

CAPÍTULO 8

NANOTECNOLOGIA APLICADA
PARA REDUZIR A TOXICIDADE
DE FÁRMACOS:
ABORDAGENS E INOVAÇÕES

Lívia Angelina dos Santos¹
Maria Aline Barros Fidelis de Moura²

¹Discente - Farmácia em Universidade Federal de Alagoas

²Docente – Departamento de Toxicologia da Universidade Federal de Alagoas

Palavras-chave: Nanotecnologia; Toxicidade; Medicamentos.

INTRODUÇÃO

Durante muito tempo, as pesquisas e o desenvolvimento de novos medicamentos apresentaram um avanço significativo na ciência devido à necessidade de tratamentos eficazes e seguros. Nesse contexto, a Universidade Científica de Tóquio, em 1974, definiu o termo nanotecnologia sendo uma ciência inovadora capaz de transportar medicamentos através de nanocarregadores de forma segura e eficaz até o local de ação (SBALQUEIRO *et al.*, 2020). Dessa forma, com o surgimento dessa tecnologia possibilitou possíveis soluções para o tratamento de diversas doenças, como também, ofereceu soluções aos fármacos que apresentavam baixa solubilidade o que consequentemente, teria uma baixa biodisponibilidade e a toxicidade de muitos medicamentos.

Atualmente, foi estudado alguns exemplos de sistemas especializados da nanotecnologia, como as micelas, os lipossomos, nanopartículas, nanopartículas poliméricas, por exemplo, que são estruturas capazes de proteger o fármaco que precisam necessariamente ser liberado em locais específicos, em diversas doenças mais graves como o câncer. Além disso, como indústria farmacêutica, a nanotecnologia têm sido bastante explorada como nas doenças neurodegenerativas, contra vacinas entre outras finalidades. A nanotecnologia farmacêutica é uma ciência multidisciplinar que desenvolve inovações tecnológicas em escala nanométrica. Dessa forma, essas nanopartículas que medem um milionésimo de metro são estruturas capazes de proteger o medicamento que vai ser levado até o seu local de ação, diminuindo o envolvimento desse fármaco com outros órgãos e, assim, evitando os efeitos adversos associados à sua toxicidade no organismo. Esse trabalho vem proporcionando maior estabilidade, bene-

fícios, segurança e eficácia na entrega e liberação controlada do medicamento no organismo, reduzindo a toxicidade (OLIVEIRA *et al.*, 2020).

Portanto, esse sistema de entrega de medicamentos relacionado a nanotecnologia, também possibilita uma maior estabilidade química e melhora a solubilidade de fármacos com baixa dissolução, que são agentes de suma importância relacionado a um aumento da biodisponibilidade e eficácia do tratamento. Sendo assim, essas características são essenciais para a otimização de terapias eficazes. Essa tecnologia é de grande importância na indústria farmacêutica pois, está relacionada com os desafios da biodisponibilidade, estabilidade e toxicidade de medicamentos. Sendo assim, essa inovação visa diminuir as altas concentrações de fármacos que são necessárias para atingir as células-alvo, que por sequência causam os efeitos adversos graves e intoxicação. Assim, através do encapsulamento dessas substâncias nos nanocarregadores, é possível transportá-la pelo organismo de forma segura e controlada, evitando causar altas concentrações de picos desse medicamento no organismo, levando ao seu efeito de toxicidade. Essas nanoestruturas, permitem a liberação controlada, também nas membranas de baixa solubilidade, proporcionando segurança no uso de medicamentos (NAJAH-MISSAOUI *et al.*, 2020).

Esta pesquisa teve como objetivo analisar a influência da nanotecnologia tanto na indústria farmacêutica quanto em outros setores. Além disso, destaca a importância dessa tecnologia na melhoria da eficácia dos fármacos e seu mecanismo de ação. Como também, busca compreender como os nanocarregadores contribuem na estabilidade dos medicamentos, sua absorção pelo organismo, na redução da toxicidade e na diminuição dos efeitos colaterais, disponibili-

zando uma abordagem mais segura e eficaz para o tratamento de diversas condições.

