

OS DESAFIOS DA NANOTECNOLOGIA EM MEDICAMENTOS

Data de aceite: 02/01/2024

Carla Pereira Guedes

Acadêmica do 10º período do Curso de Farmácia do Centro Universitário do Sudoeste Goiano - Unibras.

Maria Eduarda Marques de Lima

Acadêmica do 10º período do Curso de Farmácia do Centro Universitário do Sudoeste Goiano - Unibras.

Luciana Arantes Dantas

Professora Dra. do Curso de Farmácia do Centro Universitário do Sudoeste Goiano – Unibras e orientador do trabalho.

Artigo Científico apresentado ao Curso de Farmácia, do Centro Universitário do Sudoeste Goiano - Unibras, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia. Orientadora: Profa. Dra. Luciana Arantes Dantas.

RESUMO: Os desafios da nanotecnologia em medicamentos têm levantado grandes debates entre estudiosos cientistas acerca de métodos que qualificam os nanofármacos como medicamentos de utilização segura. O recrudescimento do emprego da nanotecnologia na área terapêutica revolucionou a indústria farmacêutica,

propiciando o desenvolvimento de fármacos de liberação controlada e melhorando a aplicabilidade de princípios ativos convencionais através de modificações na sua estrutura e com utilização de nanocarreadores, ou seja, de partículas que variam de 1 a 100 nanômetros. Neste trabalho científico, composto por uma revisão de literatura, foram selecionados artigos que trouxeram como foco principal o tema deste artigo. Foram excluídos aqueles que não contribuíram significativamente com riqueza de detalhes para a realização da discussão aqui proposta. No presente estudo, foi possível observar que múltiplas questões relacionadas aos desafios enfrentados atualmente para a comercialização dos nanofármacos contribuem para superar os obstáculos. Para este sucesso, fazem-se necessários: regulamentação vigente; exigências por parte das indústrias para a reprodutibilidade em larga escala; utilização de métodos de avaliação toxicológica; credenciamento de prestadores de serviço qualificados; infraestrutura de pesquisa; produção de nanomateriais. Estudos acerca dos problemas e resoluções em relação ao tema garantem a expansão do termo nanotecnologia, elevam o patamar de produção das indústrias com

normas e regulamentos, oferecem tratamento personalizado para portadores de doenças negligenciadas, além de redesenharem os conceitos a respeito das terapias convencionais.

PALAVRAS-CHAVE: Nanotecnologia. Nanofármacos. Nanocarreadores.

ABSTRACT: The challenges of nanotechnology in medicines have raised great debates among scientific scholars about methods that qualify nanopharmaceuticals as medicines for safe use. The increase in the use of nanotechnology in the therapeutic area has revolutionized the pharmaceutical industry, enabling the development of controlled-release drugs and improving the applicability of conventional active ingredients through modifications in their structure and the use of nanocarriers, that is, particles that vary in size from 1 to 100 nanometers. This scientific work consists of a literature review that selected articles focused on the theme of this study. Those who did not contribute significantly in detail to the discussion proposed here were excluded. In the present study, it was possible to observe that multiple issues related to the challenges currently faced in the commercialization of nanopharmaceuticals contribute to overcoming obstacles. For this success, the following are necessary: current regulations; demands from industries for large-scale reproducibility; use of toxicological assessment methods; accreditation of qualified service providers; research infrastructure; production of nanomaterials. Studies on problems and resolutions related to the topic guarantee the expansion of the term nanotechnology, raise the level of production of industries with standards and regulations, offer personalized treatment for people with neglected diseases, in addition to redesigning concepts regarding conventional therapies.

KEYWORDS: Nanotechnology. Nanopharmaceuticals. Nanocarriers.

1 | INTRODUÇÃO

A nanotecnologia surgiu com a manipulação de átomos e moléculas na escala nanométrica, criando estruturas com organização diferenciada daquelas que já conhecemos em macroescalas. Ela é utilizada em várias esferas industriais, a fim de gerar uma melhoria de vida. Para que um produto seja considerado nanotecnológico, ele deve conter componentes estruturais que abranjam tamanhos que vão até 100 nanômetros. Esses componentes têm como objetivo melhorar a estrutura do produto, entregando resultados diferenciados de produtos convencionais (ALENCAR et al., 2017).

Sendo considerada transdisciplinar, a aplicação da nanotecnologia na área da saúde, especificamente no desenvolvimento e produção de nanofármacos, possibilita novas formulações de liberação controlada, utilizando, como veículos de entrega, os nanocarreadores aplicados a princípios ativos já conhecidos. A nanotecnologia melhora a capacidade terapêutica dos fármacos tradicionais, gerando modificações na farmacodinâmica e farmacocinética do fármaco, forma e síntese. Tem-se, assim, uma revolução industrial que produz uma nova classe de medicamentos, a dos nanomedicamentos (ANTUNES; BACKX, 2019; PEREIRA, 2023).

Inúmeros trabalhos científicos acadêmicos descrevem a importância da nanotecnologia aplicada à terapêutica. Grande parte deles tem como tema principal o

desenvolvimento de formulações nanotecnológicas destinadas ao tratamento de doenças inflamatórias, câncer, doenças cardiovasculares, Alzheimer, Parkinson e AIDS. Entretanto, com a criação de uma tecnologia emergente, surgem desafios para o desenvolvimento, utilização e reprodutibilidade desses nanofármacos em grande escala, uma vez que os processos de estudos e produção atuais são pautados em métodos convencionais, usados em fármacos de macroescala. Assim, torna-se necessário conhecimento sobre os desafios enfrentados para a utilização de fármacos nanotecnológicos (FERREIRA; FERREIRA, 2022; PEREIRA; 2023).

