



EFICÁCIA DE NANOMEDICAMENTOS EM DISTÚRBIOS DO SNC

VICTHORYA KAROLINE SILVA DE SOUSA; ANNE BEATRIZ FERREIRA MORAES;
FRANCIELLE BONET FERRAZ;

RESUMO

Introdução: A nanotecnologia tem sofrido grandes avanços em suas diversas áreas de atuação, como na nanomedicina, que é o campo que utiliza essa ciência em prol do retorno à saúde do ser humano, como no caso de tratamento. **Objetivo:** Desse modo, buscou-se o aprofundamento e exposição de pesquisas desenvolvidas com nanomedicamentos, tendo em foco o tratamento de distúrbios do sistema Nervoso Central. **Materiais e métodos:** Para tal, houve um levantamento bibliográfico para busca de dados secundários sobre os últimos dez anos de pesquisa envolvendo a nanotecnologia no tratamento de doenças do SNC. **Resultados:** A pesquisa possibilitou o aprofundamento em pesquisas que buscavam tratar sob diversas linhas, doenças que acometem o tecido nervoso, como as neurodegenerativas e psiquiátricas. Além de ter evidenciado os benefícios dessas estruturas no transporte de fármacos pela barreira hematoencefálica. **Conclusão:** mostrando significativos avanços em estudos *in vitro* com o uso de diversas nanopartículas, como também a necessidade do avanço dessas pesquisas.

Palavras-chave: nanotecnologia; Sistema Nervoso Central; nanomedicamentos; terapia; pesquisa;

1. INTRODUÇÃO

O termo nanotecnologia vem do grego nanno- anão, e é uma ciência que atua no desenvolvimento de sistemas e dispositivos em escala nanométrica, além de possuir propriedades físico-químicas distintas. Essa ciência está presente em várias áreas do conhecimento, como na medicina, onde recebe o nome de nanomedicina. Nesse campo de atuação, essa tecnologia é utilizada tanto para o diagnóstico, tratamento e profilaxia de doenças. Como exemplo, há o desenvolvimento de medicamentos com essa tecnologia, os chamados nanomedicamentos (PRIMO, 2021).

Os nanomedicamentos ou nanofármacos são partículas biocompatíveis, biodegradáveis e inertes, compostos ou envoltos por Insumos Farmacêuticos Ativos (IFA), na qual estes transportam e direcionam e liberam IFA para um alvo específico no organismo. O uso de nanotecnologia está revolucionando a ciência, no ponto de vista farmacológico, pela melhoria da biodisponibilidade, liberação controlada de fármacos e direcionamento correto para o local de ação. Os nanofármacos, ou nanopartículas, possuem composições química, forma, estrutura e tamanho diferentes, e são produzidos de acordo com o sítio-alvo, penetração de barreiras celulares, taxa de liberação do fármaco, e características do fármaco, como características físico-químicas do fármaco, rota de administração, dose e toxicidade. Dentre as nanopartículas mais utilizadas como nanomedicamentos, estão: Nanopartícula lipídica sólida, dendrímeros, nanotubos de carbono, nanopartículas de ouro, micela, nanocápsula,

nanoemulsão e lipossoma.

Por suas características, os dispositivos produzidos com nanotecnologia possuem a capacidade de adentrar a barreira hematoencefálica, tanto na forma de fármacos, como na forma de carreadores (DIMITRIJEVIC; PANTIC, 2014). A barreira hematoencefálica é uma estrutura fundamental para o controle do tráfico de substâncias que chegam da circulação ao Sistema Nervoso Central, assim protegendo esse tecido. Pois, essa barreira apresenta grande grau de permeabilidade, que é influenciada por exemplo pelas células endoteliais, que por conta de suas ligações entre células (zonula occludens), impedem a passagem de moléculas grandes, hidrofílicas e microorganismos (DIMITRIJEVIC; PANTIC, 2014). Os meios pelos quais as nanopartículas adentram essa barreira são por difusão causada por estímulo, adsorção das células endoteliais e pelo processo de endocitose e exocitose (ZORKINA et al, 2020). Sendo assim, uma potencial forma de tratamento de doenças do sistema nervoso central, como em quadros de câncer e transtornos psiquiátricos, vem sendo desenvolvida (DIMITRIJEVIC; PANTIC, 2014).

