

A nanotecnologia aplicada ao desenvolvimento de fármacos: revisão integrativa da literatura

Nanotechnology applied to drug development: an integrative literature review

Nanotecnología aplicada al desarrollo de fármacos: revisión bibliográfica integradora

Recebido: 04/10/2022 | Revisado: 14/10/2022 | Aceitado: 15/10/2022 | Publicado: 20/10/2022

Thaynara Paula Warren Bezerra

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4000-5047>

Centro Universitário UniFBV, Brasil

E-mail: thaynarawarren@gmail.com

Ana Rosa Galdino Bandeira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1072-4742>

Centro Universitário UniFBV, Brasil

E-mail: arosagb@yahoo.com.br

Salatiel Henrique Pereira de Lima

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9876-0398>

Centro Universitário UniFBV, Brasil

E-mail: salatielhenrique@hotmail.com

Priscyla Lima de Andrade

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6487-6122>

EREM Professor Jordão Emerenciano, Brasil

E-mail: priska23@gmail.com

Resumo

A nanotecnologia é uma área da ciência responsável pelos estudos sobre sistemas estruturados em escala nanométrica. No campo farmacêutico, os nanocarreadores têm sido investigados como veículo de fármacos na síntese de medicamentos inovadores para solucionar dificuldades em relação a biodisponibilidade, estabilidade e toxicidade. As formulações farmacêuticas nanoestruturadas são capazes de controlar a liberação das moléculas e ainda direciona essas moléculas para seu local específicos de ação e, assim maximizar os efeitos benéficos da terapia, como também auxilia na redução dos efeitos adversos. Vários estudos vêm evidenciando excelentes resultados na eficácia terapêutica de nanocarreadores empregados na elaboração de novos fármacos. Ademais, estes nanofármacos disponibilizam inúmeras vantagens quando comparado com as formas farmacêuticas convencionais. O presente trabalho tem como objetivo, realizar uma revisão integrativa da literatura sobre a empregabilidade da nanotecnologia no desenvolvimento de novos fármacos, discutindo sobre os principais nanocarreadores que podem ser utilizados para a obtenção de fármacos, como: lipossomas, nanopartículas poliméricas, nanopartículas lipídicas, dendrímeros e ciclodextrinas. Foram utilizados 31 artigos que passaram pelos critérios de inclusão, que exigiam artigos acadêmicos com o idioma em português, inglês, espanhol e chinês, publicados nos últimos cinco anos retroativos. Diante dos estudos realizados pelos autores, conclui-se que a nanotecnologia quando aplicada na produção de fármaco é bastante eficiente pois possibilita uma melhoria significativa nas suas propriedades farmacocinéticas resultando um tratamento seguro e efetivo ao paciente.

Palavras-chaves Fármacos; Nanocarreadores; Nanopartículas e nanotecnologia.

Abstract

Nanotechnology is a field of science responsible for studies on structured systems at the nanometer scale. In the pharmaceutical field, nanocarriers have been investigated as a vehicle for drugs in the synthesis of innovative drugs to solve difficulties regarding bioavailability, stability, and toxicity. Nanostructured pharmaceutical formulations are able to control the release of molecules and also direct these molecules to their specific site of action and thus maximize the beneficial effects of therapy, as well as assist in reducing adverse effects. Several studies have shown excellent results in the therapeutic efficacy of nanocarriers used in the development of new drugs. Moreover, these nanopharmaceuticals offer numerous advantages when compared to conventional pharmaceutical forms. The present work aims to perform an integrative literature review on the employability of nanotechnology in the development of new drugs, discussing the main nanocarriers that can be used to obtain drugs, such as liposomes, polymeric nanoparticles, lipidic nanoparticles, dendrimers, and cyclodextrins. Thirty-one articles were used that passed the inclusion criteria, which required academic articles with the language in Portuguese, English, Spanish and Chinese, published in the last five years retroactively. In view of the studies carried out by the authors, it is concluded that nanotechnology when applied to the production of drugs is very efficient because it allows a significant improvement in their pharmacokinetic properties, resulting in a safe and effective treatment to the patient.

Keywords: Drugs; Nanocarriers; Nanoparticles and nanotechnology.

Resumen

La nanotecnología es un área de la ciencia que se encarga de estudiar los sistemas estructurados a escala nanométrica. En el ámbito farmacéutico, se han investigado los nanotransportadores como vehículo de fármacos en la síntesis de medicamentos innovadores para resolver las dificultades relativas a la biodisponibilidad, la estabilidad y la toxicidad. Las formulaciones farmacéuticas nanoestructuradas son capaces de controlar la liberación de moléculas y también de dirigir estas moléculas a su sitio específico de acción y así maximizar los efectos beneficiosos de la terapia, así como ayudar a reducir los efectos adversos. Varios estudios han demostrado excelentes resultados en la eficacia terapéutica de los nanotransportadores utilizados en el desarrollo de nuevos fármacos. Además, estos nanofármacos ofrecen numerosas ventajas en comparación con las formas farmacéuticas convencionales. Este trabajo pretende realizar una revisión integradora de la literatura sobre la empleabilidad de la nanotecnología en el desarrollo de nuevos fármacos, discutiendo los principales nanotransportadores que se pueden utilizar para la obtención de fármacos, como son los liposomas, las nanopartículas poliméricas, las nanopartículas lipídicas, los dendrímeros y las ciclodextrinas. Se utilizaron 31 artículos que pasaron los criterios de inclusión, que requerían artículos académicos con el idioma en portugués, inglés, español y chino, publicados en los últimos cinco años retroactivos. A la vista de los estudios realizados por los autores, se concluye que la nanotecnología aplicada a la producción de fármacos es muy eficiente porque permite mejorar notablemente sus propiedades farmacocinéticas, lo que redundará en un tratamiento seguro y eficaz para el paciente.