Os múltiplos benefícios da nanotecnologia já são difundidos por meio de pesquisas por parte de universidades e centros de pesquisa, porém, os riscos ainda são uma questão a ser resolvida, o significa um entrave para as decisões governamentais e para a criação de legislações concretas que possam dar um respaldo para a comercialização dos nanofármacos. O impacto que a nanotecnologia trouxe à sociedade levantou debates sobre seus aspectos éticos, legais e sociais. São ideias já discutidas no passado, porém as preocupações continuam as mesmas (BATISTA; PEPE, 2013).

Portanto, tendo em vista a criação de novos componentes, deve-se atentar para os riscos que a nanotecnologia pode proporcionar, fato que salienta a importância de estudos a respeito de regulamentação, normativas e orientações para que seja possível se sobressair frente aos desafios, fazendo com que a utilização dos nanofármacos seja mais recorrente e segura (PEREIRA, 2023).

Nesse cenário, esta revisão de literatura tem como objetivo reconhecer estudos acerca de medicamentos nanotecnológicos, bem como sua atual conjuntura no enfrentamento de desafios, suscitando a importância da vigilância sanitária sobre a pesquisa, desenvolvimento e comercialização dos medicamentos nanotecnológicos. Busca-se explicar as vantagens e desvantagens desta técnica aplicada aos fármacos, comparando-se formulações em macroescala e nanoescala e dando ênfase às principais diferenças e seus impactos na saúde humana. Objetiva-se ainda avaliar a legislação brasileira e aquelas das principais agências reguladoras acerca do tema, apresentando o processo de desenvolvimento dos nanofármacos.

2 | METODOLOGIA

O presente estudo se trata de uma revisão narrativa de literatura referente ao tema sobre os desafios da nanotecnologia em medicamentos. O levantamento bibliográfico foi realizado utilizando-se os descritores “nanotecnologia”, “nanofármacos”, “nanocarreadores”. Foram realizadas buscas nos portais PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>), Google Acadêmico (<https://scholar.google.com.br>) e Portal Regional da BVS (<https://bvsaud.org>), que utilizam as bases de dados do *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO) da Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), da

Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), entre outras. A partir daí, foram selecionados trabalhos publicados entre os anos de 2013 e 2023, no idioma português, o que resultou em 255 artigos encontrados.

Pelos critérios de inclusão, foram escolhidos trabalhos cujo foco principal estava relacionado ao tema deste artigo e que se encontravam disponíveis na íntegra. Após a exclusão de artigos duplicados e que não atenderam aos critérios de inclusão, foram selecionados 34 artigos para o desenvolvimento do Trabalho de Conclusão de Curso.

A formatação do trabalho foi realizada utilizando-se o manual institucional de metodologia vigente (MORAIS, 2018) que aborda as normas da ABNT para monografias e artigos científicos.

3 | FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 NANOTECNOLOGIA

A nanotecnologia é uma área fascinante e inovadora da ciência e da engenharia que se concentra na manipulação de materiais e dispositivos em escala nanométrica. Essa escala extremamente pequena, ela permite que os cientistas e engenheiros criem estruturas e sistemas com propriedades únicas e revolucionárias, abrindo novas possibilidades em uma ampla gama de campos, desde a medicina, englobando a eletrônica, até a indústria (BATISTA; PEPE, 2013). De acordo com a *International Standards Organization*, a nanotecnologia deve abranger, no mínimo, componentes abaixo de 100 nanômetros para que seja obtido o efeito desejado para posteriores aplicações (ALENCAR et al., 2017).

A nanotecnologia abrange diversas áreas. Sendo assim, ela é considerada uma ciência multidisciplinar, transdisciplinar e interdisciplinar, podendo ser aplicada na química, física, medicina, biologia, tecnologia de informação e indústria têxtil. Entre os diversos campos de aplicação, a área que tem maior impacto social com a nanotecnologia é a da saúde, principalmente no desenvolvimento de medicamentos que vão desde analgésicos até fármacos antitumorais. Esse tipo de medicamento, por sua vez, possui um diferencial quando comparado a medicamentos convencionais (ANTUNES; BACKX, 2019).

A ciência da nanotecnologia tem o potencial de transformar a maneira como vivemos, trabalhamos e interagimos com o mundo ao nosso redor. Ela oferece a capacidade de projetar materiais com propriedades extraordinárias, criar dispositivos minúsculos e até mesmo manipular sistemas biológicos em níveis moleculares. A pesquisa e o desenvolvimento na área da nanotecnologia continuam avançando rapidamente, impulsionando inovações que podem revolucionar setores inteiros da economia e melhorar significativamente a qualidade de vida da população (DIMER et al., 2013).

Aguirre, Castrejón e Mendez (2016) citam que a combinação da nanotecnologia com outras ciências, como a área farmacêutica e a medicina, causa grandes debates sobre o

que se entende por diagnóstico e tratamento. Assim, a organização *The European Science Foundation* estabeleceu três áreas primordiais quanto ao uso da nanotecnologia. Entre elas, está a liberação de fármacos, a ser estudada e desenvolvida especialmente no que se refere à sua farmacocinética e farmacodinâmica. Isso eleva o grau de distribuição, controle e eficiência em tratamentos.

