

Nanotecnologia na terapia antálgica

Tais Farias Dolfini
Juliana Pereira Matheus
Wendel Dietze

RESUMO

Grandes pesquisas estão voltadas ao estudo da dor e a seus métodos supressores. Entre os principais fármacos utilizados na abordagem multimodal do tratamento da dor na medicina veterinária estão os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), os anestésicos locais (AL) e os opioides. No entanto, o uso desses fármacos fica limitado devido, principalmente, a seus efeitos adversos sistêmicos, seus tempos de ação reduzidos e suas difíceis administrações. Buscando o controle adequado da dor, diversas pesquisas associando nanotecnologia com fármacos já classicamente utilizados com propósito analgésico vêm sendo realizadas. Elas visam à liberação controlada do fármaco, o prolongamento do período de ação e biodisponibilidade, a redução das doses e dos efeitos adversos, além da facilidade na aplicação. Os primeiros passos já foram dados, mas novos trabalhos nessa área são essenciais para essa tecnologia tornar-se uma realidade clínica. Este trabalho busca amplificar o conhecimento de pesquisas realizadas na área e enfatizar a importância da nanotecnologia, revisando conceitos disponíveis sobre o uso na terapia antálgica com a finalidade de obter seu melhor entendimento e aproveitamento.

Palavras-chave: Controle da dor. Nanomedicina. Nanopartículas. Nanotecnologia. Terapia antálgica.

Nanotechnology in antalgic therapy

ABSTRACT

There are great researches focused on the study of pain and its suppressive methods. Among the main drugs used in the multimodal approach to pain management in veterinary medicine are non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), local anesthetics (LA) and opioids. However, the uses of these drugs are limited, mainly due to their systemic adverse effects, their reduced action times and their difficult administrations. Aiming for the adequate control of the pain, several researches associating nanotechnology with drugs, already classically used for analgesic purposes, have been carried out, working on the controlled release of the drug, prolongation of the action period and bioavailability, reduction of doses and adverse effects, besides the ease in the application. The first steps have already been taken, but new work in this area is essential if this technology is to become a clinical reality. This work seeks to amplify the knowledge about researches in the field and to emphasize the importance of this new technology, reviewing available concepts about the use of nanotechnology in antalgic therapy in order to obtain its better understanding and use.

Keywords: Antalgic therapy. Nanomedicine. Nanoparticles. Nanotechnology. Pain control.

Tais Farias Dolfini – Médica Veterinária pós-graduanda em Anestesia Veterinária – PAV, SP.
Juliana Pereira Matheus – Médica Veterinária, Mestre pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
Wendel Dietze – Graduando em Medicina Veterinária na Universidade Luterana do Brasil – Canoas RS.

Veterinária em Foco	Canoas	v.16	n.1	p.3-10	jul./dez. 2018
---------------------	--------	------	-----	--------	----------------

INTRODUÇÃO

Pesquisas em todo o mundo estão voltadas ao estudo da dor e a seus métodos supressores. Esses são temas muito discutidos e avaliados dentro da medicina, em especial o uso da nanotecnologia (GOLDBERG; MCGEE, 2011).

A nanotecnologia tem sido descrita como a área destinada à criação de materiais que proporcionem eficácia associada ao controle de materiais e estruturas a níveis nanométricos. Nesse âmbito, já é possível criar sistemas de distribuição de drogas com nanopartículas ou microtransportadores. O prefixo “nano” está associado a uma medida de escala nanométrica e corresponde a um milionésimo de um milímetro, e sua escala de utilização varia desde um nanômetro até a centenas dessa unidade de medida (MARQUES, 2009). Já a nanomedicina, segundo o *The European Technology Platform on Nanomedicine* (ETPN, 2012), define-se como a aplicação da nanotecnologia na área da saúde, no que se refere à exploração de novas propriedades químicas, físicas e biológicas de materiais a uma escala nanométrica. A nanomedicina tem um grande impacto na terapêutica, prevenção e diagnóstico de diversas patologias.