Palabras clave: Fármacos; Nanopartículas; Nanotecnología y nanotransportadores.

1. Introdução

A nanotecnologia farmacêutica está relacionada ao desenvolvimento, caracterização e aplicação de sistemas em escala nanométrica, que podem variar de 1 a 100 nanômetros (nm) (Regis et al., 2021), e possuem como característica proporcionar ao fármaco a sua liberação controlada, possibilitando dessa forma que o mesmo, seja entregue num receptor específico mantendo suas concentrações plasmáticas em níveis constantes, por um período controlado de tempo (de Melo et al., 2020; Dias et al., 2021).

O precursor da nanotecnologia, o físico Richard Feynman (1959) por meio de uma apresentação intitulada “There's Plenty of Room at the Bottom”, levantou a ideia da possibilidade de organizar e manipular materiais a nível atômico, desde que as leis naturais se mantivessem constante, possibilitando a exploração da dimensão nanométrica, que atualmente é chamada de nanotecnologia (Sbalqueiro et al., 2018).

Na área farmacêutica, existem inúmeros estudos sobre a aplicação desta nova tecnologia, que evidenciam a eficácia de nanomedicamentos, sendo considerado uma possível ferramenta para o tratamento de diversas doenças, trazendo dessa forma grandes benefícios para a saúde humana, por meio do carregamento eficiente de fármacos com a liberação controlada e como também a diminuição da resistência de alguns medicamentos (Luna-Herrera et al., 2021; Da Rocha Pitta et al., 2021).

No Brasil, os estudos na área de nanotecnologia são incentivados pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e Ministério de Ciências e Tecnologia (MCT). Em 2020, foi aprovado pela Comissão de Constituição e Justiça (CCJ) o Marco Legal da Nanotecnologia e Materiais Avançados (PL 880/2019), que busca incentivar a pesquisa e o desenvolvimento científico-relacionados a área da nanotecnologia (Sbalqueiro et al., 2018; Tobler & Rocha, 2020).

No setor da nanotecnologia farmacêutica, os nanocarreadores (NC) têm sido empregados na condução da droga ao tecido alvo de interesse, visando potencializar a sua ação farmacológica, sem apresentar danos ao organismo humano (Da Rocha Pitta et al., 2021).

Deste modo, é levantado a discussão acerca da empregabilidade dos nanocarreadores no desenvolvimento de fármacos, visto que é necessário colocar em consideração fatores importantes antes da sua escolha como: tamanho, superfície da partícula (pode ter um grupo funcional em sua superfície, carga particular ou ligante), estabilidade, cinética de liberação e facilidade de ser reconhecido pela célula e forma para que ocorra o desenvolvimento das formulações farmacêuticas com eficácia (Regis et al., 2021).

A justificativa para a escolha deste tema dá-se pela importância do desenvolvimento de nanomedicamentos para a saúde humana, com foco em contribuir para a elaboração de fármacos com maior eficácia, conforto e segurança. Por conseguinte, é necessário entender de que maneira as nanoestruturas podem ser empregadas na elaboração desses fármacos, uma vez que, a literatura discorre sobre diversos casos eficazes de formulações tecnológicas destinadas ao tratamento de diversas doenças (Sbalqueiro et al., 2018).

Deste modo, o presente trabalho apresenta os principais sistemas nanotecnológicos para liberação de fármacos e sua funcionalidade no desenvolvimento e aprimoramento de novos fármacos para a indústria farmacêutica, por meio de discussões sobre suas principais aplicabilidade.

2. Referencial Teórico

2.1 Nanocarreadores

Os nanocarreadores (NC) são moléculas que possuem de (1 a 100 nm), sendo utilizados como veículo de liberação de nanofármacos, que possuem o papel de alterar propriedades farmacocinéticas, por meio do melhor desempenho da biodisponibilidade e meia-vida do fármaco (de Melo et al., 2020; Luna-Herrera et al., 2021).

Esses NC são classificados por sua estrutura que pode ser orgânica ou inorgânica, sendo utilizados como sistemas de liberação controlada, que permite a liberação do fármaco no organismo de maneira gradual, permanecendo em níveis plasmáticos terapêuticos, possibilitando a diminuição do número de administração do medicamento, sendo possível a redução das reações adversas. Deste modo, os NC são utilizados como veículos transportadores de fármacos que possuem a capacidade de: encapsular grandes concentrações de fármacos, controlar o tempo de degradação do fármaco no tecido ou célula alvo e controlar a sua degradação (Luna-Herrera et al., 2021; Tobler & Rocha, 2020).

Dentre as principais nanoestruturas que podem ser empregadas estão: lipossomas, nanopartículas lipídicas, dendrímeros, nanopartículas poliméricas e ciclodextrinas, sendo estas representantes de maior empregabilidade no mercado farmacêutico.

2.1.1 Lipossomas

Os lipossomas (LPS) são vesículas que possuem um interior aquoso, com o diâmetro de 5,0 nm, sendo revestidos por uma camada lipídica unilamelar ou multilamelar, que se organizam em uma estrutura fechada tipo concha, que são constituídos por fosfolipídios e colesterol. Essas vesículas podem apresentar carga superficial (positiva ou negativa) ou serem nêutrons, dependendo de sua composição. (de Melo et al., 2020; Wang et al., 2020).