MÉTODO

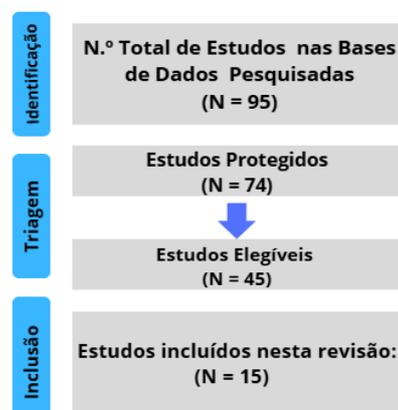
O atual trabalho é uma revisão da literatura sobre a nanotecnologia aplicada a fármacos, a qual analisa como reduzir os efeitos da toxicidade no organismo. Conforme Dorsa, 2020, a revisão de literatura é essencial para estruturar o desenvolvimento textual, permitindo juntar informações de diferentes artigos científicos, analisar a produção bibliográfica e elaborar um texto fundamentado em evidências acadêmicas. O trabalho foi conduzido com base nos critérios PRISMA, como ilustrado na **Figura 8.1**, utilizando métodos de inclusão e exclusão para a seleção de estudos. As informações foram utilizadas a partir de sites como PubMed, SciELO, Google acadêmico. Os descritores que foram utilizados foram: “Nanotecnologia”, “Toxicidade” e “Medicamentos”. Durante o trabalho, foram identificados 16 artigos que foram aplicados o método de inclusão e exclusão.

Com base nos critérios de inclusão, foram selecionados a partir do ano de 2013 a 2024, seguindo os idiomas português e inglês. Os critérios de exclusão foram: Artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção foram selecionados 95 artigos para estudo, no qual apenas 15 deles foram submetidos para uma leitura minuciosa, como representado na **Figura 8.1**. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, e categorizados em diferentes temas que abordam: A aplicação da nanotecnologia na indústria farmacêutica; A toxicidade dos fármacos; Medicamentos.

Figura 8.1 Fluxograma de seleção de estudos

Identificação de Estudos a partir de bases de dados e registros



RESULTADOS E DISCUSSÃO

A nanotecnologia se apresentou de forma efetiva em resultados positivos na indústria farmacêutica, apresentando grande capacidade de desenvolver nanocarregadores que são nanopartículas com tamanho semelhante a um átomo, devido à sua capacidade de utilizar nanopartículas para transportar e monitorar medicamentos de maneira segura até o local de ação, minimizando possíveis danos ao organismo. Essas nanopartículas, apoiadas por diversos estudos, demonstraram eficácia em encapsular os fármacos, permitindo que sejam conduzidos pela corrente sanguínea até o tecido-alvo com as dosagens apropriadas. Dessa forma, reduzem-se as altas concentrações de medicamentos geralmente necessárias para alcançar o efeito terapêutico, contribuindo para uma maior segurança e eficácia no tratamento (BRYS *et al.*, 2015).

Dessa forma, essa tecnologia desenvolvida apresenta diversas abordagens para tratar uma diversidade de doenças, tornando os tratamentos mais eficazes. Essa ciência busca minimizar a toxicidade causada pelos medicamentos e melhora sua biodisponibilidade. Com isso, os nanocarregadores desempenham um papel crucial nesse processo, transportando os fármacos de

baixa solubilidade em direção ao seu local de ação, evitando complicações durante essa transferência (CANSINO *et al.*, 2014).

Solubilidade dos fármacos

A solubilidade dos fármacos é um ponto bastante importante na química quando se refere a produção de formas farmacêuticas atuando exatamente na absorção. Quando um fármaco apresenta baixa solubilidade em água, isso pode afetar diretamente a sua biodisponibilidade. Assim, essa limitação que essas drogas apresentam, podem impactar a eficácia dos fármacos em diversos fatores como absorção, distribuição, metabolização e a sua excreção (ADME).

Durante a administração desses medicamentos, elas percorrem todo o organismo até atingir o trato gastrointestinal e ser absorvido na corrente sanguínea, sendo possível alcançar os tecidos-alvo, com a utilização de transportadores específicos para cumprir seu efeito terapêutico. Na metabolização é utilizado um grupo de enzimas que atua convertendo os fármacos em xenobióticos que posteriormente vão ser excretados pela urina (MARTINS *et al.*, 2013).

