

AVANÇOS DA NANOMEDICINA: A NOVA FRONTEIRA DA MEDICINA – ARTIGO DE ATUALIZAÇÃO

Fabício de Melo Garcia⁴⁵

RESUMO

Os sistemas de liberação de medicamentos são extremamente versáteis, uma vez que as suas propriedades físico-químicas podem ser alteradas de acordo com as necessidades farmacêuticas e farmacológicas. Isso permite o endereçamento específico e a liberação contínua e progressiva do fármaco encapsulado. Essa característica leva a uma maior eficácia terapêutica, se compararmos os nanocarreadores com outros sistemas farmacoterápicos. O fármaco encapsulado é menos tóxico e apresenta menos interação medicamentosa. Além disso, os nanocarreadores aumentam o tempo de circulação do fármaco no sangue, prevenindo e diminuindo o processo inflamatório local. Hoje em dia, os nanocarreadores ocupam uma posição de destaque no tratamento do câncer. Eles são largamente utilizados como carreadores de agentes antimicrobianos e imunobiológicos. O objetivo desse artigo é apresentar uma revisão da literatura sobre o desenvolvimento de nanopartículas, bem como sistemas de liberação de medicamentos no combate às neoplasias. Os resultados dessa pesquisa sugerem que os lipossomas são um sistema de transporte ideal para carrear fármacos aos locais afetados. Estudos recentes buscam a obtenção de nanopartículas com elevado grau de sensibilidade e especificidade aos tecidos alvo e disponibilidade prolongada na circulação sanguínea.

Palavras-chave: Sistemas de liberação de medicamentos. Neoplasias. Nanopartículas.

⁴⁵ Mestre em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos pela Universidade Federal da Paraíba. Doutorando do Programa de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Pernambuco, Professor Assistente das Faculdades de Enfermagem e de Medicina Nova Esperança. End.: Av. Santa Catarina, 859, apto. 303, Bairro dos Estados, João Pessoa – PB. Tel.: (83) 9302-1029. E-mail: fabriciomgarcia@me.com.

INTRODUÇÃO

Ao longo da história, a utilização da maioria dos fármacos foi sempre limitada por diversos fatores farmacocinéticos¹. A impossibilidade de aumentar a concentração do fármaco no sangue, o tempo de permanência do agente terapêutico na circulação, a baixa solubilidade e, em especial, os efeitos colaterais indesejáveis inerentes às terapias com doses elevadas podem dificultar a utilização da concentração necessária para o sucesso farmacoterapêutico¹.

A nanotecnologia, associada aos agentes terapêuticos mais modernos, pode ser uma alternativa promissora para melhorar a efetividade dos fármacos. Um número significativo de nanosistemas carreadores de fármacos foi desenvolvido para melhorar a eficácia terapêutica de certas drogas^{2,3}. Entre esses nanocarreadores, estão incluídos os sistemas de nanopartículas, tais como as micelas, os lipossomas e as nanopartículas poliméricas, sejam elas originárias de polímeros lineares ou de polímeros ramificados dendríticos³.

Além disso, cerca de 40% das moléculas descobertas farmacologicamente ativas são rejeitadas devido, principalmente, à reduzida solubilidade e biodisponibilidade⁴. Para contornar tais problemas, carreadores micrométricos e nanométricos, capazes de modular a liberação com alto grau de reprodutibilidade, surgiram como alternativas eficazes⁴.

Entre as nanopartículas, destacam-se as formulações lipossomais, as quais têm sido desenvolvidas para aumentar o tempo de meia-vida e diminuir os efeitos colaterais comuns aos tratamentos convencionais⁵.

Algumas características, requeridas por um sistema eficaz de

liberação de medicamentos, são a biocompatibilidade, biodegradabilidade, capacidade de encapsulação, proteção de drogas, especificidade para células-alvo, estabilidade em meios biológicos, mecanismos de transporte através das membranas celulares e controle na liberação dos princípios ativos³.

Em contrapartida, as terapias anticâncer tradicionais envolvem a combinação de intervenção cirúrgica, radioterapia e quimioterapia, sendo associadas a uma significativa morbidade e mortalidade, principalmente, devido às reações adversas sobre as células normais do organismo^{6,9}. Nesse contexto, pode-se afirmar que o câncer torna-se, involuntariamente, o maior alvo da nanomedicina.