Na Europa, a regulamentação e orientações acerca da definição, produção e desenvolvimento de produtos nanotecnológicos propostos pelo EMA visa que os fabricantes realizem estudos de qualidade, eficácia e segurança desses produtos, bem como caracterize detalhadamente as propriedades dos medicamentos e da fabricação. Além disso, em 2007 a European Chemicals Agency (ECHA), colocou em vigor o Regulamento REACH (Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals), que visava auxiliar na melhoria da proteção ambiental e humano desses produtos. Em 2013, com a participação de 16 países, incluindo o Brasil, houve a tentativa de regulamentar internacionalmente a nanotecnologia, com a criação do Projeto intitulado NANoREG, o que fomentou vários dados importantes para as agências regulamentadoras. Posteriormente, houve a criação do H2020 (Ensuring the safe and sustainable development and application of nanotechnologies), ProSafe initiative e dos projetos NanoReg2, NanoRoadMap e GoNanoBioMat, que tinham como objetivo o incentivo de pesquisa nessa área (PRIMO, 2021).

No Brasil, em 2012, foi criado o comitê interministerial de nanotecnologia e o sistema de laboratório em nanotecnologia (SisNANO) para o incentivo nessa área. Contudo, a ANVISA não possui protocolos de avaliação de segurança desses fármacos especificamente, utilizando regras para fármacos em geral (FERREIRA; FERREIRA, 2022). Porém, a ANVISA instituiu o Comitê Interno de Nanotecnologia (CIN), disponibilizando o documento “Diagnóstico Institucional de Nanotecnologia da Agência Nacional de Vigilância Sanitária” (BARATA-SILVA et al., 2021).

Portanto, o presente estudo busca analisar o possível uso de nanomedicamentos no tratamento de distúrbios do sistema nervoso central (SNC). Além disso, compreender a evolução das nanotecnologia na saúde. Para tanto, busca-se analisar a eficácia terapêutica do uso de nanomedicamentos, tendo enfoque na capacidade de penetração da barreira hematoencefálica e as vias de tratamento de distúrbios do sistema nervoso central.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

O presente trabalho trata-se de uma revisão bibliográfica de dados secundários, de modalidade exploratória e com abordagem qualitativa. A pesquisa exploratória é empregada quando se busca um aprofundamento no fenômeno, possibilitando a análise de vários aspectos do objeto de estudo, bem como auxilia no desenvolvimento de novos problemas e hipóteses. Além disso, a abordagem qualitativa contribui na compreensão das relações do fenômeno estudado por meio do levantamento de dados predominantemente descritivos (OLIVEIRA, 2011).

Na busca de artigos, foram utilizadas plataformas online de bases de dados, como

SciTech Central, National Library of Medicine, science direct, scielo e journal Research. A busca foi realizada durante o mês de Janeiro de 2023. Os critérios de inclusão para aceitação dos artigos foram aqueles que abordaram a utilização de nanotecnologia no tratamento de distúrbios no Sistema Nervoso Central, publicados na língua portuguesa, inglesa e espanhola. Como critérios de exclusão, não foram utilizados artigos publicados a mais de 10 anos, bem como aqueles que fugissem do objetivo da pesquisa. Após a seleção dos artigos, houve o aprofundamento na leitura dos dados para classificá-los e explorá-los de forma estruturada.

