, pode-se obter nanoesferas ou nanocápsulas. O fármaco é liberado gradualmente da partícula por erosão ou difusão.

A vantagem das nanopartículas poliméricas em relação aos lipossomas, além do menor custo dos polímeros em relação aos fosfolipídios, é a sua maior estabilidade e durabilidade, o que pode facilitar a estocagem à temperatura ambiente e aumentar o tempo de prateleira do medicamento. Os polímeros mais utilizados clinicamente, principalmente em próteses ortopédicas e fios de sutura biodegradáveis, são os sintéticos como o PLA, o PLGA e a Poli (ε-caprolactona). Os biopolímeros como a quitosana e albumina têm a vantagem de terem custo bem mais baixo que os sintéticos, podendo ser mais econômicos. Nos últimos anos, as nanopartículas poliméricas têm atraído atenção considerável não só como sistemas de liberação de fármacos, mas também como carreadores de DNA na terapia gênica. O tamanho das nanopartículas pode variar de 50-1000 nm. Micropartículas poliméricas (>1000 nm) são produzidas por técnicas diferentes das nanopartículas, e têm aplicação potencial nos casos em que interessa a formação de depósitos para liberação local lenta e contínua, como, por exemplo, em vacinas e tratamentos de doenças crônicas localizadas. Micropartículas de PLGA, polifeprosan 20 e albumina já são aprovadas pelo FDA para veiculação de quimioterápicos para o tratamento de câncer cerebral e de próstata.

CICLODEXTRINAS Ciclodextrinas são uma família de oligosacarídeos 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. Como seu interior é hidrofóbico, servem bem para solubilizar drogas lipossolúveis (10).

A primeira patente usando a ciclodextrina para formulação de drogas foi em 1953. São os sistemas de carregamento de drogas há mais tempo comercializados, mas seu uso parenteral encontra restrições devido à sua toxicidade.

DENDRÍMEROS Os dendrímeros são polímeros globulares altamente ramificados, com cerca de 1-10 nm produzidos pela primeira vez no início da década de 1980 por Donald Tomalia. Seu diferencial em relação aos outros polímeros sintéticos é que têm alto grau de uniformidade molecular, e uma alta previsão de peso molecular e tamanho (11). Sua vantagem em relação às outras partículas poliméricas é a previsibilidade de seu tamanho e número de grupos funcionais, o que confere

maior segurança quanto à quantidade de fármaco ou DNA complexado. Quanto à toxidez, os dendrímeros catiônicos são mais tóxicos e os aniônicos mais biocompatíveis.

Apesar de serem conhecidos há mais de 20 anos, e terem sido considerados como meras curiosidades de alto custo sem qualquer utilidade terapêutica, foi principalmente a partir dos últimos 5 anos que sua aplicação terapêutica passou a ser mais explorada. É, atualmente, considerado um sistema de última geração com grande potencial de aplicação na medicina, tanto em diagnóstico de imagens como na formulação de fármacos.

Alguns dendrímeros têm encontrado aplicação biomédica como marcador cardíaco em diagnóstico rápido de enfarte, como ferramenta para promover transfecção gênica *in vitro* ou como sensor biológico estratégico para antraz ou toxina botulínica (US Army Research Laboratory). O único em estudo clínico é o SPL7013 (Vivagel, Starpharma) que está sendo testado em mulheres, para prevenção da herpes genital, como gel vaginal. Neste caso, o dendrímero não é usado como sistema carreador, mas sim por sua atividade microbicida intrínseca.

