

NANOTECNOLOGIA: POLÍMEROS RESPONSIVOS E DRUG DELIVERY

Acceptance date: 02/09/2024

Wesley Ferreira de Moraes Brandão

Programa de Pós-Graduação em
Morfotecnologia
Universidade Federal de Pernambuco -
UFPE
Recife - Pernambuco
<https://orcid.org/0000-0002-8521-8863>

Lucas Andrade Oliveira Cavalcante

Programa de Pós-Graduação em
Morfotecnologia
Universidade Federal de Pernambuco -
UFPE
Recife - Pernambuco
<https://orcid.org/0000-0002-7037-9583>

Natan Cordeiro da Silva

Programa de Pós-Graduação em
Morfotecnologia
Universidade Federal de Pernambuco -
UFPE
Recife - Pernambuco
<https://orcid.org/0000-0002-4810-1586>

Karl Marx Santana da Silva

Programa de Pós-Graduação em
Morfotecnologia
Universidade Federal de Pernambuco -
UFPE
Recife - Pernambuco
<https://orcid.org/0000-0003-0166-4661>

Bruna Sthephany dos Santos Marinho

Programa de Pós-Graduação em
Morfotecnologia
Universidade Federal de Pernambuco-
UFPE
Recife - Pernambuco
<https://orcid.org/0000-0002-7622-0224>

Natali de Franca Nibbering Santos

Programa de Pós-Graduação em
Morfotecnologia
Universidade Federal de Pernambuco-
UFPE
Recife - Pernambuco
<https://orcid.org/0009-0005-3555-0306>

Joana Michelly Ferreira de Moura

Programa de Pós-Graduação em
Morfotecnologia
Universidade Federal de Pernambuco-
UFPE
Recife - Pernambuco
<https://orcid.org/0009-0007-1880-767X>

Ricardo Yara

Departamento de Engenharia Biomédica
Universidade Federal de Pernambuco-
UFPE
Recife - Pernambuco
<https://orcid.org/0000-0001-7595-8975>

RESUMO: Esta revisão explora sistemas de liberação de medicamentos baseados em polímeros responsivos, oferecendo uma exploração detalhada de suas aplicações desencadeadas por diversos estímulos. O principal objetivo é categorizar e elucidar os mecanismos de ação de polímeros responsivos ao pH, à temperatura, à redox, a enzimas e a estímulos não biológicos, fornecendo informações sobre seus papéis na liberação controlada de medicamentos. Os polímeros sensíveis ao pH, exemplificados pelo ácido poliacrílico e quitosana, apresentam sensibilidade a diferentes níveis de pH em regiões específicas do corpo, facilitando a liberação precisa e direcionada de medicamentos. Polímeros responsivos à temperatura, como poli(N-isopropilacrilamida) e polietileno glicol, permitem a liberação controlada de medicamentos modulada por variações de temperatura. Os nanomateriais responsivos à redox exploram eficientemente espécies reativas de oxigênio, adaptando suas propriedades com base em mudanças no potencial redox para influenciar a liberação de medicamentos. Polímeros responsivos a enzimas, impulsionados por estímulos enzimáticos, prometem liberação seletiva e eficiente de medicamentos, especialmente em aplicações biomédicas. A revisão explora ainda polímeros responsivos a estímulos não biológicos, destacando sistemas sensíveis à luz e à temperatura. Polímeros sensíveis à luz respondem a comprimentos de onda específicos, com potencial para liberação direcionada de medicamentos usando luz ultravioleta e infravermelha próxima. Polímeros sensíveis à temperatura, em resposta a fontes de calor internas ou externas, oferecem liberação controlada de medicamentos, especialmente benéfica em aplicações baseadas em hipertermia. Ao enfatizar as aplicações desses polímeros em contextos biodegradáveis e não biodegradáveis, a revisão destaca o potencial de polímeros naturais como quitosana e sintéticos como poli(ϵ -caprolactona) na entrega de medicamentos. Em conclusão, os avanços contínuos na pesquisa de polímeros responsivos buscam revolucionar a terapia medicamentosa, oferecendo sistemas de liberação de medicamentos personalizados e eficientes, com potencial para reduzir efeitos colaterais e gerar resultados terapêuticos aprimorados.

PALAVRAS-CHAVE: sistemas de liberação de medicamentos; polímeros responsivos; nanotecnologia.

NANOTECHNOLOGY: RESPONSIVE POLYMERS AND DRUG DELIVERY

ABSTRACT: This review explores drug delivery systems based on responsive polymers, providing a detailed exploration of their applications triggered by various stimuli. The main objective is to categorize and elucidate the mechanisms of action of pH-responsive, temperature-responsive, redox-responsive, enzyme-responsive polymers, and non-biological stimuli, providing information on their roles in controlled drug release. pH-sensitive polymers, exemplified by polyacrylic acid and chitosan, exhibit sensitivity to different pH levels in specific regions of the body, facilitating precise and targeted drug release. Temperature-responsive polymers, such as poly(N-isopropylacrylamide) and polyethylene glycol, allow controlled drug

release modulated by temperature variations. Redox-responsive nanomaterials efficiently explore reactive oxygen species, adapting their properties based on changes in redox potential to influence drug release. Enzyme-responsive polymers, driven by enzymatic stimuli, promise selective and efficient drug release, especially in biomedical applications. The review further explores polymers responsive to non-biological stimuli, highlighting light and temperature-sensitive systems. Light-sensitive polymers respond to specific wavelengths, with the potential for targeted drug release using ultraviolet and near-infrared light. Temperature-sensitive polymers, in response to internal or external heat sources, offer controlled drug release, especially beneficial in hyperthermia-based applications. By emphasizing the applications of these polymers in biodegradable and non-biodegradable contexts, the review underscores the potential of natural polymers like chitosan and synthetic polymers like poly(ϵ -caprolactone) in drug delivery. In conclusion, continuous advances in responsive polymer research aim to revolutionize drug therapy, offering personalized and efficient drug delivery systems with the potential to reduce side effects and enhance therapeutic outcomes.

KEYWORDS: drug delivery systems; responsive polymers; nanotechnology.

INTRODUÇÃO

A nanotecnologia tem investido na criação, investigação e aplicação de novos tipos de materiais, chamados de “nanomateriais”, dos quais o tamanho de pelo menos uma dimensão é de 1 a 100 nm (SINGH; YADAV; MISHRA, 2020). A nanotecnologia tem despertado a atenção de pesquisadores devido às suas inúmeras possibilidades de aplicação, sendo as nanopartículas, já utilizadas em diversas áreas biomédicas, como quimioterapia, diagnósticos, dispositivos biomédicos, sistemas de liberação de drogas, cosméticos, etc. E também é utilizada em outras áreas como na química, agricultura, engenharia e entre outros (MAZARI et al., 2021).