3. RESULTADOS

Doença de Alzheimer

No desenvolvimento de terapia contra a doença de Alzheimer, utilizando-se da nanotecnologia, o desenvolvimento de lipossomas e PEG-PLA tem sido utilizado para evitar a formação e agregação de A β no meio extracelular, um produto da proteólise da proteína amilóide, que causa neurotoxicidade e neurodegeneração. O intuito do uso dessa nova modalidade de terapia é por conta de sua baixa toxicidade, baixa imunogenicidade e total biodegradabilidade. Bem como, com o intuito de inibir agregação de A β e progressão da doença, estudos em animais transgênicos provaram que o uso de curcumina foi eficaz na diminuição da agregação de A β , neuroinflamação e comprometimento cognitivo. Para tanto, os estudos usaram como carregadores, nanocápsulas lipídicas e nanoesferas de selênio-PLGA (ácido láctico-co-glicólico). Outro estudo, também utilizando curcumina, mostrou atividade de 69% na inibição da agregação A β , mas nesse caso, foi utilizado nanogéis auto-organizados (NGs) como carregadores. Outro mecanismo estudado, utilizou-se componente orgânico fator de crescimento vascular endotelial (VEGF-NS) com o transportado PLGA, que mostrou, em estudo *in vitro*, a capacidade de diminuição da deposição de peptídeo β -amilóide, neurodegeneração e distúrbios vasculares (CRUZ-LOPES¹ et al, 2022). Já em estudos *in vitro* com lipossoma PE-PEG conjugado com Ácido Fosfatídico e Anticorpo Monoclonal Ri7217, mostrou-se eficaz tanto no transporte para o cérebro- pela afinidade do anticorpo aos receptores transferrina, como na diminuição de toxicidade por meio da afinidade do Ácido Fosfatídico a agregados de proteína β -amilóide (MIRANDA, 2014). Outro estudo, utilizando nanopartículas de hidreto de Pd (PdH) em camundongos transgênicos triplos com a doença, mostrou a capacidade dessa terapia em inibir o estresse oxidativo, diminuição de agregados A β e recuperação da atividade mitocondrial (NGUYEN et al., 2021).

Também como forma de tratamento para a doença de Alzheimer, emprega-se a inibição do acúmulo de neurofibrinas intracelulares de proteína tau, uma das causas da neurodegeneração. No desenvolvimento de tratamento seguindo essa linha, o uso de curcumina também mostrou benefícios na inibição da agregação da proteína tau. No desenvolvimento de nanopartículas para essa forma de terapia, há o uso de FA-AuNPs e AuFeNPs, que apresentaram grande afinidade para a proteína de interesse (NGUYEN et al, 2021). Outra linha de tratamento para o Alzheimer, é por meio da manutenção do teor de colina e acetilcolina, através de inibidores da acetilcolinesterase (AChE), para o melhoramento da memória e déficits cognitivos. Para isso, tem sido utilizado em modelos animais, a ação de HDL reconstituída com apolipoproteína A-I carregada com donepezila (rHDL/Do). Nesse tratamento, além da inibição da atividade do sistema colinérgico, houve maior degradação dos agregados A β (NGUYEN et al, 2021). Outro tipo de tratamento utilizado para este mal, é com nanopartícula de PBCA revestida com Polissorbato 80 (Tween 80®) no transporte da Rivastigmina, que também atua na inibição reversível de colinesterases. Quando administrado, esse fármaco se liga a Apolipoproteína E no plasma, auxiliando na ligação do nanofármaco a barreira hematoencefálica, pois a mesma contém

receptores específicos para este tipo de LDL (CRUZ-LOPES et al, 2022).

