

Uma pequena grande revolução

Nanoprojéteis que atacam tumores, mas não intoxicam as células saudáveis. Nanopartículas que atingem um local específico do organismo para administrar com precisão um fármaco. Ficção científica ou realidade?

Depois da agricultura, indústria e microeletrônica, a próxima revolução tecnológica já tem nome: nanotecnologia. Esse novo ramo interdisciplinar do conhecimento humano já é uma realidade palpável e está presente em nosso cotidiano, inclusive em medicamentos e cosméticos.

No entanto, seu emprego para a melhoria da saúde humana ainda é motivo de discussão em vários setores da sociedade.

E você, leitor, está preparado para a nanotecnologia?

Fernanda S. Poletto

Programa de Pós-graduação em Química,
Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

Adriana R. Pohlmann

Departamento de Química Orgânica, UFRGS

Sílvia S. Guterres

Faculdade de Farmácia, UFRGS

Os impactos da nanobiotecnologia na saúde humana

No filme *Querida, encolhi as crianças*, que passou nos cinemas na década de 1990, o cientista Wayne Szalinsky (interpretado pelo ator canadense Rick Moranis) inventa uma máquina que, por acidente, encolhe seus filhos e os do vizinho até o tamanho de insetos. Perdidos no jardim da própria casa, os personagens deparam-se com perigos fantásticos, como tempestades e a ameaça de serem devorados por formigas gigantes e outros ‘monstros’.

Um novo mundo? Nem tanto. Em ambas as escalas de tamanho (do metro, no caso das crianças no início do filme, e do centímetro, após sua redução accidental), a força gravitacional e a força de atrito predominam.

E se o equipamento estivesse ajustado para reduzi-los ainda mais? Que tal mil vezes mais que o tamanho de um grão de areia? Esse sim seria um mundo bem diferente daquele que costumeiramente vivenciamos. Nele, o papel da força de gravidade é praticamente inexistente. Trata-se de um mundo dominado pelas forças de van der Waals, responsáveis, por exemplo, pela capacidade de as lagartas e os insetos andarem pelas paredes. Os personagens do filme estariam em movimento aleatório (também conhecido como movimento browniano), ou seja, eles se chocariam uns com os outros e com qualquer coisa ao redor deles ininterruptamente (e não seria por vontade própria!).

© PASEIA / SCIENCE PHOTO LIBRARY / LATINSTOCK

A proporção entre a Terra e uma moeda de R\$ 1 é aproximadamente igual à proporção entre uma moeda de R\$ 1 e uma nanopartícula. Isso significa que, se uma moeda fosse colocada no chão e o planeta Terra fosse reduzido até o tamanho da própria moeda, esta última passaria a ter o tamanho de uma nanopartícula

Mas por que isso poderia ocorrer? Porque os personagens teriam sido reduzidos até a escala do nanômetro. Nela, os materiais têm propriedades únicas.

O prefixo 'nano' deriva da palavra grega 'anão', correspondendo a um termo técnico usado em qualquer unidade de medida (de comprimento, área, massa, volume etc.) para indicar um bilionésimo dessa unidade. Por exemplo, um nanômetro equivale a um bilionésimo de um metro.

A miniaturização de pessoas e coisas, como descrita acima, é pura ficção. Mas os fenômenos apresentados são reais. O estudo das propriedades dos materiais na escala do nanômetro é chamado nanociência. Quando esse conhecimento é empregado para a obtenção e o controle de nanomateriais com objetivos práticos e comerciais, é chamado nanotecnologia.

A lista completa das aplicações potenciais da nanotecnologia é vasta e diversificada. Mas, sem dúvida, um de seus maiores impactos na sociedade ocorrerá na área médica. Quando a nanotecnologia é aplicada às ciências da vida, é conhecida como nanobiotecnologia ou nanomedicina.

Mas como a nanobiotecnologia poderia influenciar na saúde das pessoas? A resposta é o que procuramos apresentar a seguir.