As habilidades dos sistemas biológicos em executar múltiplas tarefas inspiraram os pesquisadores a desenvolver materiais “responsivos a estímulos”, com comportamento biomimético e alto potencial de uso em dispositivos inteligentes. Atualmente, o termo “material inteligente” é sinônimo de “material responsivo a estímulos” e tem recebido um interesse crescente dos pesquisadores visando o desenvolvimento de novos materiais e tecnologias avançadas que atendam à crescente demanda (PHAM; CHOI; CHOI, 2020).

O estudo de nanopartículas está em constante expansão, principalmente na última década, sendo o alvo principal das pesquisas às propriedades físicas e químicas dependentes do tamanho (SINGH; YADAV; MISHRA, 2020). Nesse contexto tem sido desenvolvido nanomateriais inteligentes, definidos como materiais que podem reagir a uma grande variedade de estímulos, adaptando suas propriedades, como forma, área superficial, tamanho, permeabilidade, solubilidade, propriedades mecânicas, entre outras (MAZARI et al., 2021).

Materiais à base de polímeros têm se mostrado escolhas acertadas na criação de nanomateriais responsivos. Uma grande variedade de polímeros foi obtida para responder a estímulos físicos (temperatura, luz, ultra-som, elétrico, magnético, mecânico), estímulos químicos (pH, solvente, eletroquímico) ou estímulos biológicos (enzimas, glicose). Um

tipo especial de polímero responsivo é o que responde a estímulos múltiplos, devido ao fato de que reage simultaneamente a múltiplos estímulos. Via de regra, a responsividade do polímero é direcionada pela ciência dos monômeros e sua distribuição nas cadeias poliméricas (PHAM; CHOI; CHOI, 2020).

Os sistemas de entrada de medicamentos ou “*Drug Delivery Systems*” (DDS) são uma das áreas de maior estudo, desenvolvimento e aplicação de polímeros responsivos, com aplicabilidade farmacêutica, biotecnológica e biomédica. Devido às desvantagens no sistema convencional de entrega de drogas baseado em nanopartículas, tem se pesquisado e desenvolvido sistemas de entrega de drogas inteligentes, objetivando uma resposta a um estímulo específico, uma entrega localizada e com menos efeitos colaterais. Neste contexto podem ser utilizados nanocarreadores responsivos a estímulos do ambiente interno (temperatura, pH, redox, reações enzimáticas) ou externo (ultra-som, campo elétrico, luz, campo magnético), materiais para a regeneração de tecidos, dentre outros (DAS *et al.*, 2020).

Os materiais nanoestruturados à base de polissacarídeos projetados para aplicações em DDS podem ser processados de diversas formas a depender dos requisitos específicos e do objetivo de uso. Os materiais nanoestruturados podem ser classificados em três tipos ou dimensões. Nanomateriais 1D são filmes finos; nanomateriais 2D são filmes nanoestruturados, nanobastões, nanotubos e nanofibras; nanomateriais 3D são aqueles nanoescalados em três dimensões (DUCEAC; COSERI, 2022).

Esses nanomateriais podem se apresentar nas formas de nanopartículas (NPs), nanocápsulas (NCaps), nanoesferas, micelas, lipossomas, feixes espiralados (conjuntos macromoleculares de peptídeos, conjugados, DNA, BSA etc.), pontos quânticos, NPs magnéticos, NPs de metais, etc. Essas apresentações podem ter diferentes aplicações nos DDS, como por exemplo a inclusão de NPs/NCaps em géis ou hidrogéis para aumentar a eficácia do medicamento no tratamento de feridas e úlceras. Outra combinação possível é a de NPs com emulsões, como no caso de DDS oftalmológicos que facilitam a fixação e da NP que contém o medicamento, evitando assim a utilização de outros métodos como injeções (DUCEAC; COSERI, 2022).

REVISÃO DA LITERATURA

POLÍMEROS RESPONSIVOS A ESTÍMULOS BIOLÓGICOS

A evolução dos estudos baseados nessa temática, nas últimas duas décadas, trouxe à tona uma grande variedade de estímulos endógenos, associados a várias enfermidades, incluindo processos inflamatórios e câncer. Esses estímulos foram explorados para aplicações biomédicas, não só para a entrega de drogas como também na produção de imagens. Os estímulos mais comuns analisados incluem alterações no pH, meio redutor, tipos de oxigênio reativo (ROS), temperatura corpórea e ações enzimáticas (LÓPEZ RUIZ, RAMIREZ, MCENNIS, 2022). A seguir, discorreremos sobre alguns destes:

Polímeros Responsivos ao pH

Os polímeros sensíveis ao pH são materiais que demonstram alterações em suas propriedades em resposta a variações no pH do ambiente em que estão inseridos. Estes tipos de nanomateriais inteligentes de estímulo à pH, são alvo de interesse a pesquisas pois as mudanças de pH estão presentes em muitos sistemas específicos ou patológicos, por isso tornam-se vantajosos a utilização desses materiais em nosso corpo, uma vez que o pH varia de acordo com a região corpórea; a exemplo de feridas crônicas onde os valores de pH são de 7,4 a 5,4, ou para saliva, de 6,5 a 7,5, ou ainda ao longo do trato gastrointestinal, o pH muda do estômago (4 a 6,5) para o intestino (5-8) (BHATTACHARYA, PRAJAPATI, SINGH, 2023).

Sabe-se, que em situações patológicas os valores do pH são muito diferente, quando comparamos ao pH fisiológico, podemos citar as infecções bacterianas com a presença de secreção purulenta, onde teremos um meio mais ácido com pH na faixa de 6,0 a 6,6; outra exemplificação seria de um tecido inflamado com valor de pH de 6-7. Tendo em vista estas variedades de pH, diferentes materiais responsivos ao mesmo foram obtidos até agora, sendo assim, podemos dividir os polímeros sensíveis ao pH, em dois grandes grupos, que são: polímeros com porções ionizáveis e polímeros com ligações ácido-lábeis. Esses polímeros desempenham um papel crucial na área da entrega de medicamentos, permitindo a liberação controlada de fármacos em locais específicos do corpo, onde o pH pode variar significativamente. Existem diversos exemplos de polímeros responsivos ao pH e suas formas de atuação (BHATTACHARYA, PRAJAPATI, SINGH, 2023).