Doença de Parkinson

A doença de Parkinson é uma neurodegeneração que ocorre na substância negra no corpo estriado e na área tegmental ventral (VTA) no córtex pré-frontal, que afeta as células dopaminérgicas, ocasionando a diminuição dos teores de dopamina e o aparecimento de corpos de Lewy (acúmulo citoplasmático da proteína α -sinucleína). Na busca do tratamento utilizando a nanotecnologia, o desenvolvimento e aplicação de nanotubo de carbono carboxilado biocompatível para a reposição de dopamina em ratos mostrou uma melhoria na chegada desse agonista ao tecido de interesse, bem como a diminuição de efeitos colaterais. Na mesma linha, tem-se pesquisado, utilizando-se modelos de camundongo, um potente inibidor seletivo da monoamina oxidase B com nanopartículas de PLGA PEGiladas, onde foi possível solucionar a problemática da biodisponibilidade no tecido, através da capacidade de ultrapassar a barreira intestinais e cerebrais e a modulação de dopamina (NGUYEN et al, 2021). Como o acúmulo de α -sinucleína é umas das características presentes da doença de Parkinson, pois dificulta as atividades sinápticas e da dopamina, houveram estudos para controlar a deposição dessa proteína. Nesse sentido, desenvolveu-se nanotubos de carbono de parede simples (SWCNTs), que junto com a vitamina K1, onde diminui o acúmulo da α -sinucleína e de sua toxicidade, como também atenuou o processo inflamatório em estudos *in vitro*, pela diminuição de secreção de citocinas pró-inflamatórias TNF- α e IL-6, óxido nítrico e espécies reativas de oxigênio (NGUYEN et al, 2021).

Nanopartículas no tratamento de tumores cerebrais

No tratamento de neoplasia cerebrais, como o glioblastoma multiforme (GBM) o uso de nanopartículas tem sido estudado. O glioblastoma multiforme (GBM) é um astrocitoma primário. Como por exemplo, o uso das nanopartículas de poli(láctido-co-glicólido) mostrou sobrevida maior, quando administradas usando a entrega aumentada por convecção (CED) em um modelo de rato intracraniano com xenógrafo U87MG. Como também, em estudos, a morte do tumor induzida pela ligação ao receptor de IL-4 pode ser causada utilizando nanopartículas lipossomais como um transportador para DOX que é conjugado ao peptídeo específico da placa aterosclerótica-1 (AP-1) ou lipossomas conjugados com interleucina (IL)-13 e doxorrubicina lipossomal. Outro mecanismo de tratamento estudado utiliza a supressão de oncogenes por meio de nanopartículas de ouro presas em dendrímeros que compactam duas siRNA para o silenciamento, e é revestido com beta-ciclodextrina (β -CD) (NGUYEN et al., 2021).

Depressão

A depressão é uma doença que vem acometendo cada vez mais pessoas no mundo, comprometendo vários sistemas, como o eixo HPA, o sistema de monoaminas e neurogênese, neuroinflamação. Apesar de haver várias linhas de tratamento para essa patologia, a recuperação do indivíduo dos sintomas depressivos ainda é um desafio. Por conta disso, vem havendo a pesquisa em busca do emprego de nanotecnologia nesse segmento, ainda mais na forma de administração intranasal, para tornar o seu efeito mais rápido e prolongado. Na classe de antidepressivos tricíclicos, o uso doxepina na forma de biogel termorreversível ou quitosana e glicerofosfato ou polietilenoglicol tem sido estudada em testes com peixes, e mostrou ter eficácia significativa. Outra linha de pesquisa, utilizou-se um fármaco da classe MAOIs, a selegilina, junto ao carreador quitosana tiolada em ratos, resultando em melhor

entrada na forma de administração nasal. Outra classe de fármacos, a SSRIs, foi também estudando quanto a construção de nanopreparações. Nesse quesito, a citalopram conjugado a complexos de polieletrólitos interpenetrantes, evidenciou em ratos o prolongado de liberação de drogas, nível cerebral de serotonina mais alto em até 24 h, e efeitos comportamentais mais prolongados.