BALA MÁGICA

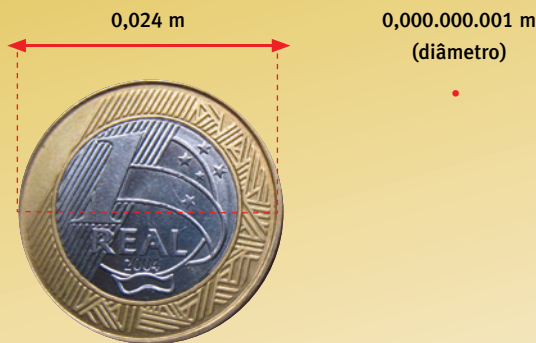
A maioria dos medicamentos usados nos tratamentos modernos contém moléculas geralmente pequenas (fármacos) que atingem a corrente sanguínea após sua administração, percorrendo todo o organismo. Portanto, os fármacos chegam tanto ao seu alvo quanto a outros lugares do corpo que não têm relação com a doença. Essa última situação leva aos



efeitos indesejados dos medicamentos, chamados efeitos colaterais.

A nanobiotecnologia pode ajudar a contornar esses e outros problemas. A chave é justamente a faixa de tamanho e o tipo de estrutura dos medicamentos nanotecnológicos, que atuariam como minúsculos dispositivos guiados para liberar o fármaco preferencialmente no seu sítio-alvo (local onde o fármaco age, causando um efeito desejado, como o fígado, a pele ou o cérebro). Essa seletividade, em geral, não é possível com medicamentos convencionais. A ideia de obter minúsculos dispositivos guiados foi levantada no início do século passado pelo biólogo alemão Paul Erlich (1854-1915), ganhador do prêmio Nobel de Medicina em 1908. O modelo de Erlich ficou conhecido como 'bala mágica'.

Ao longo do século passado, várias abordagens foram propostas para concretizar o ideal da 'bala mágica'. Entre elas, está a nanotecnologia farmacêutica, que tem se mostrado uma das mais acessíveis economicamente, pela possibilidade de transposição para a escala industrial, bem como por ser efetiva como 'dispositivo guiado'. Nanoestruturas têm sido descritas em estudos científicos desde a década de 1960. As mais estudadas para fins medicinais são: i) os lipossomas; ii) as nanopartículas poliméricas; iii) as nanopartículas metálicas; iv) os dendrímeros; v) as micelas poliméricas. Porém, há também relatos de estudos envolvendo nanotubos de carbono e fulerenos (ver infográfico 'Arsenal de nanoestruturas').



FICÇÃO OU REALIDADE?

Na imaginação dos cientistas, o céu é o limite quando se trata de aplicar a nanotecnologia na área médica. Usando nanoestruturas, idéias ousadas já foram total ou parcialmente concretizadas em laboratório, envolvendo a detecção precoce ou mesmo a cura de doenças – cabe salientar que os estudos descritos abaixo, apesar de animadores, encontram-se em fase de pesquisas pré-clínicas.

É possível encontrar relatos impressionantes do potencial de uso da nanobiotecnologia no tratamento de várias doenças. Um estudo preliminar em ratos demonstrou a possibilidade de obtenção de nanopartículas com a habilidade de transportar e transferir oxigênio para os tecidos. Essas nanopartículas poderiam substituir as células vermelhas em transfusões sanguíneas. Há também estudos, em fase inicial, na área de endocrinologia, nos quais se busca um nanomaterial que libere o hormônio insulina segundo o nível de glicose no sangue.

Doenças ditas da terceira idade também são alvo dos estudos científicos. A osteoartrite é comum após os 65 anos de idade, quando as cartilagens que ligam os ossos entre si são progressivamente deterioradas. O tratamento convencional é uma injeção de glicocorticóide (antiinflamatório) diretamente na articulação. No entanto, esse tratamento não reduz adequadamente a dor decorrente da doença, pois seu efeito é de curta duração. A incorporação de glicocorticóides em nanopartículas tem sido uma estratégia promissora no aumento da duração do efeito do fármaco, pois essas nanopartículas, devido ao seu tamanho, liberam o fármaco na articulação de forma gradativa por dias.

A nanomedicina pode ser útil inclusive no tratamento de doenças neurodegenerativas, como o mal de Alzheimer, a esclerose múltipla e o mal de Parkinson. Nesses quadros, os sintomas podem variar desde a perda de memória e da cognição até distúrbios graves de comportamento. Para combater essas doenças, o fármaco deve atravessar a barreira hematoencefálica, ou seja, passar do sangue ao cérebro. Há estudos relatando que nanomedicamentos podem levar o fármaco ao cérebro, liberando-o de forma

controlada. A consequência é um tratamento mais efetivo e menos agressivo que o convencional. Há evidências de que a nanotecnologia também possa ter bons resultados no tratamento de câncer cerebral e de traumatismos cranianos.