O manejo da dor representa parte dos principais objetivos terapêuticos em medicina e, ainda que a eficácia de fármacos esteja comprovada no tratamento da dor, sua administração sistêmica está correlacionada a efeitos colaterais indesejáveis e prejudiciais, como depressão respiratória, sonolência, sedação, náusea, alergia e disfunção celular. Devido a esses fatores, muitos sistemas de liberação de drogas em âmbito nanométrico foram estudados, em especial agentes anestésicos locais, anti-inflamatórios não esteroidais e opioides. Embora atualmente já se empregue a nanomedicina para diagnóstico, monitorização e tratamento de algumas patologias, espera-se uma utilização muito mais ampla. Para tal, este estudo visa revisar o uso de nanopartículas no controle da dor, buscando elucidar aspectos relevantes sobre o assunto.

REVISÃO DE LITERATURA

Nanotecnologia e nanopartículas

Dentro da nanotecnologia, o conceito definido como nanomedicamento consiste em uma molécula capaz de transportar o fármaco para a célula ou órgãos específicos ou, ainda, permitir que o medicamento seja liberado aos poucos no organismo, diminuindo a quantidade de administração, ou seja, o fármaco livre no organismo diminui e, por conseguinte, diminuem suas reações adversas (MELO et al., 2010).

Sistemas carreadores nanoparticulados são adequados quando possuem as seguintes características: atoxicidade, adequada capacidade de carregamento de fármacos ou moléculas bioativas, direcionamento tecidual específico (reduzindo efeitos colaterais), liberação sustentada do fármaco incorporado, estabilidade (física e química) e proteção de fármacos lábeis a degradações, além da possibilidade de produção em grande escala e a esterilização, quando necessária, da formulação final (MÜLLER et al., 2011; ATTAMA et al., 2012).

A veiculação de bioativos em sistemas nanoparticulados tem sido muito estudada para substâncias com baixa biodisponibilidade e alta toxicidade. Entre os sistemas lipídicos particulados mais estudados estão os lipossomas (TORCHILIN, 2012), as micro e nanoemulsões (PAULA et al., 2012), as nanopartículas lipídicas sólidas (SLN – Solid Lipid Nanoparticles) (MÜLLER et al., 2001; ARAÚJO et al. 2013), e os carreadores lipídicos nanoestruturados (NLC – Nanostructured Lipid carriers) (MÜLLER et al., 2011; SEVERINO et al., 2012). As nanopartículas, devido ao seu tamanho diminuto, conseguem alcançar a célula alvo de uma forma mais eficaz. Uma das explicações se dá pela elevada permeabilidade e retenção (EPR) e que resulta da maior facilidade de extravasamento de macromoléculas ou nanopartículas através da circulação sanguínea (SRIRAMAN et al., 2014).

Anti-inflamatório não esteroideal

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINE) são comumente prescritos na prática clínica para o tratamento da dor e inflamação. A utilização de AINE por via tópica é uma boa alternativa para diminuir os efeitos secundários em nível sistêmico. Porém, sua baixa permeabilidade cutânea e seus efeitos adversos, como eritema, limitam seu uso prolongado. Nos últimos anos desenvolveram-se novos sistemas de aplicação destes fármacos fazendo uso da nanotecnologia (ZACHER, 2008).

A eficácia da entrega de meloxicam por via transdermal, através do desenvolvimento de um gel de nanopartículas lipídicas sólidas, conseguiu uma adequada penetração do fármaco, além de uma liberação controlada e sustentada. O gel mostrou-se uma boa opção de administração dessa medicação, a fim de evitar efeitos colaterais gastrointestinais que podem ocorrer após a administração oral (KHURANA et al., 2015).

Em uma pesquisa, foi incorporado o meloxicam em micelas poliméricas de 213-282nm, pH responsivas, para uso via oral, conseguindo uma boa estabilidade com alta eficiência (WORAPHATPHADUNG et al., 2016). Quando as nanopartículas do fármaco se ligam a um polímero catiônico sensível ao pH, ocorre um melhor efeito anti-inflamatório, que persiste por mais tempo e causa menores efeitos adversos, incluindo uma menor ulcerogenicidade. Isso está associado à melhora da solubilidade, da absorção e da biodisponibilidade do meloxicam, uma vez que os fatores responsáveis pela ulcerogenicidade incluem a inibição de prostaglandinas (E1 e E2) e irritação da mucosa gástrica por contato com o fármaco, demonstrando mais uma vez a potencial vantagem do uso da nanotecnologia farmacológica (KHACHANE et al., 2011).