3.1.1 *Avanços e aplicações da nanotecnologia na área da saúde*

A aplicação da nanotecnologia vem se destacando e ganhando espaço em diversas áreas, o que se deve às diversas pesquisas envolvendo esta nova tecnologia que crescem significativamente nos últimos anos, despertando vários interesses no mercado. No Brasil, estudos e pesquisas no setor da nanotecnologia vêm sendo incentivados por meio de políticas públicas específicas, contribuindo com 0,02% em participações na área tecnológica. No entanto, assim como em muitos outros países, no Brasil, existem diversos desafios a serem superados em relação ao uso da nanotecnologia em medicamentos (FERREIRA; FERREIRA, 2022).

A área da nanotecnologia farmacêutica impulsiona cada dia mais esforços em pesquisa e desenvolvimento, com a finalidade de oferecer vantagens relacionadas aos nanofármacos (PEREIRA, 2023). Para se obterem estas formulações nanotecnológicas, é necessário seguir critérios de biodegradabilidade, biocompatibilidade, capacidade de funcionalização da superfície, conjugação, complexação e encapsulamento. O encapsulamento de fármacos se dá pela solubilização ou retenção na nanopartícula, processos que servem como nanocarreadores que transportam o fármaco para seu sítio alvo específico. Estes nanocarreadores são classificados em: lipossomas, nanopartículas lipídicas, micelas e nanopartículas poliméricas (DIMER et al., 2013).

Para Figueiras, Coimbra e Veiga (2014), com o intuito de minimizar os efeitos colaterais das terapias convencionais e melhorar os aspectos farmacocinéticos e farmacodinâmicos dos fármacos, uma nova vertente na saúde vem sendo desenvolvida, isto é, a dos nanofármacos.

Bezerra et al. (2022) citam que o setor da nanotecnologia farmacêutica investe significativamente na aplicação dos nanocarreadores, com a intenção de potencializar a ação farmacológica, sem danos ao organismo. Entre as inúmeras partículas nanocarreadas, podemos citar as formas mais usadas: lipossomas, nanopartículas lipídicas, dendrímeros, nanopartículas poliméricas e ciclodextrinas. Para isso, é preciso levar em consideração as características da empregabilidade desses nanocarreadores, tais como: tamanho, superfície da partícula, estabilidade, aspectos farmacocinéticos e farmacodinâmicos, e o manuseio para produzir formulações.

Segundo Oliveira, Martinez e Fazzio (2022), as inúmeras nanopartículas estão sendo estudadas para fins terapêuticos, utilizando sistemas para transporte de fármacos

(*drug delivery*) que promovem mudança na estrutura do fármaco e maior precisão ao sítio alvo. As novas drogas desenvolvidas com esta tecnologia melhoram a estabilidade química e a solubilidade, aumentando a funcionalidade da superfície e fazendo com que o fármaco penetre com mais facilidade nas membranas celulares. Isso aumenta os níveis plasmáticos do fármaco na corrente sanguínea, reduzindo efeitos adversos e/ou toxicidade e possibilitando a adaptação em tratamentos mais individualizados.

3.2 UTILIZAÇÃO DOS NANOCARREADORES EM FÁRMACOS

Os fármacos nanocarreados desempenham um papel importante na indústria farmacêutica, devido às várias vantagens que oferecem: são mais eficazes, seguros e direcionados. Eles oferecem soluções para desafios comuns na administração de medicamentos e podem melhorar a qualidade de vida dos pacientes, ao mesmo tempo em que reduzem os efeitos colaterais indesejados. Para isso, existem alguns tipos de sistemas de carregamento dos princípios ativos (PEREIRA, 2023).

3.2.1 *Dendrímeros*

São macromoléculas com estruturas tridimensionais com várias ramificações, sendo também monodispersas e podendo ser utilizadas na nanomedicina. Estas partículas possuem alta capacidade para transporte de moléculas e estrutura superficial multifuncional, o que possibilita modificar sua solubilização e sua interação com outras moléculas, melhorando medicamentos com baixa solubilidade. Os dendrímeros têm sua principal aplicação na fabricação de medicamentos para tratamento de cânceres (quimioterápicos) e nas formulações que inibem a ativação da angiotensina II no tratamento de doenças cardiovasculares (SANDOVAL-YAÑES; RODRIGUEZ, 2020).

3.2.2 *Nanopartículas poliméricas*

As nanopartículas poliméricas são utilizadas em grande escala na encapsulação de princípios ativos devido à sua vantagem de proteção do fármaco, de liberação controlada no organismo, de maior tempo de circulação sérica e de menor toxicidade. Estes materiais podem ser produzidos a partir de vários componentes sintéticos ou naturais, componentes estes com a capacidade de possuir afinidade com determinados fármacos, como utilizado no medicamento Letrozole (Femara®), para o tratamento de câncer de mama (PITTA et al., 2021).

Para Neves et al. (2022), as nanopartículas poliméricas apresentam capacidade de melhorar estruturas de fármacos pouco solúveis em água quando administrados via oral, podendo também ser aplicadas em fármacos de administração injetável e tópica. O Abraxane® é o principal medicamento, com essas características, usado no tratamento de câncer, pois a aplicação de nanopartículas poliméricas na encapsulação desta droga

possui uma entrega direcionada à célula cancerígena alvo, diminuindo efeitos tóxicos e tornando a medicação menos agressiva ao paciente.