Um exemplo comum de polímero sensível ao pH é o poli(ácido metacrílico) (PMAA). Esse polímero é insolúvel em pH neutro ou alcalino, mas se torna solúvel em pH ácido. Essa propriedade pode ser explorada para a liberação de fármacos no trato gastrointestinal, onde o pH varia de acordo com diferentes regiões do sistema digestivo. Ao serem administrados oralmente, sistemas de liberação baseados em PMAA podem ser projetados para resistir à dissolução em ambientes neutros do estômago, protegendo o fármaco de ser liberado prematuramente. No entanto, quando o polímero alcança o intestino delgado, onde o pH é mais ácido, o PMAA se torna solúvel e permite a liberação do fármaco no local desejado (NISHCHAYA, RAI, BANSODE, 2023).

Outro exemplo é o polímero de quitosana. A quitosana é um polímero derivado da quitina, encontrado em crustáceos, e apresenta propriedades sensíveis ao pH. Esse polímero é insolúvel em pH neutro ou alcalino, mas se torna solúvel em pH ácido. Essa característica faz da quitosana um excelente candidato para sistemas de liberação de medicamentos no trato gastrointestinal. Por exemplo, cápsulas ou microesferas de quitosana podem ser utilizadas para encapsular fármacos e protegê-los da liberação prematura. No entanto, quando essas cápsulas ou microesferas alcançam o ambiente ácido do estômago, a quitosana se dissolve, liberando o fármaco de forma controlada (TIAN, LIU, 2023).

Esses exemplos ilustram a importância dos polímeros responsivos ao pH na entrega de medicamentos em locais específicos do corpo. A capacidade desses polímeros de alterar sua

solubilidade em resposta às variações de pH permite uma liberação precisa e direcionada de fármacos, melhorando a eficácia terapêutica e reduzindo efeitos colaterais indesejados.

Avanços na terapia de câncer mostraram maior eficácia antitumoral e redução da toxicidade da quimioterapia, entrega de ácidos nucleicos, proteínas, peptídeos, *etc.* de nanomateriais responsivos ao pH. Em estudos para tratamento e detecção do câncer, foram utilizados nanomateriais inteligentes responsivos ao PH , do ponto de vista de OLCAY BOYACIOGLU et. al, que criaram um aptâmero de DNA para antígeno específico da próstata, com sequências fixas para facilitar a ligação de Dox e complexos de aptâmeros diméricos. A pesquisa contínua nesse campo tem o potencial de abrir novas possibilidades para o desenvolvimento de sistemas de entrega de medicamentos mais eficientes e personalizados.

Polímeros Termoresponsivos

Polímeros termossensíveis são materiais versáteis e de grande importância na área da farmacologia e liberação controlada de medicamentos. Dentre os diferentes tipos de polímeros termossensíveis, destacam-se o poli(N-isopropilacrilamida) (PNIPAAm) e o polímero de polietileno glicol (PEG), cada um com suas próprias funcionalidades.

O PNIPAAm é um polímero amplamente utilizado devido ao seu ponto de transição térmica próximo à temperatura corporal (cerca de 32°C). Quando exposto a temperaturas acima desse ponto, o PNIPAAm se torna hidrofílico e solúvel em água, o que permite a liberação do fármaco encapsulado no polímero. Em contrapartida, quando a temperatura é reduzida abaixo do ponto de transição, o polímero se torna hidrofóbico e forma uma matriz gelatinosa, promovendo a retenção do fármaco dentro da matriz. Essa propriedade termossensível do PNIPAAm oferece um controle preciso e ajustável sobre a liberação do medicamento (GHEYSOORi, 2023). Já o polímero de polietileno glicol (PEG) pode ser modificado quimicamente para apresentar um ponto de transição térmica específico. Acima dessa temperatura de transição, o PEG se hidrata e se torna hidrofílico, permitindo a liberação controlada de fármacos encapsulados no seu interior. Por outro lado, abaixo do ponto de transição, o PEG se desidrata e se torna hidrofóbico, formando uma matriz gelatinosa que mantém o fármaco encapsulado, garantindo sua estabilidade e prevenindo liberações indesejadas (SUN, 2023).

Esses exemplos ilustram como os polímeros termossensíveis são capazes de se adaptar às mudanças de temperatura, o que os torna altamente úteis na área de liberação controlada de medicamentos. A capacidade desses polímeros de alternar entre estados hidrofílicos e hidrofóbicos permite uma liberação precisa e controlada de fármacos, melhorando a eficácia terapêutica e minimizando efeitos adversos. O desenvolvimento contínuo de novos polímeros termossensíveis e sua aplicação em sistemas de liberação de medicamentos têm contribuído significativamente para o avanço da ciência farmacêutica.

Polímeros Responsivos de Oxirredução (Redox)

Os nanomateriais redox-responsivos, surgiram como biomateriais eficientes e têm sido amplamente pesquisados. São carreadores que utilizam espécies reativas de oxigênio (ROS) e vêm sendo bastante utilizados. Eles têm a capacidade de alterar suas propriedades físicas ou químicas em resposta a mudanças no potencial de oxirredução do ambiente em que estão inseridos. Essa resposta é possível devido à presença de grupos funcionais em sua estrutura molecular, que podem participar de reações de troca de elétrons e prótons (LI, DENG, GILLIES, 2022). Suas funções podem ser moduladas em relação a sua quantidade, sua localização e sua duração num determinado local. Suas funções fisiológicas incluem modulação de proteínas, regulação das vias de sinalização celular, eliminação de agentes patogênicos, mediação da inflamação e produção de hormônios.

Uma baixa quantidade de ROS, regula as vias de sinalização celular e promove a proliferação celular. Uma maior concentração de ROS não permite neutralização por antioxidantes nas células, o que causa um "stress oxidativo", podendo interromper a homeostase por danificar proteínas, lipídios e DNA. E assim causam problemas quando não são reguladas, trazendo um desequilíbrio, encorajando problemas como doenças cardiovasculares, neurodegenerativas, diabetes, artrite reumatoide.

Um exemplo comum de polímero responsivo de oxirredução é o polianilina (PANI). Esse polímero apresenta uma estrutura conjugada altamente condutora e pode interagir com o ambiente circundante por meio de reações de oxirredução (KANG, NEOH, TAN, 1998). Quando exposto a um potencial de oxirredução específico, o PANI pode sofrer alterações em sua condutividade elétrica. Essa propriedade torna o PANI extremamente útil em aplicações como sensores e dispositivos eletroquímicos, onde a detecção e a transdução de sinais elétricos são essenciais. Além disso, o PANI também pode ser empregado como revestimento em sistemas de liberação de fármacos, em que a aplicação de um potencial de oxirredução adequado permite o controle da liberação do fármaco encapsulado (KANG, NEOH, TAN, 1998; MEHBOOB, 2023).