O Piroxicam foi testado em um experimento, em solução e em nanopartícula catiônica (NP) aplicado por via intra-articular, demonstrando uma menor concentração plasmática e uma concentração maior no tecido articular após 24h das nanopartículas, além da diminuição efeitos adversos e um maior tempo de ação nessa disposição (KIM et al., 2016).

Outro estudo comparou os AINEs indometacina, cetoprofeno e piroxicam em suas formulações convencionais e em formulações com nanopartículas de 70-80nm, suspensos

em pomada hidrofílica, para serem utilizados por via percutânea, concluindo a maior penetração e retenção do fármaco, corroborando a maior eficácia anti-inflamatória e necessidade de menores concentrações nas formulações que utilizaram nanotecnologia, evidenciando, ainda, a maior eficácia do piroxicam em relação aos demais fármacos deste estudo (YOKOTA; KYOTANI, 2018).

O lornoxicam é um fármaco de baixa solubilidade em pH ácido, ainda que com uso de nanotecnologia, o que intensifica os efeitos colaterais gastrointestinais, além de possuir um meia vida curta. Em contrapartida, seu uso tópico adjunto a nanopartículas pode ser de grande valia, uma vez que se concentraria localmente e teria seus efeitos secundários gastrointestinais amenizados. Foi então testado um gel de lornoxicam em nanoestruturada de transportadores lipídicos (NLCs) comparado a uma formulação em gel sem nanopartículas, que tem a baixa absorção pelo estrato córneo como barreira. O lornoxicam NLCs teve uma menor absorção sistêmica, significando menos efeitos colaterais sistêmicos. Além disso, sua atividade anti-inflamatória foi maior, tendo uma redução mais efetiva de edema quando comparado, inclusive, à formulação comercial de diclofenaco em gel (PALEI et al., 2017).

Anestésicos locais

Os anestésicos locais (ALs) atuam promovendo um bloqueio reversível da condução nervosa na membrana axonal através da inibição do processo de excitação-condução em nervos periféricos, bloqueando a condutância do íon sódio e, conseqüentemente, a deflagração do potencial de ação após aplicação local e em concentrações adequadas (KATZUNG et al., 2009) e seus efeitos adversos são divididos em três categorias: toxicidade local, toxicidade sistêmica (quando absorvidos) e reações alérgicas, o que leva à investigação de sistemas de liberação capazes de melhorar suas disponibilidades e diminuir efeitos adversos (KANG; SHIN, 2010).

Um estudo experimental associando nanopartículas magnéticas com ropivacaína (MNP/Ropiv) mostrou-se uma alternativa viável para anestesia locorregional. As nanopartículas contendo ropivacaína e a magnetita mineral de óxido de ferro são aplicadas por via intravenosa e com um imã são conduzidas para o local desejado. O bloqueio realizado com MNP/Ropiv teve um efeito semelhante ao bloqueio padrão do nervo. Além da praticidade de aplicação, outra questão discutida foi a redução de riscos. Apesar de a dose usada ser suficiente para causar efeitos tóxicos potencialmente fatais, nenhum dos animais do grupo MNP/Ropiv apresentou efeitos adversos aparentes da ropivacaína, concluindo que a dose segura de ropivacaína combinada com nanopartículas pode ser pelo menos 14 vezes maior, comparada à ropivacaína IV isolada (HEALTH et al., 2014).