EXEMPLOS DE SUCESSO

Em saúde e higiene pessoal, a transformação de uma idéia em um novo produto tem ocorrido em maior proporção na indústria cosmética. O mercado mundial de cosméticos cresce a uma taxa de 10% ao ano, e as companhias acreditam que a nanotecnologia já é a base de uma nova geração de produtos.

O nanocosmético atua de forma controlada em camadas mais profundas da pele, o que o torna mais efetivo que os produtos convencionais. São exemplos de nanocosméticos já disponíveis no mercado mundial: i) agentes anti-rugas que empregam estruturas nanométricas que carregam pró-retinol A (matéria-prima para fabricação de vitamina A); ii) filtros solares à base de nanopartículas de óxido de zinco ou dióxido de titânio. A empresa francesa L'Oreal foi a pioneira a lançar, ainda em 1995, produtos cosméticos contendo nanoestruturas.

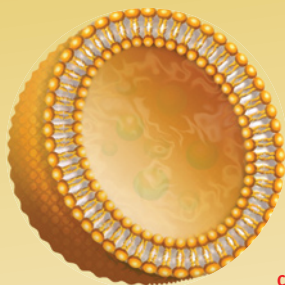
Na área farmacêutica, o nanomedicamento à base de paclitaxel (substância de origem vegetal) vem sendo empregado, com sucesso, no tratamento de câncer de mama há mais de uma década. O medicamento convencional causa efeitos indesejados por conter um produto tóxico, mas necessário para solubilizar o paclitaxel. No nanomedicamento, o paclitaxel fica inserido em nanopartículas de albumina. Esta última é uma proteína presente no organismo, cuja função é transportar moléculas insolúveis no sangue. Dessa forma, o nanomedicamento dispensa o uso do componente tóxico, e doses maiores do fármaco podem ser administradas com segurança.

ADMIRÁVEL MUNDO NOVO

Governos de vários países vêm investindo intensamente em pesquisas em nanotecnologia. Uma lista de 2003 mostra que os Estados Unidos foram os que mais investiram recursos públicos em nanotecnologia (o Brasil ficou na 29ª posição, à frente da Índia e da África do Sul, por exemplo). Só para a área de nanobiotecnologia, cerca de US\$ 89 milhões (cerca de R\$ 180 milhões) foram empregados em pesquisas pelos Institutos Nacionais de Saúde dos Estados Unidos (NIH) em 2005. Dessa quantia, US\$ 30 milhões foram destinados a um programa do Instituto Nacional do Câncer (NCI).

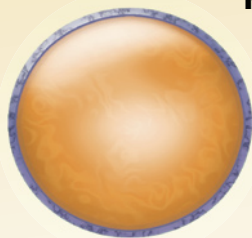
ARSENAL DE NANOESTRUTURAS

A variedade de nanoestruturas para uso potencial na medicina é vasta. Em todas elas, as moléculas de fármaco podem estar adsorvidas (ou seja, fixadas na superfície), dispersas ou dissolvidas. Algumas das principais nanoestruturas empregadas em estudos na área médica são esquematicamente apresentadas neste infográfico.



Lipossomas • São vesículas esféricas compostas por bicamadas (lamelas) de fosfolípidios, que, por sua vez, são moléculas presentes no organismo humano e com afinidade tanto pela água quanto por óleos e gorduras. Os lipossomas foram descobertos no início da década de 1960 e podem ser divididos conforme seu tamanho e número de lamelas.

Polímeros (ou seja, plásticos) com alta afinidade por água podem ser incorporados à sua superfície, para aumentar sua estabilidade e seu tempo de permanência no organismo. Pode-se ainda ligar à sua superfície anticorpos, que atuam como agentes de direcionamento dos lipossomas para sítios específicos do organismo.

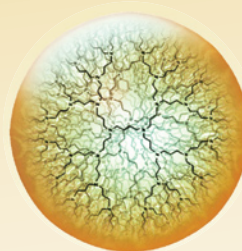


Nanopartículas poliméricas •

Desenvolvidas na década de 1990, podem ser divididas em nanoesferas, compostas por uma rede de polímeros, e nanocápsulas, que são gotículas de óleo envoltas por um filme fino de polímero.