3.2.3 *Lipossomas*

Os lipossomas são vesículas caracterizadas por possuírem uma bicamada de lipídeos com cavidade aquosa interna, possibilitando o encapsulamento de fármacos com diferentes solubilidades, desencadeando uma melhor absorção de bioativos. Vários medicamentos utilizam este nanocarreador, cuja principal aplicação é na área de fármacos anticancerígenos. O Doxil® foi o primeiro medicamento formulado para tratamento de câncer à base de lipossomas. Seu desenvolvimento só foi possível devido à modificação da superfície lipossomal com o PEG, aumentando a longevidade do lipossoma na corrente sanguínea. Ademais, tem-se a utilização dos lipossomas para fabricação de nanofármacos de combate a infecções fúngicas, como a Anfotericina B, e de vacinas desenvolvidas pela Crucell (atual Janssen Vaccines), contra hepatite e gripe (BULBAKE et al., 2017; WEISSIG et al., 2014)

Segundo Freitas et al. (2020), um dos desafios para a utilização deste sistema é a baixa estabilidade termodinâmica e cinética, fazendo com que o fármaco circule menos tempo na corrente sanguínea, sendo necessárias modificações nos lipossomas convencionais. Existem vários tipos de lipossomas, os de longa-circulação, os peguizados (*biobetters*) e os lipossomas associados a copolímeros triblocos. Cada aplicação depende do tipo do fármaco, da via de administração e da capacidade de absorção.

De acordo com da Silva et al. (2022), grande parte de medicamentos com sistema nanocarreador lipossomal estão disponíveis para aplicação intravenosa e intramuscular, que abrange fármacos antitumorais, antifúngicos, anti-inflamatórios e terapia gênica. Entretanto, são poucos os nanofármacos disponíveis no mercado para uso clínico. Entre os 11 medicamentos desenvolvidos com nanocarreador lipossomal, apenas 5 estão disponíveis no mercado, sendo eles: Doxil® e DaunoXome®, ambos para o tratamento de Sarcoma de Kaposi; Myocet® para tratamento de câncer de mama; Depocyt®, para tratamento de Meningite linfomatosa; e Ambisome®, que trata infecções fúngicas.

3.2.4 *Nanopartículas lipídicas*

As nanopartículas lipídicas são formadas por camadas de copolímeros anfífilos que se ordenam em volta de um núcleo hidrofóbico, no qual são introduzidos os fármacos com baixa solubilidade em água para serem encapsulados. Esta forma também é conhecida como nanolipossomos (NLP) e possui um grande carreador de fármacos quimioterápicos. Entretanto, existem alguns obstáculos para a utilização deste nanocarreador: a fácil degradação enzimática pelo pH estomacal, a instabilidade em meio lipídico e a toxicidade de compostos secundários utilizados na produção das nanopartículas lipídicas (LOPES;

TORRES, 2019).

Para Farias et al. (2023), as nanopartículas lipídicas possuem vantagens quando aplicadas em fármacos de uso dermatológico e cosmético, devido à sua biocompatibilidade biológica e superficial, baixo nível de toxicidade e citotoxicidade, sendo eficiente transporte entre camadas da pele. Além disso, o tamanho reduzido das partículas permite uma maior área de contato.

3.2.5 Ciclodextrinas

As ciclodextrinas (CDs) pertencem à família dos oligossacarídeos cíclicos, possuindo habilidade de formar complexos de inclusão, que causam afinidade com vários fármacos. Neste caso, os vários fármacos que se agregam a esta nanopartícula possuem grande bioafinidade, baixa solubilidade e estabilidade no organismo. Na encapsulação, o fármaco sofre modificações na sua estrutura possibilitando uma maior permeação plasmática. As CDs são utilizadas como complexos de inclusão quando a dissolução e a solubilidade são fatores limitantes na liberação do fármaco (OLIVEIRA; MARTINEZ; FAZZIO, 2022).

3.3 DESAFIOS E INCERTEZAS DA NANOTECNOLOGIA EM MEDICAMENTOS

A nanotecnologia em medicamentos enfrenta uma série de desafios e incertezas.

Um dos maiores desafios está relacionado à segurança, já que as nanopartículas podem ter interações singulares com o organismo humano, gerando preocupações sobre os efeitos tóxicos a longo prazo e possíveis efeitos colaterais desconhecidos. Além disso, a regulação e padronização de medicamentos nanotecnológicos ainda não foram completamente estabelecidas, o que torna desafiador garantir a qualidade e comparar os resultados. A biodistribuição e a farmacocinética das nanopartículas, o custo da produção em larga escala, a resposta imunológica, a sustentabilidade e as questões éticas também são incertezas importantes que precisam ser abordadas para aproveitar plenamente o potencial da nanotecnologia em medicamentos. (NIJHARA; BALAKRISHNAN, 2006, p.127-136).

É necessário definir características específicas para se avaliar medicamentos à base de nanotecnologia. Processos e estudos influenciam diretamente os efeitos adversos, a natureza do material, a farmacocinética e a farmacodinâmica. No Brasil, o órgão responsável por regularizar os nanofármacos é a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Na tentativa de regularizar o uso da nanotecnologia, foi criado o Projeto de Lei nº 5.076, de 2005 (BRASIL, 2005). Diante dessa proposta, procedeu-se também à formação de uma Comissão Técnica Nacional de Nanosseguurança (CTnano), com estabelecimento o fundo de desenvolvimento da nanotecnologia (FDnano). Ambos têm o intuito de monitorar os produtos após sua comercialização e de facilitar a regularização desses medicamentos (BATISTA; PEPE, 2013).