Os LPS permitem o encapsulamento de compostos com características hidrofílica, hidrofóbica e anfifílica que melhoram a sua farmacocinética, como também o protegem contra a atividade hidrolíticas de enzimas do organismo. Os lipossomas são amplamente utilizados em encapsulamento de dermocosméticos, medicamentos neoplásicos, antimicóticos e antibióticos (Sandoval-Yañez & Castro Rodriguez, 2020; Li et al 2020; Wang et al., 2020).

Os fosfolipídios presentes em sua estrutura, formam vesículas espontaneamente quando presentes em meio aquoso, devido a interações hidrofílicas em regiões polares, bem como interações hidrofóbicas da região não polar, o que permite que o lipossoma tenha um exterior hidrofílico e um núcleo envolto por uma membrana lipofílica (Tolentino & Araújo, 2021; Luna-Herrera et al., 2021; Hasan et al., 2020).

Essas nanoestruturas possuem como vantagens a baixa toxicidade, biocompatibilidade, degradação, liberação prolongada e capacidade de encapsular moléculas hidrofílicas e lipofílicas, como também a viabilidade de modificar a sua

superfície com antígeno e anticorpos. Essa modificação proporciona melhora na ligação do princípio ativo aos tecidos alvos resultando em uma maior seletividade (Guimarães et al., 2021; Hasan et al., 2020).

Os mecanismos de obtenção de LPS mais utilizados descritos na literatura, consistem na hidratação do filme lipídico, onde ocorre a hidratação do filme lipídico sobre agitação, que posteriormente é submetido a dissolução com um solvente de origem orgânica, após é evaporado, levando a obtenção de lipossomas com caráter heterogêneo, tendo a formação de vesículas multilamelares. Em contrapartida, no método de injeção por etanol, é caracterizado por possuir apenas uma etapa, onde é injetado uma solução de caráter etanólico em água, originando lipossomas de tamanhos menores (Sandoval-Yañez & Castro Rodriguez, 2020; Wang et al., 2020; Guimarães et al., 2021).

2.1.2 Nanopartículas Poliméricas

As nanopartículas poliméricas são amplamente utilizadas na indústria farmacêutica para o encapsulamento de fármacos. Essas nanopartículas apresentam propriedade de modificar a sua superfície quimicamente, sendo divididas de acordo com sua organização e constituintes, que podem ser apresentadas em nanocápsulas e nanoesferas (Costa et al., 2021; Luna-Herrera et al., 2021).

Esses nanocarreadores possuem como vantagens a liberação controlada do fármaco encapsulado e alta estabilidade. As nanocápsulas são um sistema de reservatório, onde é possível visualizar um interior oleoso diferenciado, envolvida por uma monocamada polimérica, onde é isolado o núcleo do meio externo, utilizados na encapsulação de substâncias hidrofóbicas, enquanto as nanoesferas são sistemas matriciais em que a substância encontra-se homogeneizada no interior da matriz polimérica, sem um núcleo líquido, sendo um sistema monolítico que não possui um núcleo diferenciado, por esse fator levam a liberação retardada do fármaco (Luna-Herrera et al., 2021; de Moraes et al., 2018; Sbalqueiro et al., 2018).

A escolha da nanopartícula polimérica depende do seu método de obtenção, propriedades químicas, físicas e características da substância ao qual será encapsulada. A preparação pode ser realizada de dois métodos: polimerização interfacial de monômeros dispersos, disperso de polímeros pré-formados (emulsificação- evaporação, nanoprecitado, emulsificação- difusão, salting-out) essas técnicas utilizam uma solução orgânica em fase interna e uma fase aquosa externa, sendo comum apresentar agentes estabilizadores durante a sua preparação, onde esses métodos de obtenção são empregados para fármacos de natureza lipofílica (de Moraes et al., 2018).

2.1.3 Nanopartículas lipídicas

As nanopartículas lipídicas são divididas em dois grupos, nanopartículas lipídicas sólidas (NLS) e Nanopartículas lipídicas carreadoras (NLC). Possuem como característica a baixa eficácia de encapsulamento de ativos de caráter hidrofílico, mas que pode ser aumentada se utilizado baixas concentrações de ativos (Ahmadpour et al., 2019).

As nanopartículas lipídicas possuem como vantagens a liberação sustentada para o receptor específico, tempo de meia vida maior, atravessam a barreira hematoencefálica sem causar dano, desempenham boa tolerabilidade, estabilidade e alta reprodutividade em grande escala de produção, sendo nanopartículas de estudo e utilização para a indústria farmacêutica, cosmética e alimentícia (Karami et al., 2021).

As nanopartículas lipídicas sólidas (NLS) são constituídas por um núcleo sólido, revestido por uma camada de tensoativos. Sua constituição consiste em triglicerídeos, mistura de glicerídeos e ceras, enquanto, as nanopartículas lipídicas carreadoras fazem parte da segunda geração, são misturas de lipídios sólidos e líquidos, que permitem uma maior concentração de substâncias em seu interior, foram desenvolvidas no intuito de melhorar o encapsulamento. Podem apresentasse de três modelos CLN- Imperfeito, amorfo e múltiplo. A obtenção de nanopartículas lipídicas pode ser realizada pela difusão com

solvente, homogeneização por alta pressão, solidificação por evaporação à baixa temperatura, dispersão e microemulsão em água e óleo (Karami et al., 2021; Apolinário et al., 2020; Vélez-Reséndiz & Vélez-Arvizu, 2018).