Com o intuito de uma liberação controlada de anestésico local e sustentação prolongada dos seus efeitos, um estudo foi feito utilizando nanopartículas à base de ropivacaína e dexametasona, atuando como um intensificador de bloqueio neural. Além disso, uma matriz de termogel de quitosana foi adicionada com o intuito de manter as nanopartículas no local injetado. Um bloqueio neural de ciático em rato foi realizado e as

funções motora e sensorial foram analisadas. Após comparar os grupos de tratamentos com ropivacaína em solução de HCl, ropivacaína em solução de quitosana e ropivacaína com dexametasona em solução de quitosana, em diferentes dosagens, concluiu-se que a dose mais baixa de ropivacaína é preferida por causar menor inflamação tecidual, associada à dexametasona, que potencializa o bloqueio neural e reduz a inflamação tecidual e essa associação de nanofármacos em termogel de quitosana, mantendo as nanopartículas no local injetado, com eficácia de até 48 horas *in vivo*, proporcionando um potencial significativo para aplicações clínicas (FOLEY et al., 2013).

A bupivacaína encapsulada em nanopartículas de poli (lactídeo-coglicolídeo) (PLGA) foi administrada em modelo animal para avaliação de alodinia e hiperalgesia em situação de compressão crônica do gânglio da raiz dorsal. As nanopartículas impediram essa manifestação, fortalecendo a hipótese de que essa tecnologia pode prevenir a ocorrência da hiperexcitabilidade neuronal no pós-operatório, que poderia evoluir para dor neuropática crônica. Isso possibilitou uma melhora significativa nas estratégias atuais para controle e prevenção da dor neuropática, uma vez que fornece liberação prolongada e controlada de anestésico local e com menor toxicidade (WANG et al., 2018).

King et al. (2017), reuniu diversos estudos para apresentar as novas abordagens na anestesia local, enfatizando o uso de nanopartículas como um novo sistema de entrega com diversas vantagens. Com base nesses trabalhos, destacou alguns modelos e suas principais vantagens: o uso da bupivacaína lipossomal acarretou um menor escore de dor e conseqüente uso reduzido de opioides e menor custo de internação em comparação com a bupivacaína pura; a saxitoxina lipossomal produziu bloqueio neural de 2 a 18 dias sem apresentar sinais de toxicidade e mostrou-se eficaz no retardo do surgimento da dor neuropática; Com a tetrodotoxina lipossomal sensível à luz infravermelha, foi possível a liberação controlada e repetitiva de AL desencadeada pela variação da quantidade e duração da radiação da luz infravermelha, sem observar inflamação ou lesão tecidual significativa; a ropivacaína prolipossômica possibilitou uma anestesia prolongada, de aproximadamente 30 horas e vida útil do fármaco de pelo menos dois anos; as nanopartículas associadas à ropivacaína magnética promoveram bloqueio regional seletivo de estímulos nocivos com concentração plasmática sistêmica de reduzida; os hidrogéis termossensíveis e sensíveis ao pH se transformam quando expostos a condições fisiológicas, permitindo um direcionamento sustentado de ALs (KING et al., 2017).

Opioides

Opioides têm sido utilizados como tratamento de referência na dor crônica. No entanto, estão relacionados a efeitos adversos graves. As formulações particuladas foram investigadas como uma alternativa para melhorar a eficácia e a segurança dos opioides (SÃO PEDRO et al., 2016).

A aplicação comercial de um fármaco que usa a nanotecnologia no controle da dor, deixa uma reflexão sobre as mudanças na prática médica com o adendo das nanopartículas e os novos sistemas de entrega de fármacos. O citrato de fentanil administrado por via

transmucosa é um método alternativo a administração sistêmica que oferece conveniência na administração, melhor absorção e farmacocinética (rápido início de ação contornando o trato gastrointestinal e o metabolismo de primeira passagem no fígado), e, portanto, melhor adesão do paciente e eficácia geral (MYSTAKIDOU et al., 2007).

Com a necessidade de formulações de medicamentos que proporcionem alívio da dor de forma mais segura e prolongada, além de uma melhora na solubilidade, na absorção e na seletividade, foi elaborado um pró-fármaco utilizando dendrímeros de poli (amidoamina) para liberação sustentada de morfina. Administrado por via parenteral forneceu 6 horas sustentadas de analgesia sem apresentar toxicidade aguda contra 2 horas do grupo controle. Além disso, os dendrímeros aumentaram a solubilidade do pró-fármaco (WARD et al., 2012).