Nolasco e Santos (2019) atribuíram atenção à inexistência de regulação acerca dos nanofármacos, o que implica no desenvolvimento e produção destes produtos, ou seja, causa empecilho à inovação industrial que, no Brasil, segue um ritmo lento. Diante deste cenário, o Brasil foi inserido no projeto europeu denominado NANOREG, visando estabelecer ideias a respeito da regulamentação. Com isso, foram disponibilizadas ferramentas de avaliação de riscos e parâmetros para tomada de decisões acerca do emprego da nanotecnologia em produtos e fármacos. O projeto está ligado a organizações globais de regulação, como, por exemplo: OCDE (Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico); ISO (Organização Internacional para Padronização); e ECHA (Agência Europeia dos Produtos Químicos).

Tobler e Rocha (2020) citam as abordagens regulatórias utilizadas pelas três maiores agências reguladoras do mundo: FDA (*Food and Drug Administration*), EMA (*European Medicines Agency*), e ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). Elas tiveram seus requerimentos regulatórios comparados e tanto o FDA quanto a EMA se pautam em documentos-guia que deixam claro que a produção de nanofármacos segue os mesmos critérios de medicamentos convencionais, havendo apenas cuidados adicionais e que não possuem natureza regulatória. No Brasil, foi criado um guia pelo Comitê Interno de Nanotecnologia da ANVISA, o qual serve como auxílio aos estudos de toxicologia e segurança em nanofármacos, seguindo as mesmas diretrizes citadas anteriormente, mas sem natureza regulatória.

Barata-Silva et al., (2021) citam os diversos desafios e incertezas que deveriam ser pauta no desenvolvimento e produção dos nanofármacos diante de uma regularização universal. A busca por resoluções tem feito com que as normas e guias regulatórios existentes sigam estudos toxicológicos de insumos farmacêuticos convencionais já registrados, desconsiderando as diferenças de ensaios *in vivo* e *in vitro* e não levando em conta as particularidades farmacocinéticas que são fatores importantes para a utilização da nanotecnologia em fármacos. Diante deste cenário, as agências reguladoras seguem seus próprios critérios, abstendo-se de uma regulação igualitária.

Para o Brasil, em relação à produção e desenvolvimento de um novo medicamento em escalas convencionais, a Legislação Sanitária preconiza quatro etapas de ensaios clínicos: a primeira consiste em pesquisas, selecionando o fármaco e seu alvo, passando por teste *in vitro* e *in vivo*; a segunda etapa é a de desenvolvimento que se inicia os ensaios pré-clínicos (fase I, II, III e IV); a terceira etapa é a parte de colocar em pauta os resultados obtidos e comparar os efeitos terapêuticos desejados e seus possíveis efeitos adversos (crucial para se prosseguir para a fase clínica); a quarta etapa se baseia no registro e regularização do medicamento mediante todos os testes aprovados (SOUZA et al., 2023).

Entre os vários desafios para a utilização das NPs em fármacos, podemos citar o desconhecimento em relação à toxicinética dos nanofármacos, uma vez que estudos mostraram que a maioria das NPs atingem órgãos imunológicos, como fígado e baço.

O problema em questão é que NPs não degradáveis permanecem armazenadas nas células por um longo tempo. O sistema imunológico pode reconhecer as NPs como corpos estranhos e por sua vez tentar eliminá-los do organismo como resposta imunológica, o que pode gerar patologias e inflamações agudas. A avaliação da imunotoxicidade dos nanofármacos é baseada nas diretrizes de fármacos convencionais, o que gera vários impasses e incertezas, tornando evidente a importância de testes específicos (GIANNAKOU et al., 2016).

Os testes de toxicidade dos nanomateriais é fator importante para se obter uma regulação adequada que permite usufruir da nanotecnologia com segurança. Entre os principais desafios para o uso dos nanomateriais (NMs) estão os ensaios bioquímicos que podem sofrer alterações pelos próprios NMs, obtendo resultados inconsistentes de toxicidade. Usualmente, são utilizados os ensaios à base de lactato desidrogenase, azul de lamar e ensaios à base de tetrazólio. As alterações comumente observadas são devido à ligação de NMs com proteínas e corantes, fatores que alteram a estrutura original, atividade enzimática, fluorescência e características de absorvância (KIMBERLY et al., 2014).

De acordo com Barata-Silva et al. (2017), as indústrias farmacêuticas proporcionam inúmeras alternativas farmacêuticas aos consumidores, que vão desde novos produtos a opções mais tradicionais. Por ser uma tecnologia emergente, observa-se que os nanofármacos compõem 50 produtos registrados pelo FDA e 250 nanodrogas ainda sendo estudadas. Diante disso, os autores citados anteriormente chamam a atenção para a produção e utilização desses nanofármacos, isentos de regulamentação. É também um desafio para a tomada de decisões, o alto custo de métodos analíticos sofisticados que devem ser utilizados para uma criteriosa avaliação de propriedades físico-químicas, imunológicas e citotóxicas, além da farmacocinética e da farmacodinâmica do nanomedicamento, fazendo com que os laboratórios necessitem dominar novas técnicas.