2.1.4 Dendrímeros

Os dendrímeros são nanoesferas orgânicas estruturadas por um núcleo que é ligado a seus ramos, é simétrica possuindo estrutura esférica que varia de 1 a 15 nm, onde formam estruturas concêntricas, que apresentam uniformidade de forma e peso molecular, gerando um reprodutividade de síntese de micelas uniformes (Zhu et al., 2019; Dias et al., 2020). Os dendrímeros são empregados a fim de melhorar as propriedades dos compostos, possuem alta solubilidade, miscibilidade, reatividade e baixa viscosidade, que pode ser melhorada com o aumento da concentração de monômeros (Luna-Herrera et al., 2021).

Essas nanoesferas orgânicas apresentam uma característica única de encapsular moléculas na macromoléculas interior, devido a sua forma estrutural globular e a presença de cavidades internas. As estruturas dos dendrímeros possuem três regiões principais para aprisionamento de fármacos, que são utilizados alguns mecanismos como: espaço vazio (por aprisionamento molecular); pontos de ramificação (por ligação de hidrogênio); grupos de superfície externa (interação carregada - carga), por possuírem essas propriedades podem ser utilizados para administração oral, parenteral, pulmonar e nasal de fármacos (Zhu et al., 2019; Dias et al., 2021; Li et al., 2018).

Geralmente são sintetizadas de forma progressiva, por meio de uma molécula central, pela condensação de grupos periféricos, onde cada nova camada é expressa como uma nova geração. Existem vários métodos para a obtenção orgânica de dendrímeros, os dois métodos mais utilizados são o divergente e convergente (Li et al., 2018; Singh et al., 2021).

No método divergente, a síntese ocorre do meio interno do núcleo para a superfície e o núcleo possui um certo número de ramificações fixadas de acordo com sua valência. Em contrapartida, no método convergente a síntese se inicia ao gerar unidades ramificadas chamadas dendritos, que são anexadas a um núcleo multifuncional em uma etapa final que desenvolve o dendrímeros. Os métodos de obtenção permitem principalmente o controle do tamanho, forma, química interna e superficial, flexibilidade (Singh et al., 2021; Zhu et al., 2019).

2.1.5 Ciclodextrinas

As ciclodextrinas (CDs) durante muitos anos foram consideradas como um excipiente, onde após muitos estudos foi visualizado sua capacidade de nanocarreador biocompatíveis. Esses nanocarreador possuem formato de oligossacarídeos cíclicos com formato de cone truncado, onde apresentam um arranjo estrutural formado por hidroxilas na parte externa e centralmente são revestidos de carbono e oxigênio, configurando um caráter hidrofílico e lipofílico que dá origem a um complexo de inclusão em meio de solução, com uma variedade de moléculas de caráter orgânico, inorgânico ou iônico (Matassoli et al., 2018).

Estudos na literatura revelam que essas nanoestruturas protegem as moléculas sobre os fatores de volatilização, oxidação e solubilização de agentes apolares, Essas CDs são produzidas por meio de metodologias mecanoquímicas (Braga, 2019).

Atualmente, essas nanopartículas tem sido amplamente utilizadas na indústria farmacêutica, por serem mais econômicas e proporcionar um rápido equilíbrio do complexo CD-fármaco, melhorando a solubilidade, redução de odores e sabor desagradável. As CDs que oferecem um maior rendimento são denominadas como compostos e contém seis, sete ou oito unidades de glicose, conhecidas como α -ciclodextrinas (α -CD), β -ciclodextrinas (β -CD) e γ -ciclodextrinas (γ -CD), respectivamente, que garante melhores características físicas (Santos-López et al., 2020; Vargas-Martines et al., 2018).

As ciclodextrinas também são utilizadas como meio de inclusão de cadeias poliméricas, que acabam sendo moldadas em formas alinhadas, que logo após a sua remoção originam polímeros com morfologias distintas, com a melhora de suas propriedades físicas (Braga, 2021).

3. Metodologia

O presente trabalho trata-se de uma revisão integrativa da literatura, ao qual segundo Souza et al. (2010) tem o intuito de oferecer uma visão abrangente sobre o tema, por meio de pesquisas em artigos científicos, tanto de estudos experimentais e não experimentais, utilizando-as como base para compreensão ampla do assunto.