Além disso, para que um medicamento comece a exercer o seu efeito terapêutico, é necessário que ele possua propriedades físico-química adequadas relacionada a estrutura molecular do medicamento, solubilidade, capacidade de formar ligações químicas, como as ligações de hidrogênio, assim como também questões relacionadas a polaridade. Assim, essas características de um fármaco estão diretamente envolvidas na sua biodisponibilidade, ou seja, na quantidade referente que consegue atingir o local de ação no organismo. Do mesmo modo, para a formulação de novos medicamentos na indústria farmacêutica, a solubili-

dade desses fármacos é de grande importância pois, vai está diretamente ligada a capacidade que a droga tem quanto a sua absorção, distribuição, metabolização e sua excreção de maneira efetiva, conseqüentemente isso gera grandes desafios nas indústrias devido a esses obstáculos apresentados. Portanto, o desenvolvimento da nanotecnologia veio como uma maneira de superar essas limitações apresentadas pelos fármacos, encapsulando-o e direcionando de forma controlada no organismo (LIU *et al.*, 2020).

Toxicidade relacionada aos fármacos

O medicamento trata-se de uma droga que tem como intuito auxiliar na prevenção e cura de problemas relacionados a saúde. Porém, além de apresentar benefícios, podem também ocasionar intoxicações medicamentosas, sendo um problema nacional de saúde pública, conforme descrito por Ramalho *et al.* (2023). Apesar dos fármacos serem aprovados pela indústria farmacêutica, é de extrema importância a avaliação do potencial de sua toxicidade, que está relacionado com a questão de concentração e dose, bem como, a eficácia do medicamento frente a doença, pois, é evidente que a sua utilização não isenta os riscos, como também, os efeitos colaterais que podem prejudicar o uso clínico (FILHO *et al.*, 2024).

Na descoberta e síntese de um medicamento, a toxicidade é um fator crucial a ser analisado, pois, apresenta-se como o principal obstáculo no desenvolvimento de novos fármacos. Isso porque, é necessário saber a investigação completa da substância química, de modo a sustentar o seu uso, evitando de forma significativa riscos à saúde, mediante sua utilização (SILVA *et al.*, 2021).

Diversos estudos comprovam de maneira científica, que existe uma alta significância de

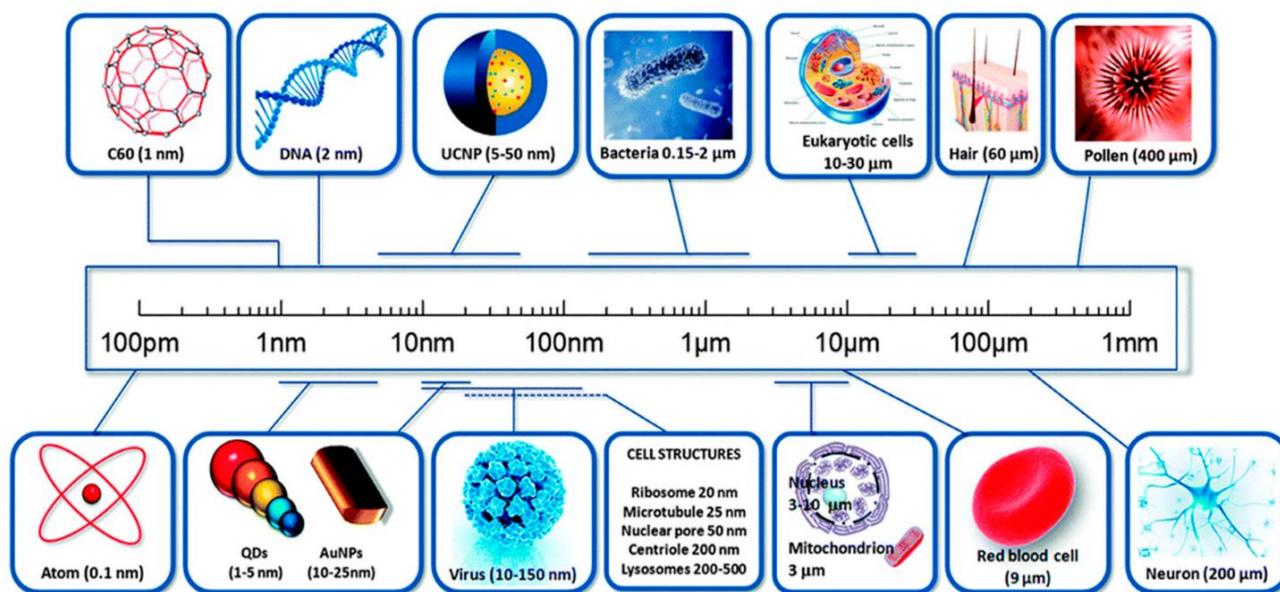
efeitos tóxicos e adversos causados por medicamentos, como é o caso de anti-inflamatórios não esteroidais, por exemplo, tais substâncias provocam alterações por todo o organismo, além dos efeitos benéficos, acarretam problemas a níveis hepático, renal, gastrointestinal (SOUZA, 2021). Dessa forma, compreende-se que é inevitável a relevância de implementar nanocarregadores para reduzir a toxicidade de fármacos, pois, esses dispositivos agem de forma a auxiliar ao medicamento, permitindo ação no seu alvo de maneira mais seletiva e precisa, corroborando para a redução da toxicidade no organismo.