Dessa forma, esse trabalho trata-se de uma revisão da literatura especializada, visando contribuir para a formação acadêmica e atualização dos profissionais de saúde sobre os principais avanços da nanomedicina em diversas áreas, principalmente na área da cancerologia.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, referente à produção sobre os avanços da nanomedicina na área da cancerologia dos últimos 15 anos, em artigos de periódicos indexados nas seguintes bases de dados: *Scopus*, *PubMed*, *Medline*, *CINAHL*, *Cochrane*, *Lilacs*, *Sci Science Direct*.

A busca ocorreu nos meses de outubro e novembro de 2013, tendo sido selecionados 24 artigos que obedeceram aos seguintes critérios de inclusão: ser original; estar disponível na íntegra eletronicamente; estar disponível nos idiomas português ou inglês; e responder à questão norteadora desta revisão. Como

critério de exclusão: ser uma publicação do tipo editorial, carta ou artigo de divulgação. Foram utilizados os descritores “sistemas de liberação de medicamentos”, “neoplasias” e “nanopartículas”.

Após a seleção, os estudos foram submetidos a leituras exploratórias e seletivas. A coleta de dados foi realizada por meio de um formulário elaborado para o alcance dos objetivos. Os resultados foram textualmente apresentados e analisados de forma fundamentada na literatura pertinente à temática.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nanomedicina no combate ao câncer

A nanotecnologia, associada aos agentes terapêuticos mais modernos, pode ser uma alternativa promissora para melhorar a efetividade das drogas anticancerígenas.

Contudo, alguns aspectos fisiopatológicos do câncer devem ser considerados numa discussão sobre novas terapias anticâncer. Entre esses aspectos, estão a angiogênese tumoral, o poder metastático das células cancerígenas e a superexpressão de algumas moléculas na superfície membranar das células tumorais^{8,9,10}.

Estas características tornam as células tumorais diferenciadas em relação às células normais do organismo, possibilitando a criação de ferramentas nanotecnológicas que possam aumentar a especificidade dos quimioterápicos. O entendimento dos mecanismos fisiológicos envolvidos na gênese do câncer é um fator primordial para compreender a importância dos estudos mais recentes da nanomedicina.

Nanopartículas

As nanopartículas são particularmente interessantes como formas farmacêuticas de sistemas de liberação de medicamentos¹⁶. Tal importância decorre da sua composição variada, estrutura e características de superfície¹⁶. Essas propriedades permitem o uso dessas formas farmacêuticas em aplicações clínicas com alto grau de especificidade a sítios patológicos-alvo. As nanopartículas mais utilizadas como sistemas de entrega de drogas são: os lipossomas, as micelas, os dendrímeros, as nanoesferas e as nanocápsulas⁸. Nessa seção, serão caracterizadas as principais nanopartículas utilizadas em sistemas de entrega de drogas.

Lipossomas

Estudos realizados nos últimos 50 anos fizeram dos lipossomas multifuncionais um promissor sistema de liberação de medicamentos. Tais sistemas apresentam todas as características requeridas em um sistema eficaz de liberação de medicamentos³.

Os lipossomas são sistemas formados por pequenas vesículas fechadas, esféricas e compostas por uma ou mais bicamadas de fosfolípidos⁷. A formação dos lipossomas requer a hidratação sob agitação de fosfolípidos (moléculas anfipáticas), formando uma dupla camada de moléculas anfipáticas². Dessa forma, a interação das regiões lipofílicas estabiliza o sistema, favorecendo as interações com a fase aquosa². Essas vesículas lipídicas podem carrear vários tipos de macromoléculas⁷.

Graças a essa configuração estrutural, é possível carrear moléculas lipídicas na própria bicamada fosfolipídica, bem como

moléculas hidrofílicas no espaço interno dos lipossomas². Os lipossomas podem ser classificados pelo método da sua preparação, pelo número de duplas camadas presentes na vesícula, e pelo seu tamanho. Quando os lipossomas são classificados de acordo com o número de bicamadas, eles são chamados de vesículas unilamelares ou vesículas multilamelares. Quando os lipossomas são classificados de acordo com o seu tamanho, eles são chamados de grandes vesículas unilamelares ou vesículas unilamelares pequenas^{2,7}.

Os lipossomas se assemelham, estruturalmente, às membranas celulares, sendo atóxicos, não-imunogênicos e biodegradáveis^{8,17}. Essas características tornam os lipossomas formas farmacêuticas extremamente versáteis e com diversas aplicações clínicas. Na terapia anticâncer, os lipossomas podem reduzir a toxicidade dos quimioterápicos sobre os tecidos saudáveis¹⁷.