A carência de uma regulamentação específica quanto aos processos de produção, descarte de nanorresíduos, rotulagem e manuseio dos nanofármacos gera incertezas em relação ao futuro (LAZZARETTI; HUPFFER, 2018). Mendonça Filho et al. (2017) trazem, ao contexto, os problemas relacionados ao descarte dos nanorresíduos. Sem uma regulamentação específica, se torna inviável seguir protocolos de segurança que protejam o meio ambiente e os seres humanos do contato indireto com as nanopartículas. Sendo assim, é necessário colocar em pauta o princípio da precaução e buscar amparo na Política Nacional de Resíduos Sólidos, segundo os autores.

As nanopartículas são uma tecnologia emergente e pouco se sabe sobre suas segurança e riscos para a saúde humana e para o meio ambiente. O contato com essas nanopartículas pode ocorrer em diferentes etapas de vida do nanomaterial, ou seja, desde a sua produção até a sua utilização e eliminação. Isso, conseqüentemente provoca acumulação no meio ambiente (LAZZARETTI; HUPFFER, 2019).

Segundo Dora, Primo e Araújo (2018), todo o conhecimento científico acerca dos

nanofármacos não se faz suficiente para uma avaliação criteriosa de risco e do benefício. Isso porque não existe regulamentação específica que responda a todas as dúvidas relacionadas ao desenvolvimento e produção desses fármacos. Diante de todas as subjeções, fica clara a importância de inclusão da avaliação farmacodinâmica e farmacocinética, toxicidade, reprodutividade, genotoxicidade, carcinogenicidade, tolerância local e toxicocinética dos nanomedicamentos, pois à medida que a nanotecnologia avança, as dúvidas e os desafios tendem a aumentar.

Para Regis, Silva e Guedes (2021), apesar de todas as questões regulatórias e dos problemas nelas inseridos, um dos principais assuntos em pauta relacionados às nanopartículas é como esses nanomateriais possuem capacidade de funcionalização de superfície, quando comparados a formulações convencionais, sem danos ao organismo. A dúvida e incerteza que surge é: essa funcionalidade de superfície pode estar indicando uma característica de toxicidade do nanofármaco? A busca pela resposta deve impulsionar futuros estudos toxicológicos sobre interações dos nanomateriais e sistemas biológicos, além dos efeitos adversos provenientes da exposição que se faz a eles, a longo, médio e curto prazo.

4 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

A nanotecnologia tem o potencial de revolucionar a indústria farmacêutica, permitindo o desenvolvimento de medicamentos mais eficazes e com menos efeitos colaterais. No entanto, no Brasil, assim como em muitos outros países, existem diversos desafios a serem superados no uso da nanotecnologia em medicamentos.

Alguns destes desafios podem ser listados como: investimento em pesquisa e desenvolvimento; regulamentação específica de segurança e eficácia; infraestrutura de pesquisa e produção de nanomateriais; formação de pessoal qualificado especializado em nanotecnologia; transferência de tecnologia entre indústrias e centros de pesquisa; monitoramento e segurança sobre as possíveis reações adversas; conscientização e ética entre os desenvolvedores da tecnologia; e a transferência colaborativa internacional.

Dessa forma, para superar os desafios mencionados, será necessário um esforço coordenado de diversos setores, incluindo o governo, a indústria, as instituições de pesquisa e a sociedade civil. O que se pode concluir, a despeito de muitas dúvidas, é que o potencial para melhorar a eficácia e a segurança dos medicamentos, por meio da nanotecnologia, faz com que esse investimento valha a pena no campo da saúde no Brasil.

REFERÊNCIAS

AGUIRRE, Y. R.; CASTREJÓN, K. A.; MENDEZ, I. G. A nanomedicina e os sistemas de liberação de medicamentos: a (r)evolução da terapia contra o câncer? **Revista Educación Química**, México, 2016, v. 27, n. 4, p. 286-291, 2016. Disponível em: <http://revistas.unam.mx/index.php/req/article/view/63875>. Acesso em: 17 mar. 2023.

ALENCAR, M. S. M. de. et al. Análise da produção científica brasileira sobre nanotecnologia e saúde. **Revista Eletrônica de Comunicação, Informação & Inovação em Saúde**, Rio de Janeiro, v. 11, n. 1, p. 1-16, 2017. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/19053>. Acesso em: 20 maio 2023.

ANTUNES, S. F.; BACKX, B. P. Nanotecnologia e seus impactos na sociedade. **Revista Tecnologia e Sociedade**, Curitiba, v. 6, n. 40, p. 1-15, 2019. Disponível em: <https://periodicos.utfpr.edu.br/rts/article/view/9870>. Acesso em: 22 mar. 2023.

BARATA-SILVA, C. et al. Desafios ao controle da qualidade de medicamentos no Brasil. **Revista Cadernos Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 25, n. 3, p. 362-370, 2017. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/cadsc/a/zdJBkFCB9tKdFSg897P4Bvb/?lang=pt>. Acesso em: 29 ago. 2023.

BARATA-SILVA, C. et al. Nanomedicamentos: regulação e controle de qualidade. **Revista Vigilância sanitária em Debate**, Rio de Janeiro, v. 9, n. 2, p. 138-151, 2021. Disponível em: <https://visaemdebate.inqs.fiocruz.br/index.php/visaemdebate/index>. Acesso em: 29 ago. 2023.