Sistemas especializados da nanotecnologia

A nanotecnologia apresentou um grande desenvolvimento na indústria farmacêutica e em outras áreas, devido a sua capacidade de transportar fármacos para o seu alvo, como descrito por Singer *et al.* (2018). Essa tecnologia desenvolveu estruturas pequenas capazes de proteger o fármaco durante todo percurso dentro do organismo. Com isso, essas nanopartículas apresentam um milionésimo de metro (10^{-9} m), conforme relatado por Bayda *et al.* (2019).

Na **Figura 8.2**, observa-se a comparação de tamanhos entre matérias e estruturas biológicas em escala nanométrica, sendo possível observar

Figura 8.2 Comparação de tamanhos de nanomaterial



Fonte: Bayda *et al.*, 2019.

que átomos, moléculas e nanopartículas quando comparadas a células e tecidos biológicos, são extremamente pequenos. Dentre as principais estruturas selecionadas no estudo, estão as nanopartículas poliméricas, nanopartículas metálicas, lipossomas entre outras.

Nanopartículas metálicas

As nanopartículas metálicas desempenham um papel fundamental na evolução de aborda-

gens terapêuticas e diagnóstico. Assim, são sistemas avançados da nanotecnologia que possuem características direcionadas ao alvo molecular, especialmente nas áreas da medicina e farmácia. Elas oferecem benefícios significativos tanto no diagnóstico quanto no tratamento de doenças. Dentre as mais utilizadas estão as nanopartículas de ouro e prata que se destacaram por apresentarem propriedades únicas e especiais. Por exemplo, essas partículas podem

atuar como marcadores que são capazes de se ligar a anticorpos. Com isso, podem alterar sua cor gerando alterações visíveis, que possibilitam a identificação de doenças presentes em determinado local e na identificação de agentes patológicos.

Portanto, o uso dessas nanopartículas é indispensável em técnicas de diagnósticos, como nos ensaios, possibilitando a capacidade de sinalizar a presença de um alvo específico que vai contribuir para um diagnóstico mais rápido e preciso (BRITO *et al.*, 2021).

Nanopartículas poliméricas

As nanopartículas poliméricas são compostos, que vão ser utilizados também na nanotecnologia, como um sistema de liberação de fármacos, direcionando-as ao seu local específico. O objetivo da utilização dessas nanopartículas, é a diminuição dos efeitos colaterais dos medicamentos, ou seja, as nanopartículas poliméricas, transportam o fármaco diretamente para o seu sítio de ação sem que haja a distribuição dele no organismo, evitando causar danos em outros órgãos.

As nanopartículas poliméricas, possuem a capacidade de alterar sua superfície, permitindo que sejam classificadas em dois tipos principais: Nanocápsulas e nanoesferas, dependendo de como suas estruturas são formadas. As nanocápsulas funcionam como pequenos reservatórios, com um núcleo líquido, geralmente oleoso, envolto por uma camada que isola o conteúdo do meio externo, sendo ideais para medicamentos hidrofóbicos (que não se misturam com água). Já as nanoesferas são sistemas sólidos e homogêneos, onde o medicamento está distribuído uniformemente em toda a estrutura, garantindo uma liberação mais controlada e lenta. Dessa forma, a escolha de qual estrutura utilizar, está relacionada com as propriedades fí-

sico-química do fármaco que será encapsulado (BEZERRA *et al.*, 2022).