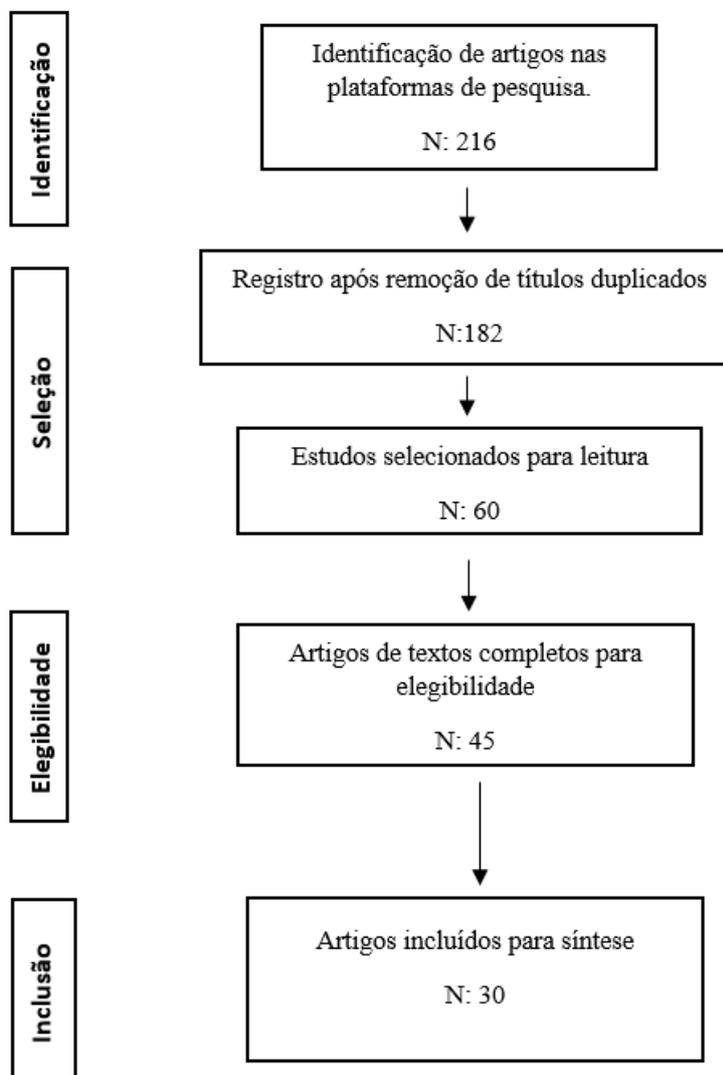
Para conduzir a pesquisa foi estabelecido as etapas metodológicas: 1- identificação do tema e perguntas norteadoras; 2- adoção dos critérios de inclusão e exclusão; 3- classificação dos artigos selecionados; 4- avaliação crítica dos artigos selecionados; 5- discussão dos resultados obtidos; 6- síntese do assunto de revisão.

Para rastreio dos artigos utilizou-se os bancos de dados: Scientific Eletronic Library online (SciELO), U.S. National Library of medicine (PubMed), ScienceDirect (Elsevier) e Google acadêmico. Para a pesquisa foi selecionado os seguintes descritores: “nanopartículas”, “nanocarreadores”, “nanotecnologia farmacêutica”, “fármacos”.

Foram definidos critérios de inclusão e exclusão para seleção dos trabalhos. Com isso, os critérios de inclusão: artigos acadêmicos com o idioma em português, inglês, espanhol e chinês, publicados nos últimos cinco anos retroativos. Os critérios de exclusão adotados foram: publicações repetidas, teses, dissertações, cartas editoriais, trabalhos de conclusão de cursos, estudos reflexivos e relatos de experiência.

Deste modo, foram levantados 216 artigos identificados nas plataformas de pesquisa. Desses se mantiveram 182 estudos, ao qual passaram por uma leitura flutuante restando ao final 42 artigos ao qual realizou-se a exclusão de todos os trabalhos que não atenderam aos critérios de inclusão. Em seguida, realizou a leitura completa dos materiais que atendiam aos objetivos da pesquisa, visto que, alguns não estavam relacionados a temática abordada, não foram aproveitados, restaram no final 30 artigos, que foram analisados e catalogados por atenderem ao objetivo da pesquisa.

Figura 1: Fluxograma de seleção de estudos.



Fonte: Autores (2022).

4. Resultados e Discussões

Os nanocarreadores vem sendo utilizados amplamente no desenvolvimento de novas formulações farmacêuticas para o tratamento das mais diversas doenças, uma vez que possibilita ao fármaco um melhor desempenho no organismo, resultando em uma diminuição de seus efeitos adversos quando comparado com os medicamentos convencionais existentes no mercado (Regis et al., 2021; de Melo et al., 2020). Deste modo, foi mensurado neste estudo 9 artigos descritos na Tabela 1 que estimam os critérios adotados na metodologia.

Tabela 1: critérios adotados na metodologia.