A pesquisa com lipossomas tem aumentado nos últimos anos¹⁸. Os lipossomas têm sido utilizados, especialmente, no tratamento do câncer¹⁸. Outra típica aplicação clínica dos lipossomas é na dermatologia¹⁸. Eles têm sido empregados na prevenção da queda de cabelos, promoção do crescimento capilar, desaceleração do processo de envelhecimento da pele, clareamento da pigmentação cutânea e prevenção e tratamento da lipodistrofia ginoide¹⁹.

Além disso, o uso de lipossomas como vetores em terapias gênicas, carreando material genético, parece ser uma esperança da medicina no tratamento de diversas doenças genéticas¹⁸. Estudos envolvendo vacinas contendo DNA estão em curso¹⁸. Atualmente, pelo menos oito vacinas estão sendo desenvolvidas, já em fase de ensaios

clínicos¹⁸. Entre elas, uma vacina contra a gripe e uma vacina para combater a hepatite¹⁸. A inflexal® é um exemplo de vacina lipossomal, já comercializada em 43 países e com 60 milhões de doses distribuídas¹⁸.

Na terapêutica, já são usadas formulações de lipossomas, contendo antraciclinas, doxorubicina e danorrubicina para o tratamento do câncer de mama metastático e do sarcoma de Kaposi. Além dessas formulações, muitas outras estão, nesse momento, em fase de ensaios clínicos²¹. Atualmente, o lipossoma é o nanocarreador mais promissor na terapia anticâncer², sendo a forma farmacêutica nanotecnológica mais abordada no escopo desse artigo.

Micelas

As micelas poliméricas são constituídas por moléculas anfifílicas de copolímeros, que formam uma nanocápsula em meio aquoso. Possuem uma zona hidrofóbica no seu interior que serve de reservatório para fármacos, e uma cápsula exterior hidrofílica que estabiliza o interior hidrofóbico e torna os polímeros solúveis em água. Dessa forma, a nanopartícula formada também é solúvel no sangue, podendo ser administrada pela via intravenosa⁸.

As micelas típicas têm diâmetros inferiores a 100 nm, permitindo-lhes o extravasamento através das fenestrações dos vasos tumorais, concentrando-as na área do tumor. Fármacos hidrófobos podem ser carregados dentro do núcleo da estrutura micelar, sendo protegidos pela cápsula hidrofílica durante o transporte para o local do tumor⁸.

O paclitaxel é um exemplo de droga utilizada no tratamento do câncer na forma micelar, e com sucesso^{22,23}. É um potente agente anticancerígeno muito utilizado para

tratar inúmeros tipos de cânceres humanos, como tumores sólidos de mama, do cérebro, ovário e pulmão. Está entre os primeiros quimioterápicos clinicamente bem sucedidos e aprovados pelo FDA (Food and Drug Administration)^{21,22}. Estudos recentes demonstraram que a utilização de formulações encapsuladas de paclitaxel em nanopartículas possuem eficiência 13 vezes maior que a utilização da droga livre solubilizada^{22,23}.

Dendrímeros

Dendrímeros são moléculas altamente ramificadas que apresentam um elevado grau de monodispersibilidade e uma estrutura bem definida^{3,8}. Eles são estáveis e têm superfícies que podem ser prontamente funcionalizadas com ligantes específicos e outras moléculas, tais como o folato^{8,24}. A droga pode ser encapsulada no núcleo multifuncional do dendrímero e protegida pela extensa ramificação²³. Moléculas de drogas antitumorais, tais como o paclitaxel, também podem ser ligadas ao exterior do dendrímero²⁴.

Estudos recentes mostraram que é possível formar sistemas de compartimentos múltiplos com os dendrímeros³. A estratégia baseou-se na formação de lipossomas modulares com dendrímeros monodispersos, através de um processo de encapsulação de dendrímeros pelos lipossomas, formando os dendrossomas³. Os dendrossomas podem ser uma alternativa, como sistema de entrega de droga, eficaz no tratamento do câncer cervical³. Também podem funcionar como vetores de moléculas de RNA de interferência em terapias gênicas³.