Após a liberação desse medicamento no seu sítio de ação, ocorre a dissolução e desintegração do polímero da nanopartícula. Por isso, as propriedades do polímero e da substância utilizadas são de grande importância, especialmente quanto a sua biodisponibilidade e biocompatibilidade. Por fim, essas nanopartículas poliméricas, são bastante utilizados no tratamento de doenças crônicas, câncer e outras doenças graves (WANG *et al.*, 2024).

Lipossomas

Os lipossomas também são muito utilizados devido às suas características únicas, como baixa toxicidade no organismo, sua biocompatibilidade após ingerido, liberação prolongada do fármaco, o que é possível diminuir o uso de doses frequentes e maior seletividade para os tecidos-alvo. Além disso, eles conseguem encapsular medicamentos com características hidrofílicas, hidrofóbicas e anfifílicas, o que representa um grande avanço na indústria farmacêutica, quanto aos desafios apresentados para o encapsulamento de medicamentos de baixa solubilidade. Então, essa tecnologia se apresentou útil para superar as dificuldades associadas ao uso de fármacos com baixa solubilidade, ajudando-os a atravessar as membranas celulares de forma mais eficiente e eficaz (BEZERRA *et al.*, 2022).

Dendrímeros

Os dendrímeros são nanopartículas esféricas que também têm grande destaque na área farmacêutica devido a suas características especiais. Uma de suas principais vantagens é a superfície altamente funcional, que pode ser modificada para ajustar a solubilidade e as interações com outros compostos. Essas carac-

terísticas permitem que os dendrímeros sejam usados para encapsular medicamentos, melhorando a sua solubilidade em água e aumentando sua biodisponibilidade, ou seja, a quantidade do medicamento que chega ao local de ação no organismo.

A estrutura dos dendrímeros é organizada em três regiões, e todas elas desempenham uma atividade no armazenamento e transporte de fármacos. O espaço vazio dentro da partícula pode acomodar moléculas do medicamento, enquanto os pontos de ramificação ajudam a criar uma estrutura tridimensional estável e funcional. Já os grupos na superfície externa podem ser modificados para facilitar a interação com células-alvo ou para melhorar a estabilidade da nanopartícula no organismo (BEZERRA *et al.*, 2022).

Assim como outras tecnologias de nanopartículas, como os lipossomas e nanopartículas poliméricas, os dendrímeros são extremamente importantes para a pesquisa e desenvolvimento de novos tratamentos. Sua capacidade de encapsular e entregar medicamentos de forma eficiente tem o potencial de revolucionar o tratamento de doenças, especialmente aquelas que exigem alta precisão, como o câncer e algumas condições neurológicas. Além disso, sua estrutura personalizável continua a ser amplamente estudada para aplicações inovadoras na medicina e biotecnologia (YANEZ & RODRIGUES, 2020)

CONCLUSÃO

Portanto, as pesquisas realizadas permitiram compreender a ampla aplicação e as vantagens que a nanotecnologia oferece. Embora este campo esteja em constante desenvolvimento, tanto na indústria farmacêutica quanto em outros setores, ele tem se mostrado extremamente

eficaz na entrega de medicamentos. Essa eficácia é alcançada por meio de nanocarregadores, estruturas capazes de transportar o fármaco diretamente ao seu local de ação, minimizando danos a tecidos saudáveis. Sendo assim, esse trabalho é possível graças ao desenvolvimento de materiais manipulados em escala nanométrica, que apresentam características específicas para proteger o medicamento. Dessa forma, a nanotecnologia atua como um veículo inovador para solucionar desafios relacionados à biodisponibilidade do fármaco no organismo, à sua estabilidade e, especialmente, à sua toxicidade.

Com o uso de nanocarregadores como nanopartículas poliméricas, nanopartículas metálicas, lipossomas e dendrímeros, torna-se eficiente o encapsulamento das substâncias, evitando sua degradação antes de atingir o local-alvo. Além disso, essa tecnologia oferece sistemas de entrega controlada, permitindo que os medicamentos atuem por um período prolongado no organismo, reduzindo a necessidade de administrações frequentes.