Nanoemulsão •

É o equivalente da nanocápsula sem a parede polimérica ao seu redor. Assim como os lipossomas, podem apresentar moléculas em sua superfície que alteram suas características físico-químicas e biológicas.



Dendrímeros •

Conhecidos como moléculas-cascata, são esferas formadas por um núcleo de polímero com ramificações, como galhos de árvore. O número de ramificações define o tamanho do dendrímero. As moléculas de fármaco geralmente ficam 'presas' nos espaços vazios formados pelas ramificações.

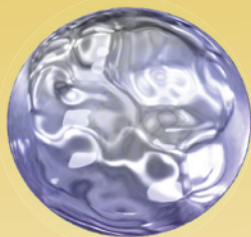
Em 2001, o governo brasileiro apoiou a criação de quatro redes de pesquisa em diferentes áreas da nanotecnologia, sendo uma delas dedicada à nanobiotecnologia. Em 2004, foram instituídas, no Brasil, a Ação Transversal de Nanotecnologia nos Fundos Setoriais e a Rede BrasilNano, esta última com 10 redes de pesquisa em nanotecnologia. No ano seguinte, foi lançado o Programa Nacional de Nanotecnologia (PNN) e criado o Centro Brasileiro-Argentino de Nanotecnologia para impulsionar as pesquisas latino-americanas nessa área.

Mas o investimento em nanotecnologia não é apenas governamental. Para a iniciativa privada, a promessa da nanotecnologia é suficientemente real para atrair seu interesse. A NSF (sigla em inglês para Fundação Nacional de Ciência dos Estados Unidos) estima que o mercado mundial de produtos nanotecnológicos chegue a US\$ 1 trilhão em 2015, dos quais quase US\$ 200 bilhões referem-se à área farmacêutica. Porém, esse otimismo que cerca a nanotecnologia é temperado por certa cautela.

NÃO ACREDITE EM MODISMOS

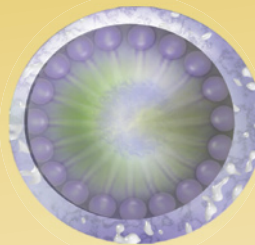
Considerando os cenários descritos acima para o mercado de produtos nanobiotecnológicos nos próximos anos, é importante vislumbrar o grau de aceitação pública da nanotecnologia. Apesar de suas inúmeras vantagens, a discussão sobre os aspectos de segurança, regulação e impacto ambiental da nanotecnologia dá seus passos iniciais nos âmbitos social, empresarial, governamental e acadêmico.

Embora muitas apreensões sejam infundadas (por exemplo, o perigo iminente de nanorrobôs auto-replicantes, os chamados *grey goo*), é verdade que a avaliação toxicológica de muitos nanomateriais ainda está em andamento. Sabe-se, por exemplo, que moléculas isoladas de DNA (material genético) podem ser utilizadas para separar nanotubos de



Nanopartículas metálicas •

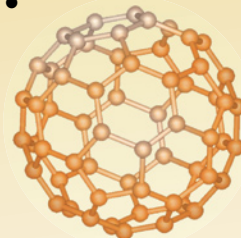
São compostas por metais que têm propriedades diferentes daquelas observadas em nível macroscópico devido ao seu reduzido tamanho. Além de seu uso como carregadores de fármacos, uma importante aplicação de um subgrupo delas, as nanopartículas magnéticas, é a magneto-hipertermia, fenômeno no qual ocorre um aumento da temperatura apenas no local do corpo onde as nanopartículas estejam presentes. Esse aumento de temperatura leva à morte das células e, por isso, essa estratégia é interessante para o tratamento do câncer. As nanopartículas magnéticas podem ser direcionadas a um local específico do corpo por meio de um campo magnético externo.



Micelas poliméricas • De estrutura mais simples, são compostos por uma região interna com baixa afinidade pela água (hidrofóbica) e por cadeias externas de polímero com alta afinidade pela água (hidrofílicas).