Outro exemplo de polímero responsivo de oxirredução é o hidrogel. Esses materiais são constituídos por redes poliméricas tridimensionais que podem incorporar grupos funcionais capazes de sofrer reações de oxirredução reversíveis. Essas reações podem causar alterações no volume do hidrogel, como contração ou expansão, em resposta às mudanças no potencial redox do ambiente. Essa capacidade de resposta a estímulos eletroquímicos torna os hidrogéis responsivos de oxirredução adequados para aplicações como sistemas de liberação de fármacos ou implantes biomédicos (PARVARESH, 2023). Através da aplicação de estímulos elétricos específicos, é possível acionar a liberação controlada de substâncias encapsuladas no hidrogel, oferecendo um controle preciso sobre a entrega de medicamentos ou agentes terapêuticos.

Esses exemplos destacam a importância dos polímeros responsivos de oxirredução em diversas áreas científicas e tecnológicas. A capacidade desses materiais de responder às mudanças no potencial de oxirredução permite uma ampla gama de aplicações, desde a detecção e transdução de sinais em sensores e dispositivos eletroquímicos até a entrega controlada de fármacos em sistemas biomédicos. A contínua pesquisa nessa área promete abrir novas possibilidades para o desenvolvimento de materiais inteligentes e dispositivos eletroquímicos mais eficientes e funcionais, com potencial para impulsionar avanços significativos em diversas áreas da ciência e da tecnologia.

Polímeros responsivos a Estímulos de Enzimas

Os sistemas de liberação inteligente, que respondem aos estímulos de enzimas, são escolhas eficazes em práticas biomédicas, devido à sua seletividade superior, simples decomposição, bioreconhecimento e eficiência catalítica. Na natureza, bactérias situadas em diferentes órgãos produzem certas enzimas, como hidrolíticas (por exemplo, glicosidases) ou redutoras (por exemplo, azoredutase) que podem degradar diferentes tipos de polissacarídeos, por exemplo, ciclodextrina, pectina, dextrina e quitosana. Geralmente construídos a partir de nanomateriais, como polímeros ou materiais inorgânicos, no qual os estímulos enzimáticos mais usados são proteases e fosfolipases (LYU et al., 2023).

As enzimas glicosidases catalisam a hidrólise de carboidratos, e podem ser usadas para desencadear a liberação de drogas em locais, quando suas concentrações são elevadas em comparação com o tecido normal, como por exemplo, no HIV, câncer e suas metástases, inflamação e infecções (MARTIN et al. 2022; KIM et al., 2023). Por sua vez, a azoredutase é uma enzima, secretada pela flora microbiana existente no cólon humano, e tem sido vista como alvo para liberação de drogas desencadeadas, principalmente para doenças colônicas (SINGH et al., 2023).

As proteases, são secretadas pelas próprias células tumorais, estudos mostram que, muitas proteases são achadas apenas no compartimento intracelular. Sabendo disso o uso de liberação de droga acionada por protease, pode aumentar o efeito terapêutico da droga e até diminuir os efeitos colaterais tóxicos da liberação da droga (SINGH et al., 2023). As fosfolipases são consideradas alvos terapêuticos, pois sua expressão pode ser regulada positivamente, em doenças infecciosas e inflamatórias. Além disso, eles têm uma alta concentração na zona de borda invasora dos tumores como parte do mecanismo de defesa do hospedeiro (LI et al., 2023)

OS POLÍMEROS RESPONSIVOS A ESTÍMULOS NÃO BIOLÓGICOS

Os polímeros responsivos a estímulos não biológicos respondem a mecanismos não fisiológicos. Não dependem de situações corporais específicas e são induzidos a liberação do fármaco através de alterações em sua estrutura provocadas por esses estímulos. São bastante utilizados na nanotecnologia tanto individualmente, quanto para potencializar um sistema de liberação que respondam a estímulos biológicos. Pode-se destacar como mecanismos as liberações provocadas por luz, temperatura, ultrassom e campos magnéticos (ZHAO et al., 2022).

Essas estratégias são utilizadas principalmente para direcionar a liberação de uma substância a um local específico no corpo, normalmente para tratar uma doença, como o câncer, diabetes, entre outras. Esse direcionamento faz com que o fármaco seja liberado apenas no seu sítio de ação, reduzindo assim vários efeitos colaterais e impedindo a metabolização e excreção do produto sem que ele nem ao menos chegue ao local específico do problema (DAUND et al., 2021).

Polímeros Responsivos a Luz (Fotossensíveis)

Esses carreadores são polímeros que respondem a determinados comprimentos de onda específicos. Ao terem incidência de luz sofrem reações variáveis em suas estruturas como quebra de ligações covalentes, fotoisomerização, dissipam energia em forma de calor e posteriormente liberam os fármacos. Consistem na utilização de um aparelho emissor de fótons de luz em um comprimento de onda específico que o polímero seja sensível e esse aparelho é direcionado para um único ponto (por exemplo um tumor) para estimular a liberação nesse local específico (BECERRA et al., 2022).

Utiliza-se comprimentos de ondas que variam entre ultravioleta, luz visível e o infravermelho. É necessário levar em consideração a capacidade de penetração de cada comprimento e a profundidade em que está o ponto de liberação do fármaco. Pois, comprimentos entre a luz visível e o ultravioleta tem baixa penetração na pele, são ideais para a utilização em pontos de liberação superficiais, mas já não são recomendados para sítios mais profundos no corpo (Figura 1) (WEI; CORNEL; DU, 2021).

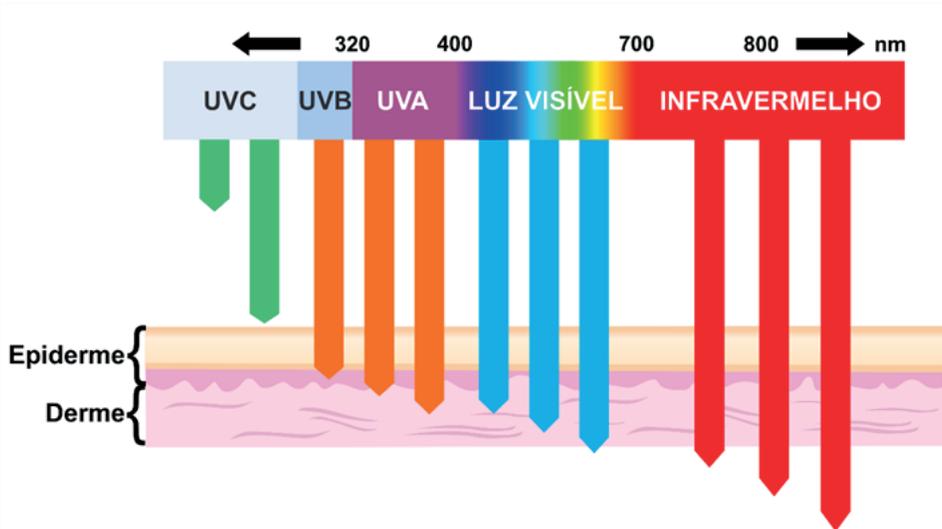


Figura 1: Penetração dos diferentes comprimentos de onda na pele.