BATISTA, A. J. S.; PEPE, V. E. Os desafios da nanotecnologia para a vigilância sanitária de medicamentos. **Revista Ciência e Saúde coletiva**, Rio de Janeiro, v. 28, n. 9, p. 2105-2114, 2013. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csc/a/6LP8kx7nsFdvtnwJVWBq4Mg/?lang=pt>. Acesso em: 08 maio 2023.

BEZERRA, T. P. W. A nanotecnologia aplicada ao desenvolvimento de fármacos: revisão integrativa da literatura. **Research, Society and Developmen**, Vargem Grande Paulista, v. 11, n. 15, p. 1-11, 2022. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/36115>. Acesso em: 13 abr. 2023.

BRASIL. **Projeto de Lei nº 5.076-C**, 18 de abril de 2005. Brasília: Câmara dos Deputados, 2005.

BULBAKE, U. et al. Liposomal formulations in clinical use: an updated review. **Journal pharmaceuticals**, v. 9, n. 2, p. 1-33, 2017. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1999-4923/9/2/12>. Acesso em: 25 maio 2023.

DIMER, F. A. et al. Impactos da nanotecnologia na saúde: produção de medicamentos. **Revista Química Nova**, São Paulo, 2013, v. 36, n. 10, p. 1520-1526, out. 2013. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/qn/a/56df7PWHsLXXb8sJ9m7LBqj/?lang=pt>. Acesso em: 02 jun. 2023.

DORA, C. L.; PRIMO, F. T.; ARAÚJO, G. M. S. Reflexões bioéticas acerca da inovação em Nanomedicamentos. **Revista de Bioética y Derecho**, Barcelona, 2018, v. 45, n. 45, p. 197-212, 2018. Disponível em: https://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1886-58872019000100014&script=sci_arttext. Acesso em: 10 jul. .2023.

FARIAS, L. K. A. de. et al. O uso de nanotecnologia na formulação de cosméticos. **Revista Saúde Multidisciplinar**, v. 14, n. 1, p. 168-172, 2023. Disponível em: <http://revistas.famp.edu.br/revistasaudemultidisciplinar/article/view/641>. Acesso em: 10 jul. .2023.

FERREIRA, V. E. N.; FERREIRA, V. R. Nanotecnologia e medicamentos: a necessidade de uma regulamentação jurídica brasileira para a proteção do direito fundamental à saúde. **Revista Theses Juris**, São Paulo, 2022, v. 11, n. 12, p. 297-324, 2022. Disponível em: <https://periodicos.uninove.br/thesesjuris/article/view/21995>. DOI <https://doi.org/10.5585/rj.v11i2.21995>. Acesso em: 04 ago. 2023.

FIGUEIRAS, A. R. R.; COIMBRA, A. B.; VEIGA, F. J. B. Nanotecnologia na saúde: aplicações e perspectivas. **Revista Boletim Informativo Geum**, Piauí, 2014, v. 5, n. 2, p. 15-26, 2014. Disponível em: <https://revistas.ufpi.br/index.php/geum/article/view/1729>. Acesso em: 19 jun. 2023.

FREITAS, C. F. de. et al. Lipossomas de longa-circulação como estratégia promissora para o transporte e biodisponibilização de fármacos no tratamento do câncer. **Revista Uningá**, Maringá, v. 35, p. 1-23, 2020. Disponível em: <https://revista.uninga.br/uningareviews/article/view/3400/2209>. Acesso em: 23 ago. 2023.

GIANNAKOU, C. et al. A comparison of immunotoxic effects of nanomedicinal products with regulatory immunotoxicity testing requirements. **International Journal of Nanomedicine**, Howick Place, v. 11, p. 2935-2952, 2016. Disponível em: <https://www.dovepress.com/a-comparison-of-immunotoxic-effects-of-nanomedicinal-products-with-reg-peer-reviewed-fulltext-article-IJN>. Acesso em: 13 ago. 2023.

KIMBERLY, J. et al. Widespread Nanoparticle-Assay Interference: Implications for Nanotoxicity Testing. **Journal Plos One**, v. 9, n. 3, p. 1-9, 2014. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0090650>. Acesso em: 23 ago. 2023.

LAZZARETTI, L. L.; HUPFFER, H. M.; Nanotecnologia e sua regulamentação no Brasil. **Revista Gestão e Desenvolvimento**, Novo Hamburgo, v. 16, n. 3, p. 154-177, 2019. Disponível em: <https://periodicos.feevale.br/seer/index.php/revistagestaodesenvolvimento/article/view/1792/2432>. Acesso em: 14 jun. 2023.

LAZZARETTI, L. L.; HUPFFER, H. M.; Nanotecnologia: o olhar da ciência sobre a toxicidade os potenciais riscos desses produtos. **Revista Conhecimento Online**, Novo Hamburgo, v. 3, p. 79-100, 2018. Disponível em: <https://periodicos.feevale.br/seer/index.php/revistaconhecimentoonline/article/view/1604>. Acesso em: 30 jun. 2023.

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**, v. 65, n. 4, p. 1-11, 2019. Disponível em: <https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/article/view/400>. Acesso em: 30 jun. 2023.

MENDONÇA FILHO, A. H. M.; OLIVEIRA, L. P. S.; FUMAGALL, E. de O. O sistema jurídico brasileiro e o descarte de nanomateriais. *Revista Interfaces Científicas – Direito*, v. 5, n. 2, p. 19-28, 2017. Disponível em: <https://periodicos.set.edu.br/direito/article/view/3922>. Acesso em: 07 abr. 2023.