Nanoesferas e Nanocápsulas

Nanoesferas são sistemas matriciais em que a droga é fisicamente retida na matriz, ou uniformemente solubilizada na estrutura polimérica²⁴. Já as nanocápsulas são sistemas vesiculares em que a substância, em geral lipofílica, é confinada em uma cavidade preenchida com óleo ou emulsão e rodeada por uma membrana polimérica, ambas suspensas coloidalmente em meio externo aquoso^{8,24}.

As nanocápsulas são carreadores de escolha para a administração intravenosa de substâncias lipofílicas, pois são constituídas por polímeros estáveis, com baixa toxicidade e capacidade de degradação no organismo²⁴. Dessa forma, as nanocápsulas se apresentam como mais uma opção de nanopartícula, compondo o arsenal terapêutico nanotecnológico no combate ao câncer.

Diante desse contexto, levando em conta toda a diversidade de características das nanopartículas citadas nesse artigo, pode-se afirmar que cada uma delas apresenta vantagens e desvantagens inerentes às suas propriedades físico-químicas. A aplicabilidade terapêutica das nanopartículas é dependente dessas propriedades, sendo assim, não parece sensato afirmar que uma ou outra forma nanotecnológica seja, indubitavelmente, melhor do que todas as outras.

Contudo, se analisarmos as necessidades farmacoterapêuticas das terapias anticâncer, talvez possamos eleger, no momento, os lipossomas como as nanopartículas mais promissoras para o transporte de drogas quimioterápicas. Tendo em vista a sua versatilidade como um nanocarreador multifuncional, podendo

sofrer diferentes tipos de modificações estruturais de superfície. Além da sua semelhança com as membranas biológicas, tornando-o uma partícula de baixa toxicidade e podendo carrear moléculas hidrofílicas e lipofílicas.

Não obstante ao rápido avanço tecnológico da nanotecnologia nos últimos 50 anos, vale ressaltar que essa análise leva em consideração o momento atual.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A evolução das pesquisas direcionadas ao tratamento do câncer na área da nanotecnologia farmacêutica é inegável. Todos os dias, novos materiais para compor a estrutura dos nanocarreadores estão sendo testados e desenvolvidos. Diversos fármacos estão em fase de teste e com resultados promissores. Contudo, há muito o que evoluir, tendo em vista o grau de especificidade apresentado pelos diferentes tipos de tumores e as características intrínsecas comuns à maioria dos tipos de câncer. Esses fatores dificultam o uso da terapia tradicional, e até mesmo a ação dos nanofármacos.

Tendo em vista as características descritas nesse artigo, os lipossomas parecem ser o sistema de entrega de drogas mais promissor no desenvolvimento de novos tratamentos contra o câncer. Como resultado, a nanomedicina parece ser um caminho sem volta no desenvolvimento de novos tratamentos contra o câncer. Representa uma nova fronteira da medicina a ser vencida.

NANOMEDICINE ADVANCES: A NEW BORDER OF MEDICINE - UPDATE ARTICLE

ABSTRACT

Drug delivery Systems are extremely versatile, once its physical and chemical properties could be altered according to the pharmaceutical and pharmacological needs. This allows specific addressing and progressive continuous release of the encapsulated pharmaceutical agent. This characteristics lead to higher therapeutic efficacy when nanocarriers are compared to other pharmaceutical agents. The encapsulated pharmacological agent is less toxic and drug interaction is diminished. On the other hand, it becomes available on blood circulation for an elevated period of time, prophylatic effect is increased and less local inflammatory reaction is observed. Nowadays, nanocarriers play a leader position in the treatment of cancer. They are widely used as antimicrobial and imunobiological carriers. The purpose of this article is to review the literature on the development of nanocarriers as drug delivery systems in the fight against cancer. The results obtained on this situation suggest that liposomes are the ideal transport system to carry medications to affected sites. Recent studies are focused on the liposomes obtention with elevated of sensibility and specificity degree for tissues and prolonged availability on blood circulation.

Key-words: Drug delivery systems. Cancer. Nanocarriers.