Fonte: Autoria própria, (2023)

Em seu estudo Tong *et al.*, desenvolveram um sistema de liberação de drogas, baseado em nanopartículas fotossensíveis, usando espiropirano como cromóforo e luz UV como fonte de irradiação. Isso desencadeou a liberação de drogas sob demanda, bem como uma maior penetração nos tecidos, devido à mudança reversível no volume das partículas. Outro autor abordou a desvantagem, dos sistemas de entrega de drogas responsivos à luz, que requerem excitação UV, demonstrando uma estratégia eficiente. Fazendo o uso de diodo de onda contínua NIR laser mostrou, NaYF₄: TmYb UCNPs, encapsulados em micelas de copolímero em bloco, emitiram fótons na região UV após exposição à luz de 980 nm. Os grupos O-nitrobenzil, resultando na ativação da reação de fotoclivagem, absorveram esses fótons, isso levou à ruptura de micelas de copolímero em bloco e, assim, liberar agentes co-carregados (SABIR *et al.*, 2021).

Polímeros Responsivos a Temperatura

Esses polímeros podem representar produtos que permitam a liberação de fármacos através de estímulos internos e externos. Ambos partem da mesma premissa, que é a diferença de temperatura corporal e a do local específico de ação. Aos que respondem a estímulos não biológicos, existe uma fonte de calor dissipada e direcionada por um equipamento externo. Podendo serem induzidos indiretamente a partir da emissão de fótons de luz, campos magnéticos e também ultrassom (ZHANG *et al.*, 2022).

A utilização de polímeros responsivos a temperatura externa é a que está mais bem difundida na clínica, pois permite um maior controle da liberação do fármaco. Essa

é induzida e não depende de alteração da temperatura basal. Baseia-se na hipertermia, para que seja possível existir um ponto crítico T° utilizado para controlar a liberação da substância. Cada polímero termossensível possui o seu ponto LCST (Temperatura de Solução Crítica Inferior). Temperaturas abaixo do LCST permite que o polímero e o fármaco estejam em uma fase única, estáveis e ligados. A partir do momento que a temperatura ultrapassa esse ponto, o fármaco começa a perder afinidade pelo polímero e começa a ficar disperso no meio, assim, sendo liberado (Figura 2) (ZHANG et al., 2022).

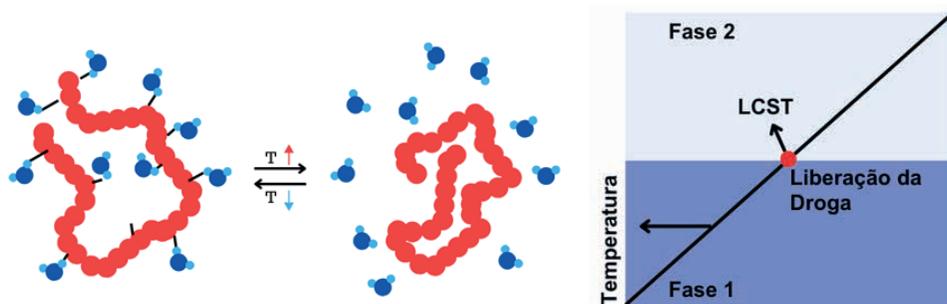


Figura 2: Liberação do fármaco através da hipertermia

Fonte: Autoria própria, (2023)

Até o momento, muitos nanocarreadores termo-responsivos foram sintetizados com sucesso, incluindo lipossomas, nanocompósitos, nanogéis, micelas poliméricas, nanocápsulas e vesículas. Esses nanocarreadores são desenvolvidos com um material que altera suas propriedades físico-químicas, com a variação de temperatura ou incorporando um polímero termicamente instável. Por exemplo, lipossomas incorporados com NH_4HCO_3 , geraram CO_2 a partir de hipertermia local do tumor, resultando em inchaço e colapso do sistema, isso resultou em uma liberação eficiente do fármaco (SABIR et al., 2021).

Polímeros naturais, como, ácido hialurônico, quitosana, alginato e dextrano, etc, também podem ser usados devido à não toxicidade, boa biodegradabilidade e biocompatibilidade. Por exemplo, nanogéis termo-responsivos baseados em polissacarídeos κ -carragenina, foram sintetizados usando azul de metileno como droga modelo. Seus resultados mostraram que um aumento na temperatura de (25°C para 37°C) e 45°C , resultou no inchaço do nanogel seguido pela liberação de azul de metileno (SABIR et al., 2021).

Polímeros Responsivos a Campos Magnéticos

Basicamente, os polímeros responsivos a campos magnéticos liberam a droga quando recebem ondas eletromagnéticas alternadas e conseqüentemente sofrem alteração de temperatura. Logo também são carreadores termossensíveis, ao sofrerem hipertermia magnética se desestabilizam estruturalmente e acabam liberando o fármaco.

Esses materiais podem melhorar a separação magnética, tratamentos de hipertermia magnética, marcação celular, imunoenaios, drogas guiadas por magnetismo e diagnóstico por imagem por ressonância magnética (AFLORI, 2021).

Um exemplo de aplicação de nanomateriais magneto responsivos, é o sistema desenvolvido por ANTMAN-PASSIG et al., eles obtiveram o alinhamento das fibras de colágeno, pela presença de nanopartículas magnéticas (MNP). A solidificação da suspensão de neurônios contendo colágeno, foi observada tanto naturalmente, quanto sob um campo magnético aplicado. O primeiro gel, apresentou uma direção arbitrária das fibras de colágeno e distribuição irregular do MNP. O segundo gel, apresentou fibras de colágeno alinhadas e uma agregação de MNPs, enquanto o desenvolvimento neuronal, após uma semana produziu neurite, demonstrando a capacidade do sistema de regeneração neural 3D, dirigida por um campo magnético (AFLORI, 2021).