NEVES, K. J. S. et al. Nanotechnology-based drug delivery systems: review of recent nanodrug development for cancer treatment. **Brazilian Journal of Development**, Curitiba, v. 8, n. 4, p. 24770-24787, 2022. Disponível em: https://scholar.google.com.br/scholar?hl=pt-BR&as_sdt=0%2C5&q=Sist+emas+de+entrega+de+dro+gas+baseados+em+nanotecnologia%3A+nanopart%3%ADculas+polim%3%A9ricas+para+tratamento+de+c%3%A2ncer&btnG. Acesso em: 14 jun. 2023.

NIJHARA, R.; BALAKRISHNAN, K. Bringing nanomedicines to market: regulatory challenges, opportunities, and uncertainties. **Nanomedicine - Nanotechnology, Biology and Medicine**, v. 2, n. 2, p. 127-136, 2006. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1549963406000451>. Acesso em: 02 set. 2023.

NOLASCO, L. G.; SANTOS, N. dos. Integração normativa para avanços científicos com nanotecnologia. **Revista da Faculdade de Direito da UFG**, v. 43, p. 1-32, 2019. Disponível em: <https://revistas.ufg.br/revfd/article/view/45284>. Acesso em: 09 set. 2023.

OLIVEIRA, R. F. O.; MARTINEZ, D. S. T.; FAZZIO, A. A nanotecnologia na saúde: A nanotecnologia e os nanomateriais são elementos centrais para a inovação e solução de problemas na área da saúde. **Revista Ciência e Cultura**, São Paulo, v. 74, n. 4, p. 01-10, 2022. Disponível em: http://cienciaecultura.bvs.br/scielo.php?pid=S0009-67252022000400006&script=sci_arttext&tlng=en. Acesso em: 09 jul. 2023.

PEREIRA, D. T. D.; OLIVEIRA, T. M.; DENADAI, A. M. L. An overview of controlled drug release systems. **Journal of Exact Sciences**, Cianorte, v. 35, n. 1, p. 11-16, 2022. Disponível em: https://scholar.google.com.br/scholar?hl=pt-BR&as_sdt=0%2C5&q=UMA+VIS%C3%83O+GERAL+DOS+SISTEMAS+DE+LIBERA%C3%87%C3%83O+CONTROLADA+DE+F%C3%81RMACOS&btnG. Acesso em: 13 out. 2023.

PEREIRA, S. L. **Aplicações nanotecnológicas na prospecção de fármacos: uma análise da literatura**. 2023. 43f. Tese (Graduação em Farmácia) - Centro Universitário Maria Milza, Governador Mangabeira, SP, 2023. Disponível em: <http://131.0.244.66:8082/jspui/handle/123456789/2947>. Acesso em: 16 de out. 2023.

PITTA, M. G. R. et al. Nanocarriers applied to the treatment of breast cancer. **Research, Society and Development**, Vargem Grande Paulista, v. 10, n. 10, p. 1-11, 2021. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/18966>. Acesso em: 03 set. 2023.

REGIS, L. H. V.; SILVA, A. F.; GUEDES, J. P. M. The use of nanotechnology in pharmaceuticals in Brazil. **Research, Society and Development**, Vargem Grande Paulista, v. 10, n. 15, p. 1-12, 2021. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/22294>. Acesso em: 05 ago. 2023.

SANDOVAL-YAÑEZ, C.; RODRIGUEZ, C. C. Dendrimers: Amazing Platforms for Bioactive Molecule Delivery Systems. **Journal materials**, v. 13, n. 3, p. 1-20, 2020. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1996-1944/13/3/570>. Acesso em: 15 jul. 2023.

SILVA, J. R.; OLIVEIRA, J. V.; ARAÚJO, V. H. S. Lipossomas e suas aplicações. In: JOANITTI, G. A.; MORAIS, P. C.; AZEVEDO, R. B. de. (Org.). **Nanotecnologia: considerações em materiais, saúde e meio ambiente**. Brasília: Editora Universidade de Brasília, 2022.

SOUZA, P. B. et. al. Pesquisa e desenvolvimento de nanomedicamentos: olhar bioético. **Revista Bioética**, Brasília, DF, 2023, v. 31, n. 1, p. 1-9, 2023. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/bioet/a/k6zMqyQVxnmCG5kH93WfVp/>. Acesso em: 21 jul. 2023.

TOBLER, J. P.; ROCHA, H. V. A. V. Bases regulatórias para a avaliação da segurança de medicamentos à base de nanotecnologia. **Revista Vigilância Sanitária em Debate - Sociedade, Ciência & Tecnologia**, Rio de Janeiro, v. 8, n. 2, p. 64-74, 2020. Disponível em: <https://visaemdebate.incqs.fiocruz.br/index.php/visaemdebate/article/view/1358>. Acesso em: 18 jul. 2023.

WEISSIG, V.; PETTINGER, T.; MURDOCK, N. Nanopharmaceuticals (part 1): products on the market. **International Journal of Nanomedicine**, Howick Place, v. 9, n. 1, p. 4357-4373, 2014. Disponível em: <https://www.dovepress.com/nanopharmaceuticals-part-1-products-on-the-market-peer-reviewed-fulltext-article-IJN>. Acesso em: 17 ago. 2023.