Autores	Título	Ano	Objetivos	Resultados
de Moraes et al.	Desenvolvimento e caracterização de nanopartículas poliméricas contendo óleos vegetais.	2020	Preparar e caracterizar nanocápsulas poliméricas contendo como núcleo oleoso diferentes óleos essenciais.	Os resultados mostraram que as nanopartículas poliméricas, foram possíveis de proteger a instabilidade do óleo no organismo, sendo avaliado pelo método de variância com nível de significância de 0,05.
Hasan et al.	Efeito inibidor do crescimento de lipossomas revestidos com quitosana encapsulando curcumina em células de câncer de mama MCF-7.	2020	Aumentar a biodisponibilidade do agente curcumina no organismo, pelo carreamento das nanopartículas carreadoras.	O revestimento com nanolipossomas com quitosana aumentou a capacidade de carreamento de curcumina em 88%.
Karami et al.	Preparação e caracterização de nanopartículas lipídicas sólidas tóxicas contendo deferoramina.	2021	Avaliar as propriedades físico-químicas presentes em nanopartículas lipídicas sólidas carregadas com deferoramina tóxica.	Os resultados foram positivos, onde demonstraram que a o mesilato de deferoramina podem ser carregadas pelas nanopartículas lipídicas sólidas.
Matassoli et al.	Hidroxi-propil-Beta-Ciclodextrina Reduz a Sinalização Inflamatória dos Monócitos: Possíveis Implicações para Supressão da Ativação Imunológica Crônica do HIV.	2018	Investigar o mecanismo de ação associados ao efeito imunomodulador do HP-BCD (hidroxi-propil-beta ciclodextrina).	Os resultados mostraram que o efeito imunomodulador do fármaco HP-BCD, reduziram a replicação viral e contribuíram para a modulação da ativação da resposta imune.
Ahmadpour et al.	Carreadores lipídicos nanoestruturados de ivermectina como um novo sistema de liberação de drogas na hidatidose.	2019	Avaliar a eficácia da ivermectina por meio do carreamento de nanopartículas lipídicas.	Os resultados mostraram que a ivermectina carregada por nanopartículas lipídicas induziram a maior expressão de mRNA caspase-3, gerando uma mortalidade de 100%.
Siyal et al.	Eugenol e seu nano-carreador à base de lipossomas reduzem a ansiedade ao inibir a expressão da glioxilase-1 em camundongos.	2021	Avaliar o mecanismo molecular da atividade de nanocarreadores à base de lipossomas carregados com eugenol contra o transtorno ansiolítico.	Ao realizar os testes em camundongos utilizando nanocarreadores carregados com eugenol e o fármaco sozinho, observou-se uma redução maior da ansiedade em camundongos que utilizaram lipossomas, regulando a glioxilase-1.
Huang et al.	Nanopartículas de prata atenuam a atividade antimicrobiana do sistema imunológico inato, inibindo a fagocitose mediada por neutrófilos e a produção de espécies reativas de oxigênio.	2021	Observar a diferenças entre a eficácia anti-infecciosa de neutrófilos in vivo e in vitro de nanopartículas de prata (AgNPs).	Os resultados apontaram que as AgNPs desempenham atividade antibacteriana nos ensaios in vitro, enquanto que no método in vivo apresentam menor resposta. Resultando no menor número de neutrófilos recrutados para o sítio inflamatório.
Costa et al.	Nanopartículas lipídicas sólidas funcionalizadas com manose são eficazes no direcionamento de macrófagos alveolares.	2018	Avaliar a atividade carreadora pulmonar de nanopartículas lipídicas sólidas contendo isoniazida e esterilamina, funcionalizadas com manose.	Os resultados mostraram que as nanopartículas lipídicas sólidas, desempenharam uma melhor absorção e direcionamento de macrófagos nos testes realizados in vitro.
Li et al.	Co-entrega de extrato de Poria cocos e doxorubicina como um nanocarreador 'tudo em um' para combater a resistência a múltiplas drogas do câncer de mama durante a quimioterapia.	2020	Avaliar a co-entrega lipossomal encapsulando doxorubicina (DOX) e PT (ácido paquímico e ácido desidrotumulósico).	Os resultados mostraram que a co-entrega lipossomal mediada por PT mostrou resultados positivos ao efeito antitumoral da DOX.

Fonte: Autoria própria (2022).

De Moraes e colaboradores (2020) destacou em seu estudo a realização da caracterização e desenvolvimento de nanopartículas poliméricas por meio do método de nanoprecipitação, a fim de avaliar as propriedades do carreamento das nanocápsulas, sendo incorporado em seu núcleo oleoso diferentes óleos essenciais, como o óleo de *Copaifera officinalis L.* e *Melaleuca alternifolia*. Apresentam como propriedades a característica antissépticas, antibacterianas, antifúngicas e antiparasitárias, mas que em contrapartida são extremamente voláteis. Deste modo, ao final do estudo foi possível obter formulações contendo nanopartículas poliméricas, com valores aceitáveis em comparação aos parâmetros adotados, evidenciando as propriedades promissoras dos nanocarreadores ao garantir ao princípio ativo uma maior estabilidade e controle de sua liberação.

Por meio das pesquisas realizadas por Hasan et al., (2020), é possível avaliar a atividade do carreamento de nanolipossomas revestidos de quitosana ao encapsulamento da curcumina que é um agente anticancerígeno e anti-inflamatório, mas que apresenta uma baixa biodisponibilidade e absorção. Deste modo, com a aplicação desse método foi possível obter formulações com desempenho de 88% de melhora das propriedades farmacocinéticas da curcumina, tendo como resultado uma resposta de bloqueio ao crescimento de células tumorais presentes no câncer de mama.

Segundo algumas pesquisas realizadas por Li e colaboradores (2020), em seus estudos conseguiram avaliar o carreamento mediado por lipossomas com PT (ácido paquímico e ácido desidrotumulósico), que tinham a funcionalidade de encapsular doxorrubina (DOX). Deste modo, mostraram melhorar a capacidade antitumoral do princípio ativo em camundongos portadores de tumor, resultando em respostas positivas sobre a multirresistência inerente, contudo devesse pesquisar a sua aplicação a diferentes tipos de anticâncer.

Em estudos realizados por Siyal et al., (2021) utilizando 42 camundongos, observou a atividade do eugenol sozinho e carregado com lipossomas, na redução da ansiedade. O artigo mostrou o melhor desempenho do princípio ativo ao ser carregado por lipossomas em formulações dose-dependente, expressando nos testes pré-clínico pela redução da expressão do gene e da proteína GLO-1, resultando na comprovação de sua atividade ansiolítica.

Já Karami e colaboradores (2021), discorre em seu artigo a preparação e caracterização de nanopartículas lipídicas sólidas tópicas contendo deferoxamina, que por possuir seu núcleo sólido protege o fármaco contra degradações, modificando a sua forma de liberação. Deste modo, a sua utilização nos estudos clínicos mostrou resultados positivos na entrega e liberação do princípio ativo por via tópica. Como também, Costa e colaboradores (2018) em seu artigo, aponta a atividade de nanopartículas lipídicas sólidas contendo isoniazida e esterilamina funcionalizadas com manose no direcionamento de macrófagos alveolares nos testes realizados in vitro, apresentando baixa toxicidade em células alveolares.