4. DISCUSSÃO

A partir dos dados levantados averiguou-se a ampla atuação na nanotecnologia no tratamento de doenças de cunho neural, atuando tanto em doenças neurodegenerativas como em transtornos mentais. Essa atuação se dá graças às suas características dimensionais, físicas e químicas, pois assim, possibilitou o desenvolvimento de terapia com fármacos que antes não apresentavam efetividade na travessia pela barreira biológica do cérebro e bem como na biodisponibilidade. Como também possibilitou novas vias de administração de fármacos, como a via intranasal nos casos de doenças psiquiátricas. Desse modo, os bons resultados *in vitro* da atividade de nanomedicamentos incentiva o aprofundamento dessa área de pesquisa, com o intuito do melhoramento ou erradicação de doenças (ZORKINA et al., 2022).

5. CONCLUSÃO

Através do presente trabalho foi possível visualizar um pouco dos avanços e da ampla área que é a nanomedicina, bem como a nanotecnologia. Bem como os incentivos que vem ocorrendo para a pesquisa nesse campo, o que possibilitou grandes avanços e resultados em estudos *in vitro*. Contudo, apesar de um campo com muitos incentivos, ainda se faz necessário o aprofundamento na área, bem como mais estudos *in vivo*, para assim possibilitar a melhor percepção das vantagens e desvantagens do nanotratamento, bem como de suas consequências no organismo. Além também de haver a necessidade de um sistema regulatório específico que acompanhe os avanços nessa área.

REFERÊNCIAS

BARATA-SILVA, Cristiane; SANTOS, Lisia Maria Gobbo dos; NETO, Santos Alves Vicentini; MAGALHÃES, Carolina Duque; JACOB, Silvana do Couto; MOREIRA, Josino Costa. Nanomedicamentos: regulamentação e controle de qualidade, Rev. Visa em debate: sociedade, ciência e tecnologia, 9, 2021.

CRUZ-LOPES, Luísa; LOPES, Ana; ESCUDEIRO, Maria; DUARTE, Cláudia; FERREIRA, Rafaela; GRAÇA, Francisco; SILVA, Isaura; ESTEVES, Bruno. Nanopartículas no tratamento da doença de alzheimer: artigo de revisão. Millenium - Revista de Educação, Tecnologias e Saúde, 2 (ed especial nº10), 77-92.

FERREIRA, Versalhes Enos Nunes; FERREIRA, Vanessa Rocha. Nanotecnologia e medicamentos: a necessidade de uma regulamentação jurídica brasileira para a proteção do direito fundamental à saúde, Revista Thesis Juris – RTJ, São Paulo, v. 11, n. 2, p. 297-324, jul./dez. 2022.

MIRANDA, Ana Alexandra de Azevedo. Aplicações da Nanotecnologia em Doenças do Foro Neurológico: Vantagens e Desafios. Monografia (Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, 2014

NGUYEN, Thuy Trang; NGUYEN, Thi Thuy Dung; VO, Tuong Kha; TRAN, Nguyen-Minh-An; NGUYEN, Minh Kim; VO, Toi Van; VO, Giau Van. Nanotechnology-based drug delivery for central nervous system disorders. *Journal Biomedicine & Pharmacotherapy*, 143, 2021

OLIVEIRA, Maxwell Ferreira de. metodologia científica: um manual para a realização de pesquisas em administração. Manual (pós-graduação) – Universidade Federal de Goiás, 2011. Disponível em:

https://files.cercomp.ufg.br/weby/up/567/o/Manual_de_metodologia_cientifica_-_Prof_Maxwell.pdf. Acesso em: 17 jan 2023.

PRIMO, Fabian Teixeira. Farmacovigilância de Nanomedicamentos: Desafios na inexistência de marco regulatório em nanossegrurança. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) - Universidade Federal do Rio Grande, Rio Grande, 2021.

ZORKINA, Yana; ABRAMOVA, Olga; USHAKOVA, Valeriya; MOROZOVA, Anna; ZUBKOV, Eugene; VALIKHOV, Marat; MELNIKOV, Pavel; MAJOUGA, Alexander; CHEKHONIN, Vladimir. Nano Carrier Drug Delivery Systems for the Treatment of Neuropsychiatric Disorders: Advantages and Limitations, *Rev. Molecules*, 25, 5294; doi:10.3390. 2022