Nanotubos de carbono e fulerenos •

Estruturas de diâmetro muito menor, são compostos por unidades de carbono, assim como a grafita, o carvão e o diamante, porém com arquitetura que lhes confere propriedades especiais, como maior resistência mecânica e alta capacidade de transportar calor e eletricidade.



carbono de uma amostra sintética. O DNA interage apenas com os nanotubos de carbono de certo tamanho. Embora seja uma ótima estratégia para fins de separação, essa interação entre o material genético e nanotubos de carbono levanta questões sobre as conseqüências da absorção desse tipo de nanoestrutura pelos organismos vivos.

Em 19 de junho de 2007, a Comissão Européia publicou um relatório denominado 'Opinião preliminar sobre a segurança de nanomateriais em produtos cosméticos'. Nele, é feita uma proposta de classificação das nanopartículas em dois grandes grupos: i) nanopartículas lábeis (frágeis), que se desintegram totalmente após contato com a pele (por exemplo, lipossomas, nanoemulsões e nanopartículas poliméricas); ii) nanopartículas insolúveis, que não se desintegram (fulerenos, nanopartículas de óxidos metálicos, nanotubos de carbono etc.). Para o primeiro grupo, propõe-se que as medidas de segurança se restrinjam à avaliação da toxicidade do material usado para sua preparação, enquanto uma descrição detalhada de todo o 'ciclo de vida' das nanopartículas no ambiente seria requerida para o segundo grupo, em adição ao estudo de suas toxicidades.

Paralelamente, foi publicado no Brasil o livro *Nanocosméticos: em direção ao estabelecimento de marcos regulatórios*, que traz uma proposta de classificação de nanocosméticos, usando as mesmas bases empregadas para nanopartículas: lábeis ou insolúveis. Segundo os autores, os produtos nanocosméticos deveriam ser classificados com grau de risco II, ou seja, aqueles que têm indicações específicas e que exigem comprovação de segurança e/ou eficácia. Os autores apontam que o tamanho e a distribuição de tamanho das nanoestruturas são elementos-chave para o estabelecimento do grau de risco de nanocosméticos. Dessa forma, foi proposta

a classificação das nanoestruturas em lábeis ou insolúveis, bem como maiores ou menores que 100 nm (100 nanômetros). No caso de nanopartículas insolúveis, é preciso fazer análises caso a caso.

REALIDADE PALPÁVEL

Nanorrobôs com capacidade de realizar cirurgias sem deixar cicatrizes ainda estão longe de sair dos livros e filmes de ficção científica. Em compensação, a nanobiotecnologia é uma realidade palpável. Estudos vêm sendo descritos na literatura científica sobre o emprego de nanopartículas como agentes de tratamento de câncer, osteoartrite, distúrbios neurológicos, entre outros.

O tamanho reduzido dos nanomedicamentos traz vantagens em comparação com os produtos convencionais, como seu direcionamento a alvos específicos, sua liberação progressiva do fármaco e a diminuição de efeitos indesejados causados pelo fármaco. Alguns desses avanços já estão disponíveis no mercado, mas boa parte ainda está em fase de estudo. Prevê-se um crescimento animador do mercado nanobiotecnológico nos próximos anos, e o Brasil pode ocupar um lugar de destaque nesse campo.

A liberação controlada de fármacos no organismo por meio da nanobiotecnologia pode contribuir muito para a melhoria da saúde humana. No entanto, o estudo do efeito de longo prazo desses nanomedicamentos no organismo e no meio ambiente dá seus primeiros passos. Nesse sentido, é fundamental o estabelecimento de marcos regulatórios para que sua produção, comercialização e seu descarte sejam feitos de forma segura.

A história da nanotecnologia a serviço da saúde só está começando. ■

Sugestões para leitura

- DURÁN, N.; MATTOSO, L. H.; DE MORAIS, P. C. (eds.) *Nanotecnologia: introdução, preparação e caracterização de nanomateriais e exemplos de aplicação* (São Paulo: Artiber Editora, 2006).
- FRONZA, T.; GUTERRES, S. S.; POHLMANN, A. R.; TEIXEIRA, H. *Nanocosméticos: em direção ao estabelecimento de marcos regulatórios* (Porto Alegre: Editora da UFRGS, 2007).
- MORALES, M. (ed.). *Terapias avançadas: células-tronco, terapia gênica e nanotecnologia aplicada à saúde* (Rio de Janeiro: Atheneu, 2007).