Em 2019, Ahmadpour et al., avaliaram também a atividade carreadora das nanopartículas lipídicas na liberação da ivermectina para reduzir a sua resistência, a fim de melhorar suas propriedades farmacocinéticas no tratamento da hidatidose. O método adotado para observar a interação do princípio ativo com as nanopartículas foi a espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR), após 60 e 120 min da administração do fármaco foi possível obter a indução de 100% de mortalidade para os parasitas, ao estimular uma maior expressão de mRNA caspase-3 resultando em uma maior resposta.

No ano de 2018, Pesquisa realizada por Matasolli e colaboradores mostrou a ação do fármaco hidroxipropil-beta ciclodextrina (HP-BCD) por meio da avaliação da resposta dos monócitos obtidos de pacientes portadores do HIV crônico ao receber estímulos inflamatórios. Com isso, observou-se que a nanopartícula possuía a funcionalidade de sequestrar o colesterol presente no vírus, bloqueando a sua instigação por LPS, que consequentemente gerou a redução da secreção de TNF- α e IL-10. Nesse viés, inibindo a sua replicação viral e a infectividade do HIV in vitro e in vivo, exibindo ser uma droga imunomoduladora que possui o papel de regular as células de pacientes infectados pelo vírus do HIV.

Outrossim, Santos-Lópes et al., (2020) também apontou a aplicação das ciclodextrinas em formulações de sprays

nasais com beta-ciclodextrina metilada, que mostraram um feedback positivo ao diminuir a carga viral de alguns vírus como, influenza A e o coronavírus por sua propriedade de aprisionamento das partículas de colesterol. Entretanto, sua aplicação para o tratamento de SARS-CoV-2, necessita de mais estudos e ensaios clínicos, para aferição de sua funcionalidade.

Além das nanopartículas de origem orgânicas existe o grupo inorgânico, como as nanopartículas de prata AgNPs descrito por Huang e colaboradores (2021) na atividade antibacteriana no sistema imunológico por apresentarem uma maior estabilidade química e menor resistência no organismo. Deste modo, foi observado a sua atividade in vivo e in vitro com a interação de bactérias e neutrófilos presente em ratos. Mostrando resultados positivos na atividade antibacteriana no teste de placa de espalhamento em in vitro, em contrapartida no método in vivo sendo avaliado usando o modelo de bolsa de ar infectada por *S.aureus* não obtiveram significância de resultados. Mas evidenciaram as propriedades antibacteriana atribuídas as nanopartículas AgNPs.

5. Considerações Finais

Por meio das pesquisas realizadas é possível mensurar a vasta aplicação da nanotecnologia aplicada ao desenvolvimento de fármacos para a indústria farmacêutica, sendo responsável por grandes impactos positivos para a terapia farmacológica. Tal resultado é explicado por meio do carreamento eficiente do fármaco, sendo possível obter uma maior especificidade, biodisponibilidade e menores efeitos adversos ao paciente. Dessa forma, a nanotecnologia quando aplicada na síntese de produtos farmacêuticos é bastante positiva, porém, recomenda-se mais estudos específicos e aprofundados de modo a aprimorar as características inerente dos nanocarreadores.

Referências

- Ahmadpour, E., Godrati-Azar, Z., Spotin, A., Norouzi, R., Hamishehkar, H., Nami, S., & Perez-Cordon, G. (2019). Nanostructured lipid carriers of ivermectin as a novel drug delivery system in hydatidosis. *Parasites & Vectors*, *12*(1), 1-9.
- Apolinário, A. C., Salata, G. C., Bianco, A. F., Fukumori, C., & Lopes, L. B. (2020). Abrindo a caixa de pandora dos nanomedicamentos: há realmente muito mais 'espaço lá embaixo'. *Química Nova*, *43*, 212-225.
- Braga, S. S. (2019). Cyclodextrins: Emerging medicines of the new millennium. *Biomolecules*, *9*(12), 801.
- Braga, S. S. (2021). Peering into the Kaleidoscope of Cyclodextrins. *Biomolecules*, *11*(1), 121.
- Costa, A., Sarmiento, B., & Seabra, V. (2018). Mannose-functionalized solid lipid nanoparticles are effective in targeting alveolar macrophages. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, *114*, 103-113.
- Costa, Í. C., Azevedo, S. G., Sanches, E. A., & Fonseca Filho, H. D. D. (2021). Caracterização de nanopartículas poliméricas preenchidas com óleo essencial de Piper nigrum por microscopia de força atômica. *Matéria (Rio de Janeiro)*, *26*.
- da Rocha Pitta, M. G., dos Santos Silva, R. P., Alves, G. V. S., Angelo, I. C. B. L., de Souza, J. M., Pessôa, J. R. C. P., & de Souza, M. B. R. (2021). Nanocarreadores aplicados ao tratamento do câncer de mama. *Research, Society and Development*, *10*(10), e392101018966-e392101018966.
- de Melo, V. F., Coelho, J. L. G., Sousa, C. M. S., Fernandes, E. A. M. D., de Brito, R. T. B. E., & de Santana, W. J. (2020). Pharmacological Applications of Controlled Release Drugs. *Amadeus International Multidisciplinary Journal*, *5*(9), 124-128.
- de Moraes, R., Viçozzi, G. P., Neto, L. T., Colomé, L. M., & Stopiglia, C. D. O. (2018). Desenvolvimento e caracterização de nanopartículas poliméricas contendo óleos vegetais. *Anais do Salão Internacional de Ensino, Pesquisa e Extensão*, *10*(2).
- Dias, B. D. P., Ribeiro, E. M. D. C., Gonçalves, R. L., Oliveira, D. S., Ferreira, T. H., & Silva, B. D. M. (2021). A nanotecnologia no brasil e o desenvolvimento de produtos com atividade antimicrobiana. *Química Nova*, *44*, 1084-1092.
- Guimarães, D., Cavaco-Paulo, A., & Nogueira, E. (2021). Design of liposomes as drug delivery system for therapeutic applications. *International journal of pharmaceutics*, *601*, 120571.
- Hasan, M., Elkhoury, K., Belhaj, N., Kahn, C., Tamayol, A., Barberi-Heyob, M., & Linder, M. (2020). Growth-inhibitory effect of chitosan-coated liposomes encapsulating curcumin on MCF-7 breast cancer cells. *Marine drugs*, *18*(4), 217.
- Huang, M., Ye, K., Hu, T., Liu, K., You, M., Wang, L., & Qin, H. (2021). Silver nanoparticles attenuate the antimicrobial activity of the innate immune system by inhibiting neutrophil-mediated phagocytosis and reactive oxygen species production. *International Journal of Nanomedicine*, *16*, 1345.