NANOPARTÍCULAS INTELIGENTES Além de impedirem a degradação do fármaco, sua precipitação nos rins, promover sua liberação mais controlada ou permitir sua passagem através de barreiras biológicas intransponíveis pelo fármaco livre, as partículas descritas acima poderiam ainda ser funcionalizadas para um melhor direcionamento ao tecido-alvo prevenindo os efeitos colaterais da droga que elas carregam (12). Nesse sentido, anticorpos que se ligam exclusivamente a células cancerígenas podem ser acoplados à superfície das nanopartículas para serem injetadas pela via endovenosa no paciente. Uma outra possibilidade de vetorização da nanopartícula é a inclusão de substâncias magnéticas (13) de forma que ela possa ser levada a um local específico (tumor, por exemplo) através da aplicação externa de um campo magnético sobre o local desejado, liberando aí o fármaco. A presença de quimioterápico, nesse caso, pode até não ser necessária. Uma substância termosensível poderia ser também acoplada, de forma que sob um feixe de raio laser libere calor e destrua as células tumorais ao seu redor. A vantagem de um sistema assim é que ele permite um tratamento bem focalizado e intenso sobre as células doentes, poupando as células saudáveis, e reduzindo sensivelmente os efeitos colaterais do tratamento.

CONSIDERAÇÕES FINAIS As nanotecnologias têm encontrado muitas aplicações na medicina no que concerne à engenha-

ria de tecidos, diagnósticos ultra-sensíveis e medicamentos mais eficazes e seguros. O aumento exponencial nos últimos anos no depósito de patentes de novos materiais biocompatíveis e de novos processos de preparação e funcionalização de nanopartículas para diagnóstico ou tratamento de doenças reflete sua enorme potencialidade. Com exceção dos métodos de diagnóstico e produção de tecidos *ex vivo*, nas quais as nanopartículas não entram em contato direto com o organismo, a aprovação clínica dos materiais implantados ou injetados requerem uma bateria de testes que atestem sua biossegurança. Mesmo assim, hoje já temos vários medicamentos nanoestruturados no mercado, particularmente utilizando ciclodextrinas e lipossomas. A escolha do tipo de nanopartícula a ser utilizada como sistema de liberação controlada recairá, principalmente, sobre sua biodegradabilidade, biocompatibilidade, compatibilidade física e química com a droga, e a via de administração a ser utilizada.

Bartira Rossi-Bergmann é professora associada do Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Durán, N.; Mattoso, L. H. C.; Morais, P. C. "Nanotecnologia". São Paulo, *Art Liber*:1-201, 2006.
2. *World nanotechnology market – an industry update*, RNCOS. pp 1-60, 2005.
3. Ministério de Ciência e Tecnologia, Brasil. "Relatório nanotecnologia: investimentos, resultados e demandas", 2006.
4. Thomas, V.; Dean, D. R.; Vohra, Y. K. "Nanostructured biomaterials for regenerative medicine". *Current Nanoscience* 2 (3): 155-77, 2006.
5. Jain, K. K. "Nanotechnology in clinical laboratory diagnostics". *Clinica Chimica Acta* 358 (1-2): 37-54, 2005.
6. Shaffer, C. "Nanomedicine transforms drug delivery". *Drug Discovery Today* 10 (23-24): 1581-1582, 2005.
7. Bangham, A. D. "A correlation between surface charge and coagulant action of phospholipids". *Nature* 192 (480): 1197-1198, 1961.
8. Ito, A.; Miyazoe, R.; Mitoma, J.; Akao, T.; Osaki, T.; Kunitake, T. "Synthetic cationic amphiphiles for liposome-mediated DNA transfection". *Biochemistry International* 22 (2): 235-241, 1990.
9. Matsuura, M.; Yamazaki, Y.; Sugiyama, M.; Kondo, M.; Ori, H.; Nango, M.; Oku, N. "Polycation liposome-mediated gene transfer *in vivo*". *Biochimica et Biophysica Acta-Biomembranes* 1612 (2): 136-143, 2003.
10. Davis, M. E.; Brewster, M. E. "Cyclodextrin-based pharmaceuticals: past, present and future". *Nature Reviews Drug Discovery* 3 (12): 1023-1035, 2004.
11. D'Emanuele, A.; Attwood, D. "Dendrimer-drug interactions". *Advanced drug delivery reviews* 57(15): 2147-2162, 2005.
12. LaVan, D. A.; McGuire, T. Langer, R. "Small-scale systems for *in vivo* drug delivery". *Nature Biotechnology* 21 (10): 1184-1191, 2003.
13. Lacava, Z.G.M. "Aplicações biomédicas das nanopartículas magnéticas". In: *Nanotecnologia*. Art Liber Editora, p.175-181, 2006.