Por fim, a nanotecnologia também contribui para a melhoria do perfil farmacocinético dos medicamentos, otimizando sua absorção, distribuição, metabolização e excreção. Com isso, reduz-se significativamente o risco de efeitos colaterais, tornando os tratamentos mais eficazes e seguros. No entanto, visando os benefícios que a nanotecnologia apresentou para a indústria farmacêutica, ela também apresenta desafios quanto a questões de custos para manter a sua produção, como uma necessidade maior de investimento na área para possibilitar uma maior pesquisa nos estudos, garantindo sua eficácia e segurança. Assim, essa ciência vem abrindo caminhos para terapias mais precisas e acessíveis.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BAYDA, S. *et al.* The history of nanoscience and nanotechnology: From chemical-physical applications to nanomedicine. *Molecules*, v. 25, n. 1, 2019. doi: 10.3390/moléculas25010112.
- BEZERRA, T.P.W. *et al.* A nanotecnologia aplicada ao desenvolvimento de fármacos: Revisão integrativa da literatura. *Research, Society and Development*, v. 11, n. 14, p. e99111436115, 2022. doi:10.33448/rsd-v11i14.36115.
- CANCINO, J. *et al.* Nanotecnologia em medicina: Aspectos fundamentais e principais preocupações. *Química Nova*, v. 37, n. 3, p. 521–526, 2014. doi: <https://doi.org/10.5935/0100-4042.20140086>.
- DE BRITO, E. *et al.* Quantificação de nanopartículas de prata em um produto farmacêutico por espectrofotometria e potenciometria: Uma proposta para aulas práticas de química analítica. *Química Nova*, 2020. doi: <https://doi.org/10.21577/0100-4042.20170622>.
- LIU, X. *et al.* Improving solubility of poorly water-soluble drugs by protein-based strategy: A review. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 634, p. 122704, 2023. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2023.122704>.
- MARTINS, C.R. *et al.* Solubilidade das substâncias orgânicas. *Química Nova*, v. 36, n. 8, p. 1248–1255, 2013. doi: <https://doi.org/10.1590/S0100-40422013000800026>.
- MAZAYEN, Z.M. *et al.* Pharmaceutical nanotechnology: From the bench to the market. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 8, n. 1, 2022.
- NAJAH-MISSAOUI, W. *et al.* Safe nanoparticles: Are we there yet? *International Journal of Molecular Sciences*, v. 22, n. 1, 2020. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22010385>.
- OLIVEIRA, R.F. *et al.* A nanotecnologia na saúde: A nanotecnologia e os nanomateriais são elementos centrais para a inovação e solução de problemas na área da saúde. *Ciência e Cultura*, v. 74, n. 4, 2022. doi: <http://dx.doi.org/10.5935/2317-6660.20220060>.
- RAMALHO, R.L. *et al.* Perfil de intoxicações medicamentosas no Brasil: Uma revisão integrativa. *Revista de Ciências da Saúde Nova Esperança*, v. 21, n. 3, p. 362–371, 2023.
- SANDOVAL-YAÑEZ, C. & CASTRO RODRIGUEZ, C. Dendrimers: Amazing platforms for bioactive molecule delivery systems. *Materials*, v. 13, n. 3, p. 570, 2020.
- SBALQUEIRO, G. *et al.* Uso da nanotecnologia para o desenvolvimento de fármacos. *Revista Saúde e Desenvolvimento*, v. 12, n. 10, p. 242–252, 2018.
- SINGER, A. *et al.* Nanobiotechnology medical applications: Overcoming challenges through innovation. *The EuroBiotech Journal*, v. 2, n. 3, 2018. doi: 10.2478/ebtj-2018-0019.
- SOUZA, F.S.de *et al.* Intoxicação por medicamentos anti-inflamatórios não esteróides: Riscos do uso. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 4, n. 4, p. 14873–14891, 2021.
- WANG, Y. *et al.* Metal nanoparticle hybrid hydrogels: The state-of-the-art of combining hard and soft materials to promote wound healing. *Theranostics*, v. 14, n. 4, p. 1534–1560, 2024.