- Karami, M. A., Makhmalzadeh, B. S., & Rad, N. M. (2021). Preparation and characterization of topical solid lipid nanoparticles containing deferoxamine. *Ars Pharmaceutica (Internet)*, 62(3), 224-234.
- Li, J., Liang, H., Liu, J., & Wang, Z. (2018). Poly (amidoamine)(PAMAM) dendrimer mediated delivery of drug and pDNA/siRNA for cancer therapy. *International journal of pharmaceutics*, 546(1-2), 215-225.
- Li, Y., Li, X., Lu, Y., Chaurasiya, B., Mi, G., Shi, D., & Shen, Y. (2020). Co-delivery of Poria cocos extract and doxorubicin as an 'all-in-one'nanocarrier to combat breast cancer multidrug resistance during chemotherapy. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 23, 102095.
- Luna-Herrera, J., Pérez-Martínez, D. E., Barradas-Hernández, V. M., & Zenteno-Cuevas, R. (2021). Nanopartículas como transportadores de fármacos: una herramienta prometedora contra la tuberculosis. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 38, 143-152.
- Matassoli, F. L., Leão, I. C., Bezerra, B. B., Pollard, R. B., Lütjohann, D., Hildreth, J. E., & Arruda, L. B. D. (2018). Hydroxypropyl-beta-cyclodextrin reduces inflammatory signaling from monocytes: possible implications for suppression of HIV chronic immune activation. *Msphere*, 3(6), e00497-18.
- Regis, L. H. V., da Silva, A. F., & de Melo Guedes, J. P. (2021). O uso de nanotecnologia em fármacos no Brasil. *Research, Society and Development*, 10(15), e32101522294-e32101522294.
- Rocha, H. V. A., & Tobler, J. P. (2020). Bases regulatórias para a avaliação da segurança de medicamentos à base de nanotecnologia. *Vigilância Sanitária em Debate: Sociedade, Ciência & Tecnologia*, 8(2), 64-74.
- Sandoval-Yañez, C., & Castro Rodriguez, C. (2020). Dendrimers: Amazing platforms for bioactive molecule delivery systems. *Materials*, 13(3), 570.
- Santos-López, M., Jaque, D., Fuentes, E., González-Quintanilla, D., Santos-López, M., Jaque, D., & González-Quintanilla, D. (2020). Mouthwashes and Nasal Sprays as a Way to Prevent the Spread of SARS-CoV-2. *Int J Odontostomatol*, 14(4), 513-8.
- Sbalqueiro, G., Balvedi, L., Bettiato, R., & Ribas, J. (2018). Uso da nanotecnologia para o desenvolvimento de fármacos. *Revista Saúde e Desenvolvimento*, 12(10), 242-252.
- Singh, V., Sahebkar, A., & Kesharwani, P. (2021). Poly (propylene imine) dendrimer as an emerging polymeric nanocarrier for anticancer drug and gene delivery. *European Polymer Journal*, 158, 110683.
- Siyal, F. J., Siddiqui, R. A., Memon, Z., Aslam, Z., Nisar, U., Imad, R., & Shah, M. R. (2021). Eugenol e seu nanocarreador à base de lipossoma reduzem a ansiedade ao inibir a expressão de glicoxalase 1 em camundongos. *Brazilian Journal of Biology*, 83.
- Souza, M T D, Silva, M D D, & Carvalho, R D (2010). Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein*, 8 , 102-106.
- Tolentino, N. L. B., & Araújo, G. P. (2021). Sistemas lipossomais para administração de antibióticos: artigo de revisão.
- Vargas-Martínez, M. G., & Ramírez-Galicia, G. (2018). Molecular modeling and chiral separation of benzodiazepines by capillary electrophoresis using highly sulfated cyclodextrins. *Journal of the Mexican Chemical Society*, 62(2), 358-370.
- Vélez-Reséndiz, J. M., & Vélez-Arvizu, J. J. (2018). Nanodispositivos para la prevención y tratamiento de enfermedades cardiovasculares. *Gac Med Mex*, 154, 358-367.
- Wang, D. Y., Van der Mei, H. C., Ren, Y., Busscher, H. J., & Shi, L. (2020). Lipid-based antimicrobial delivery-systems for the treatment of bacterial infections. *Frontiers in chemistry*, 7, 872.
- Zhu, Y., Liu, C., & Pang, Z. (2019). Dendrimer-based drug delivery systems for brain targeting. *Biomolecules*, 9(12), 790.