A comparação da eficiência da chegada de nanopartículas de poli (ácido lático-coglicólico) com superfície modificada com transferrina (Tf) e lactoferrina (Lf) ao cérebro demonstrou que as nanopartículas ancoradas em Tf e Lf obtiveram captação cerebral aumentada em 2,38 e 3,85 vezes, respectivamente, quando comparadas com nanopartículas não conjugadas. Essa melhora na captação se deve à endocitose intracelular mediada pelos receptores Tf e Lf presentes na barreira hematoencefálica. A funcionalização das nanopartículas com Lf mostrou-se superior à Tf, porém a expressão de Lf variou entre os diferentes animais, ressaltando a importância de mais estudos (LALANI et al., 2012).

Geopolímeros nanoestruturados foram elaborados com intuito de liberar de forma segura e controlada opioides de alta potência, como fentanil, após administração por via oral. O melhor resultado foi obtido com as amostras com tamanhos de poros de cerca de 40nm, que exibiram uma liberação inicial satisfatória de 60-80% do conteúdo do fármaco ativo em 10 horas, bem como resistências à compressão razoavelmente alta de 50 a 60 MPa (JÄMSTORP et al., 2010).

CONCLUSÃO

Os trabalhos mostraram a enorme potencialidade de aplicação da nanotecnologia na terapia antálgica, além de sua viabilidade. É uma área a ser explorada na busca por soluções de problemas farmacológicos antigos, com que nos deparamos rotineiramente.

Mais estudos são necessários antes que esses nanofármacos possam ser comercializados de forma segura. Ainda mais quando se leva em consideração que a maioria dos estudos realizados utilizou cobaias e que a busca por nanocarreadores de baixa toxicidade e alta especificidade por área de atuação ainda é uma etapa presente.

REFERÊNCIAS

ATTAMA, Anthony A.; MOMOH, Mumuni A.; BUILDERS, Philip F. Lipid nanoparticulate drug delivery systems: A revolution in dosage form design and development. In: *Recent advances in novel drug carrier systems*. IntechOpen, 2012. ETPN- European Technology

Platform Nanomedicine. Disponível em: <http://cordis.europa.eu/nanotechnology/nanomedicine.htm>. Visualizado em 21/08/2018.

DE ARAUJO, Daniele R. et al. Strategies for delivering local anesthetics to the skin: Focus on liposomes, solid lipid nanoparticles, hydrogels and patches. *Expert opinion on drug delivery*, v.10, n.11, p.1551-1563, 2013.

DE PAULA, Eneida et al. Micro and nanosystems for delivering local anesthetics. *Expert opinion on drug delivery*, v.9, n.12, p.1505-1524, 2012.

FOLEY, Patricia L. et al. A chitosan thermogel for delivery of ropivacaine in regional musculoskeletal anesthesia. *Biomaterials*, v.34, n.10, p.2539-2546, 2013.

GOLDBERG, Daniel S.; MCGEE, Summer J. Pain as a global public health priority. *BMC Public Health*, v.11, n.1, p.770, 2011.

HEALTH, W.; WILLIAMS, Wilkins, L. Nano-anesthesia: New approach to local anesthesia? *Science Daily*, 2014.

JÄMSTORP, Erik et al. Mechanically strong geopolymers offer new possibilities in treatment of chronic pain. *Journal of Controlled Release*, v.146, n.3, p.370-377, 2010.

KANG, Chung; SHIN, Sang-Chul. Preparation and evaluation of bioadhesive dibucaine gels for enhanced local anesthetic action. *Archives of Pharmacol Research*, v.33, n.8, p.1277-1283, 2010.

KATZUNG, B., Masters, S.; Trevor, A. *Basic & Clinical Pharmacology*: McGraw Hill. Lange, 2009.

KATZUNG, Bertram G. et al. (Ed.). *Basic & clinical pharmacology*. English, 13.ed., 2012.

KHACHANE, Parag et al. Eudragit EPO nanoparticles: Application in improving therapeutic efficacy and reducing ulcerogenicity of meloxicam on oral administration. *Journal of Biomedical Nanotechnology*, v.7, n.4, p.590-597, 2011.