Possivelmente, à estimulação magnética incluem nanopartículas dependentes da casca do núcleo, revestidas com polímero de sílica ou magnetolipossomas, as nanopartículas revestidas magneticamente, também podem ser usadas para transportar informações genéticas. Quando mantidos sob um campo magnético oscilante, os nanopartículas magnéticas, podem gerar calor nas proximidades, a estrutura dos nanocarreadores pode ser alterada pelo calor. Nanopartículas magnéticas atrativas, com a capacidade de reagir a um campo magnético, podem ser usadas na entrega de genes e drogas usando direcionamento magnético (AFLORI, 2021).

Polímeros Responsivos a Ultrassom

Os polímeros responsáveis a ultrassom são estruturados em microbolhas com um gás dentro, tem tamanhos variáveis e possuem boa resposta para ondas mecânicas. Apesar do seu mecanismo de ação indefinido, acredita-se que as ondas provocam agitação das microbolhas e alterações de temperatura no sítio de ação a qual foi direcionado, logo provoca um desequilíbrio da membrana celular causando o que é chamado de “sonoporação”, a abertura de poros na membrana e facilitando a permeabilidade celular (WEI; CORNEL; DU, 2021).

Entre os sistemas de liberação, se torna um dos menos invasivos e ofensivos, pode ser utilizado para terapias como terapia tumoral, ruptura da barreira hematoencefálica, combate a doenças infecciosas, administração transdérmica de medicamentos e trombólise aprimorada (Figura 3).



Figura 3: Mecanismo de sonoporação na membrana celular.

Fonte: Autoria própria, (2023)

Um sistema de liberação desenvolvido por FIELD et al., (2022) a partir de microcápsulas bifásicas de hidrogéis com uma fase externa de diacrilato de poli(etilenoglicol) capaz de liberar medicamentos sob demanda através da incidência de ultrassom focalizado. Em outro estudo ZHAO et al., (2022) desenvolveram nanopartículas responsivas a ROS a partir de porfirinas e platina com ROS-ligantes de tiocetal com o fármaco doxorubicina (PTK@peg/Dox). Esse nanocarreador se mostrou sensível a terapia ultrassônica liberando grande quantidade de ROS e calor provocando apoptose das células MCF-7 e liberação controlada da doxorubicina.

APLICAÇÕES DE SISTEMAS DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS COM POLÍMEROS NATURAIS RESPONSIVOS

Os polímeros responsivos podem responder a estímulos físicos, químicos ou biológicos, tornando-os adequados para diversas aplicações, incluindo sistemas de liberação de fármacos. Os nanomateriais à base de polissacarídeos, que são polímeros naturais, são projetados para aplicações em DDS. Esses materiais nanoestruturados podem se apresentar em diferentes formas, como nanopartículas, nanocápsulas, nanoesferas, micelas, lipossomas, entre outros, e têm potenciais aplicações em diferentes contextos de DDS (DUCEAC; COSERI, 2022).

Biodegradáveis

A quitosana tem sido amplamente utilizada em sistemas de liberação de fármacos. Estudos demonstram que este polímero natural pode ser incorporado a hidrogéis a fim de serem utilizados na liberação de biomoléculas com ação antineoplásica, antipirético, analgésico, antidiabética, anti-psicótica e anti-inflamatório (TIAN; LIU, 2023).

KHAN e colaboradores (2021) desenvolveram um curativo de hidrogel de quitosana para liberação controlada de paracetamol que, além de ser biodegradável, apresentou características antibacterianas e responsivas a variações do pH. Dentre os benefícios do

uso deste sistema de liberação, destaca-se a capacidade que o hidrogel de quitosana possui de permitir que a água passe nos espaços porosos da cadeia polimérica, levando a sua expansão, o que pode ser influenciado também pelo pH do meio. A característica de inchar proporciona um microambiente propício para a troca de fluídos e absorção do exsudato da ferida, favorecendo o processo de cicatrização (XIANG; SHEN; HONG, 2020).

Além disso, a atividade antibacteriana observada no sistema de liberação à base de quitosana mencionado anteriormente se deve graças à natureza catiônica deste polímero, que inibe o crescimento bacteriano ao interagir com a carga negativa da parede bacteriana, levando ao desequilíbrio osmótico e lise celular. Somado a isto, o hidrogel possui capacidade de adentrar na célula bacteriana e ligar-se a compartimentos celulares, inibindo sua atividade (KHAN et al., 2021).

Outros polímeros naturais podem ser associados a sistemas de liberação de fármaco, como o ácido hialurônico. ANIRUDHAN, MOHAN E RAJEEV (2022) desenvolveram um sistema de partículas de hidrogel de quitosana e ácido hialurônico para liberação dos quimioterápicos cisplatina e doxorrubicina. Os medicamentos foram encapsulados no hidrogel, os quais foram liberados em respostas ao pH ácido do tumor por difusão seguida de degradação. A entrega dos medicamentos foi eficiente e eficaz, levando a inibição das células cancerígenas (Anirudhan; Mohan; Rajeev, 2022).

Ainda no contexto de terapias antineoplásicas, ZHANG e colaboradores (2021) desenvolveram nanogéis com alginato de sódio e queratina para liberação de doxorrubicina. A queratina desempenhou um papel de reticulador multifuncional ao reticular a matriz de nanogéis ionicamente e covalentemente. Enquanto isso, o alginato formou pontes de hidrogênio com os grupos hidroxila e amino da droga. Desse modo, o sistema formado foi capaz de liberar controladamente o fármaco antineoplásico, respondendo ao microambiente ácido estabelecido pelas células cancerígenas. A liberação decorre principalmente devido ao descruzamento dos nanogéis em decorrência da redução das pontes dissulfeto causadas pela interação dos grupos sulfidril livres da queratina e oxidação do peróxido de hidrogênio (ZHANG et al., 2021).

Ademais, os sistemas de liberação de drogas que incorporam polímeros naturais responsivos podem ser utilizados para tratamento de distúrbios metabólicos como diabetes. DAMIRI E BERRADA (2022) construíram um hidrogel de quitosana reticulado com ácido 4-formilfenilborônico (4-FPBA que é duplamente responsivo, apresentando sensibilidade aos níveis de glicose e insulina, com eficiência de encapsulamento 90,2%. A liberação controlada de insulina depende das concentrações de glicose, onde o aumento da concentração deste açúcar aumenta as chances de formação dinâmica de éster entre a glicose e a quitosana reticulada, promovendo a liberação do fármaco.

Não Biodegradáveis

No que diz respeito às perspectivas terapêuticas com o uso de polímeros naturais não biodegradáveis que sejam responsivos, tem-se a Lignina. Trata-se de um polímero vegetal muito abundante na natureza, possuindo características estruturais polifenólicas que conferem uma atividade antioxidante por meio da eliminação de radicais livres (ALI; MHANNA, 2022).