REFERÊNCIAS

1. Machado, LC, Gnoatto, SA, Klüpell, MLW. Lipossomas Aplicados em Farmacologia: Uma Revisão da Literatura. 2007;29(67):215-24.
2. Allen, M, Cullis, PR. Liposomal drug delivery systems: From concept to clinical applications. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2013; 65:36-48.
3. Paleos CM, Tsiourvas D, Sideratou Z, Pantos A. Formation of artificial multicompartiment vesosome and dendrosome as prospected drug and gene delivery carriers. *Journal of Controlled Release*. 2013. 170: 141-52.
4. Villanova, JCO, Orefice, RL, Cunha, AS. Aplicações farmacêuticas de polímeros. *Polímeros: Ciência e Tecnologia, São Carlos*. 2010; 20 (1) :51-64.
5. Gasselhuber A, Dreher MR, Rattay F, Wood BJ, Haemmerich D. Comparison of Conventional Chemotherapy, Stealth Liposomes and Temperature-Sensitive Liposomes in a Mathematical Model. *PLoS One*. 2012, 7(10): e47453/journal.pone.0047453.
6. Adams, GP, Weiner, LM. Monoclonal antibody therapy of cancer. *Nat. Biotechnol*. 2005; 23 (1):1147-57.
7. Torchilin VP. Recent advances with liposomes as pharmaceutical carriers. *Nature Reviews*. 2005; 4:145-160.
8. Steichen SD, Caldorera-Moore M, Peppas NA. A review of current nanoparticle and targeting moieties for the delivery of cancer therapeutics. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2013; 48:416-27.
9. Folkman, J. Role of angiogenesis in tumor growth and metastasis. *Semin Oncol*. New York. 2002, 6 (16):15-8.
10. Brannon-Peppas L, Blanchette JO. Nanoparticle and targeted systems for cancer therapy. *Adv. Drug Deliv. Rev*. 2004; 56:1649–59.

11. Wang Z, Yu Y, Dai W, Lu J, Cui J, Wu H, Yuan L, Zhang H, Wang X, Wang J, Zhang X, Zhang Q. The use of a tumor metastasis targeting peptide to deliver doxorubicin-containing liposomes to highly metastatic cancer. *Biomaterials*. 2012;33:8451-60.
12. Bachmeier B, Fichtner I, Killian PH, Kronski E, Pfeffer U, Efferth T. Development of resistance towards artesunate in MDA-MB-231 human breast cancer cells. *PLoS One*. 2011;6(5):e20550.
13. Wang H, Wang S, Liao Z, Zhao P, Su W, Niu R, Chang J. Folate-targeting magnetic core-shell nanocarriers for selective drug release and imaging. 2012; 430:342-9.
14. Szakacs G, Paterson JK, Ludwig JA, Booth-Genthe C, Gottesman MM. Targeting multidrug resistance in cancer. *Nat Rev Drug Discov*. 2006;5(3):219e34.
15. Torchilin, VP. Multifunctional nanocarriers. *Advanced Drug Delivery*. 2012; 64:302-15.
16. Bimbo LM, Peltonem L, Hirvonen J, Santos HA. Toxicological Profile of Therapeutic Nanodelivery Systems. *Current Drug Metabolism*. 2012;13:1068-86.
17. Lesoin L, Boutin O, Crampon C, Badens E. CO₂/water/surfactant ternary systems and liposome formation using supercritical CO₂: A review. *Colloids and Surfaces A*. 2011;377:1-14.
18. Watson DS, Endsley AN, Huang L. Design considerations for liposomal vaccines: Influence of formulation parameters on antibody and cell-mediated immune responses to liposome associated antigens. *Vaccine*. 2012; 30:2256-72.
19. Chorilli M, Leonardi GR, Oliveira AG, Scarpa MV. Lipossomas em Formulações Dermocosméticas. *Infarma*. 2004; v. 16, n. 7-8.
20. Shin DM, Nanotherapeutic Delivery Systems, Cancer Nanotechnology Plan, Office of Cancer Nanotechnology Research, Center for Strategic Scientific Initiatives, 2010.
21. Jain KK. Advances in the field of nanooncology. *BMC Medicine*. 2010;8. p. 83.
22. Siddiqui I A, Adhami V M, Christopher JC, et al. Impact of nanotechnology in cancer: emphasis on nanochemoprevention. *International Journal of Nanomedicine*. 2012;7:591-605.
23. Majoros I.n.J, Myc A, Thomas T, Mehta CB, Baker JR. PAMAM dendrimer-based multifunctional conjugate for cancer therapy: synthesis, characterization, and functionality. *Biomacromolecules*. 2006;7:572-9.
24. Soppimath KS, Aminabhavi TM, Kulkarni AR, Rudzinski WE. Biodegradable polymeric nanoparticles as drug delivery devices. *J. Controlled Release*. 2001;70:1-20.

Recebido em: 17.12.13 Aceito em: 23.12.13
--