KHURANA, S.; JAIN, N. K.; BEDI, P. M. S. Nanostructured lipid carriers based nanogel for meloxicam delivery: Mechanistic, in-vivo and stability evaluation. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, v.41, n.8, p.1368-1375, 2015.

KIM, Sung Rae et al. Increased localized delivery of piroxicam by cationic nanoparticles after intra-articular injection. *Drug Design, Development and Therapy*, v.10, p.3779, 2016.

KING, Chih H. et al. Pharmacologic properties of novel local anesthetic agents in anesthesia practice. *Anesthesiology Clinics*, v.35, n.2, p.315-325, 2017.

LALANI, Jigar et al. Comparative receptor based brain delivery of tramadol-loaded poly (lactic-co-glycolic acid) nanoparticles. *Journal of Biomedical Nanotechnology*, v.8, n.6, p.918-927, 2012.

LIMA, Luiza Ianny de. Desenvolvimento de uma nanoformulação autoemulsificante contendo o alcaloide epiisopiloturina para melhorar sua biodisponibilidade plasmática após administração via oral. 2016. vi, 49 f., il. Dissertação (Mestrado em Nanociência e Nanobiotecnologia) – Universidade de Brasília, Brasília, 2016.

MARQUES, I.; LOPES, C. M.; SOUTO, E. Novos sistemas terapêuticos nanotecnológicos. *Revista da Faculdade de Ciências da Saúde*. Porto: Edições, Universidade Fernando Pessoa, 2009.

MELO, A.; SILVA, T.; SOUZA, L.; MEDEIROS, A.; SORAGE, S. *Terapêutica com nanomedicamentos: um olhar para o envelhecimento*. UNIPÊ – Centro Universitário de João pessoa, 2010.

MULLER, Rainer; SHEGOKAR, Ranjita; KECK, Cornelia. 20 years of lipid nanoparticles (SLN & NLC): Present state of development & industrial applications. *Current Drug Discovery Technologies*, v.8, n.3, p.207-227, 2011.

MYSTAKIDOU, Kyriaki et al. Oral transmucosal fentanyl citrate in cancer pain management: A practical application of nanotechnology. *International Journal of Nanomedicine*, v.2, n.1, p.49, 2007.

PALEI, Narahari N. et al. Lornoxicam loaded nanostructured lipid carriers for topical delivery: Optimization, skin uptake and in vivo studies. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, v.39, p.490-500, 2017.

SÃO PEDRO, André et al. Opioid-based micro and nanoparticulate formulations: Alternative approach on pain management. *Journal of Microencapsulation*, v.33, n.1, p.18-29, 2016.

SEVERINO, Patrícia et al. Current state-of-art and new trends on lipid nanoparticles (SLN and NLC) for oral drug delivery. *Journal of drug delivery*, v.2012, 2012.

SRIRAMAN, Shravan Kumar; ARYASOMAYAJULA, Bhawani; TORCHILIN, Vladimir P. Barriers to drug delivery in solid tumors. *Tissue Barriers*, v.2, n.3, p.29528, 2014.

TORCHILIN, Vladimir P. Multifunctional nanocarriers. *Advanced Drug Delivery Reviews*, v.58, n.14, p.1532-1555, 2006.

WARD, Brent B. et al. Sustained analgesia achieved through esterase-activated morphine prodrugs complexed with PAMAM dendrimer. *Pharmaceutical Research*, v.30, n.1, p.247-256, 2013.

WORAPHATPHADUNG, Thisirak et al. pH-Responsive polymeric micelles based on amphiphilic chitosan derivatives: Effect of hydrophobic cores on oral meloxicam delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, v.497, n.1-2, p.150-160, 2016.

YOKOTA, Junko; KYOTANI, Shojiro. Influence of nanoparticle size on the skin penetration, skin retention and anti-inflammatory activity of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Journal of the Chinese Medical Association*, v.81, n.6, p.511-519, 2018.

ZACHER, J. et al. Topical diclofenac and its role in pain and inflammation: An evidence-based review. *Current Medical Research and Opinion*, v.24, n.4, p.925-950, 2008.