DINARI e colaboradores (2021) construíram nanogéis à base de lignina de resposta dupla através da polimerização radical de transferência de átomo como carreador da curcumina que é responsivo a alterações de temperatura. O objetivo do referido sistema de liberação foi o tratamento de câncer. O sistema apresentou alta eficiência de carregamento da droga devido alguns fatores relacionados ao polímero, tais quais a natureza hidrofóbica da lignina e da curcumina, assim como a natureza hiper-ramificada da lignina (DINARI et al., 2021).

SISTEMAS DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS COM POLÍMEROS SINTÉTICOS RESPONSIVOS

Polímeros sintéticos biodegradáveis são comumente utilizados em sistemas de liberação de fármacos. Por exemplo, XU e colaboradores (2020) desenvolveram nanopartículas auto-organizadas à base de poli(ácido láctico-co -glicólico) para termoquimioterapia sinérgica do tumor droga a partir da droga curcumina. Neste estudo, os pesquisadores identificaram que o aumento da temperatura (> 39°C) ocasionou mudança estrutural da micro-rigidez do núcleo do polímero, resultando em perda do seu equilíbrio anfifílico e quebra da ligação de hidrogênio polímero-água no controle da contração macromolecular. Desse modo, foi observado que a alta temperatura melhorou a citotoxicidade e a absorção intracelular de curcumina nas células tumorais (XU et al., 2020).

Outro exemplo de um polímero sintético biodegradável é o Poli (ϵ -caprolactona) (PCL). No estudo de LIU e colaboradores (2022) foi construído um scaffold polimérico de PCL com o objetivo de carregar diclofenaco de sódio responsivas à temperatura. O scaffold apresentou estruturas porosas conectadas, que aumentaram proporcionalmente ao tempo de recozimento ("annealing time"). Isso possibilitou a liberação termo-responsiva do diclofenaco em uma temperatura >40 °C, enquanto que em temperaturas mais baixas a liberação do medicamento foi reduzida (LIU et al., 2022).

CONCLUSÃO

Os polímeros responsivos têm desempenhado um papel crucial no desenvolvimento de sistemas avançados de liberação de fármacos, oferecendo respostas específicas a estímulos físicos, químicos e biológicos. A revisão da literatura destacou diferentes tipos de polímeros, cada um projetado para atender a requisitos específicos de liberação em ambientes particulares do corpo. Os polímeros sensíveis ao pH, como o poli(ácido metacrílico) e a quitosana, permitem uma liberação controlada de medicamentos em resposta às variações de pH em regiões corporais específicas, enquanto os termossensíveis, como o PNIPAAm e o PEG, oferecem controle preciso da liberação com base na temperatura. Além disso, os polímeros responsivos à oxirredução e enzimas demonstraram eficácia em aplicações específicas, como terapias anticâncer.

Os sistemas de liberação de fármacos baseados em polímeros naturais, como a quitosana e o ácido hialurônico, mostraram-se biodegradáveis e eficazes em contextos como tratamento de câncer e distúrbios metabólicos. Por outro lado, polímeros não biodegradáveis, como a lignina, apresentam perspectivas promissoras, oferecendo atividade antioxidante e estruturas que facilitam a eficácia terapêutica. Já os polímeros sintéticos, como o poli(ácido láctico-co-glicólico) e o poli(ϵ -caprolactona), destacaram-se pela termossensibilidade e biodegradabilidade, demonstrando potencial para terapias termoquimioterápicas sinérgicas e liberação termo-responsiva de medicamentos.

Essas inovações têm o potencial de revolucionar a terapia medicamentosa, proporcionando tratamentos mais precisos, com menor toxicidade e maior eficácia, além de desenvolver sistemas de liberação de medicamentos mais eficientes e adaptados às necessidades específicas de cada paciente.

REFERÊNCIAS

AFLORI, M. Smart Nanomaterials for Biomedical Applications—A Review. **Nanomaterials**, v.11, p.396, 2021.

ALI, Dana A.; MEHANNA, Mohammed M. Role of lignin-based nanoparticles in anticancer drug delivery and bioimaging: an up-to-date review. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 221, p. 934-953, 2022.

AMIN, Mohamadreza; LAMMERS, Twan; TEN HAGEN, Timo LM. Temperature-sensitive polymers to promote heat-triggered drug release from liposomes: Towards bypassing EPR. **Advanced Drug Delivery Reviews**, p. 114503, 2022.

ANIRUDHAN, T. S.; MOHAN, Maneesh; RAJEEV, M. R. Modified chitosan-hyaluronic acid based hydrogel for the pH-responsive Co-delivery of cisplatin and doxorubicin. **International journal of biological macromolecules**, v. 201, p. 378-388, 2022.

BHATTACHARYA, Sankha; PRAJAPATI, Bhupendra G.; SINGH, Sudarshan. A Critical Review on the Dissemination of pH and Stimuli-responsive Polymeric Nanoparticulate Systems to Improve Drug Delivery in Cancer Therapy. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, p. 103961, 2023.

CHEN, Y. *et al.* **Synthesis of temperature/PH dual-stimuli-response multicompartamental microcapsules via pickering emulsion for preprogrammable payload release.** *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 12, 4821–4832. 2020.

DAMIRI, Fouad; BACHRA, Yahya; BERRADA, Mohammed. Synthesis and characterization of 4-formylphenylboronic acid cross-linked chitosan hydrogel with dual action: Glucose-sensitivity and controlled insulin release. **Chinese Journal of Analytical Chemistry**, v. 50, n. 7, p. 100092, 2022.

DAS, Sabya Sachi *et al.* Stimuli-responsive polymeric nanocarriers for drug delivery, imaging, and theragnosis. **Polymers**, v. 12, n. 6, p. 1397, 2020.

DINARI, Ali; ABDOLLAHI, Mahdi; SADEGHIZADEH, Majid. Design and fabrication of dual responsive lignin-based nanogel via “grafting from” atom transfer radical polymerization for curcumin loading and release. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 1962, 2021.

DUCEAC, Ioana A.; COSERI, Sergiu. Biopolymers and their derivatives: Key components of advanced biomedical technologies. **Biotechnology Advances**, p. 108056, 2022.

FIELD, R.; JAKUS, M.; CHEN, X.; HUMANA, K.; ZHAO, X.; CHITNIS, P. V.; SIA, S. K. Ultrasound-responsive two-phase aqueous microcapsules for on-demand drug delivery. **Angewandte Chemie International Edition**, [S. l.], v. 61, n. 20, p. 1-11, 9 maio 2022.

GHEYSOORI, Parvaneh *et al.* Thermo-responsive nanocomposite hydrogels based on Gelatin/poly (N-isopropylacrylamide)(PNIPAM) for controlled drug delivery. **European Polymer Journal**, p. 111846, 2023.

KANG, E. T.; NEOH, K. G.; TAN, K. L. Polyaniline: a polymer with many interesting intrinsic redox states. **Progress in polymer science**, v. 23, n. 2, p. 277-324, 1998.

KARATI, Dipanjan. A concise review on bio-responsive polymers in targeted drug delivery system. **Polymer Bulletin**, p. 1-23, 2022.

KHAN, Muhammad Umar Aslam *et al.* Development of antibacterial, degradable and pH-responsive chitosan/guar gum/polyvinyl alcohol blended hydrogels for wound dressing. **Molecules**, v. 26, n. 19, p. 5937, 2021.

KIM, Yujun *et al.* Glycosidase-targeting small molecules for biological and therapeutic applications. **Chemical Society Reviews**, 2023.

LI, Chuanfeng; DENG, Zhengyu; GILLIES, Elizabeth R. Designing polymers with stimuli-responsive degradation for biomedical applications. **Current Opinion in Biomedical Engineering**, p. 100437, 2022.

LI, Xiwen *et al.* Ultrasensitive electrochemical detection of phospholipase C via dual signal amplification based on MVL ATRP and silver nanoparticles. **Microchemical Journal**, v. 191, p. 108847, 2023.

LIU, Guiting *et al.* Thermo-responsive release of diclofenac sodium from poly (ϵ -caprolactone)/glyceryl trilaurate co-continuous composite prepared by heat treatment. **Polymer**, v. 251, p. 124836, 2022.

LÓPEZ RUIZ, A.; RAMIREZ, A.; MCENNIS, K. Single and Multiple Stimuli-Responsive Polymer Particles for Controlled Drug Delivery. **Pharmaceutics** 2022, 14, 421.

LYU, H.; ZHOU, J.; DING, S.; DU, D.; WANG, J.; LIU, Y.; LIN, Y. Recent advances in single-atom nanozymes for colorimetric biosensing. **TrAC Trends in Analytical Chemistry**, Volume 168, 117280, 2023.

MARTIN, Harlei et al. Glycosidase activated prodrugs for targeted cancer therapy. **Chemical Society Reviews**, v. 51, n. 23, p. 9694-9716, 2022.

MAZARI, Shaukat Ali et al. Nanomaterials: Applications, waste-handling, environmental toxicities, and future challenges—A review. **Journal of Environmental Chemical Engineering**, v. 9, n. 2, p. 105028, 2021.

MEHBOOB, Sheeraz et al. Perfect capacity retention of all-vanadium redox flow battery using Nafion/polyaniline composite membranes. **Journal of Industrial and Engineering Chemistry**, v. 121, p. 348-357, 2023.

NISHCHAYA, Kumar; RAI, Vineet Kumar; BANSODE, Himanshu. Methacrylic acid as a potential monomer for molecular imprinting: A review of recent advances. **Results in Materials**, p. 100379, 2023.

PARVARESH, Alireza et al. Redox-and pH-responsive alginate-based magnetic hydrogel: “Smart” drug delivery and protein corona studies. **Journal of Molecular Liquids**, p. 121990, 2023.

PHAM, Son H.; CHOI, Yonghyun; CHOI, Jonghoon. Stimuli-responsive nanomaterials for application in antitumor therapy and drug delivery. **Pharmaceutics**, v. 12, n. 7, p. 630, 2020.

SABIR, F. et al. **DNA Based and Stimuli-Responsive Smart Nanocarrier for Diagnosis and Treatment of Cancer: Applications and Challenges**. *Cancers*, 13, 3396, 2021.

SINGH, Gurjaspreet et al. Organosilane as potent HIV-1 protease inhibitors and its hybrid silica nanoparticles as a “turn-off” fluorescent sensor for silver ion recognition. **Inorganica Chimica Acta**, v. 545, p. 121263, 2023.

SINGH, Manisha et al. Nanotechnology-Based Approaches to Relieve Tumour Microenvironment Hypoxia via Enhanced Oxygen Delivery. In: **Smart Nanomaterials Targeting Pathological Hypoxia**. Singapore: Springer Nature Singapore, 2023. p. 35-58.

SINGH, Veer; YADAV, Priyanka; MISHRA, Vishal. Recent advances on classification, properties, synthesis, and characterization of nanomaterials. **Green synthesis of nanomaterials for bioenergy applications**, p. 83-97, 2020.

SUN, Shouye et al. Drug delivery systems based on polyethylene glycol hydrogels for enhanced bone regeneration. **Frontiers in bioengineering and biotechnology**, v. 11, p. 96, 2023.

TIAN, Bingren; LIU, Jiayue. Smart stimuli-responsive chitosan hydrogel for drug delivery: A review. **International Journal of Biological Macromolecules**, p. 123902, 2023.

WEI, P.; CORNEL, E. J.; DU, J. **Sistemas de administração de medicamentos à base de polímeros responsivos a ultrassom**. *Springer Nature*, [S. l.], v. 11, n. 4, p. 1323-1339, 24 mar. 2021.

XIANG, Jinxi; SHEN, Lan; HONG, Yanlong. Status and future scope of hydrogels in wound healing: Synthesis, materials and evaluation. **European Polymer Journal**, v. 130, p. 109609, 2020.

XU, Tingting *et al.* Self-organized thermo-responsive poly (lactic-co-glycolic acid)-graft-pullulan nanoparticles for synergistic thermo-chemotherapy of tumor. **Carbohydrate polymers**, v. 237, p. 116104, 2020.

ZHANG, H.; PAN, J.; WANG, T.; LAI, Y.; LIU, X.; CHEN, F.; XU, L.; QU, X.; HU, X.; YU, H. **Sequentially Activatable Polypeptide Nanoparticles for Combinatory Photodynamic Chemotherapy of Breast Cancer**. **ACS Applied Materials & Interfaces**, [S. l.], v. 14, n. 35, p. 39787–39798, 24 ago. 2022.

ZHANG, Hui-Fang *et al.* pH and reduction dual-responsive feather keratin-sodium alginate nanogels with high drug loading capacity for tumor-targeting DOX delivery. **Polymer Testing**, v. 103, p. 107375, 2021.

ZHAO, Jianming *et al.* ROS-Activated nanoscale coordination polymers for enhanced ultrasound-mediated therapy for the treatment of cancer. **Acta Biomaterialia**, v. 143, p. 372-380, 2022.