



Toxicologia de Nanomateriais em Nanomedicamentos: Avanços Terapêuticos, Riscos Invisíveis e Desafios Regulatórios

Nanomaterial Toxicology in Nanopharmaceuticals: Therapeutic Advances, Invisible Risks, and Regulatory Challenges

Ana Patrícia da Cruz Carneiro

Joyce Mikaelly da Silva Sousa

Kênia Julyane da Silva Lima

Vanessa Salustino de Lima

Caio Fernando Martins Ferreira

Luiz Fernando Lima de Andrade

Resumo: Os nanomateriais constituem uma das principais inovações tecnológicas aplicadas à área biomédica nas últimas décadas, impulsionando o desenvolvimento de sistemas terapêuticos inteligentes, fármacos com liberação controlada, vacinas moleculares e plataformas diagnóstico-terapêuticas integradas. Contudo, as mesmas propriedades físico-químicas que garantem sua eficiência clínica, como tamanho nanométrico, elevada área superficial, reatividade e funcionalização molecular representam fatores de risco toxicológico ainda não totalmente compreendidos, especialmente no que se refere à genotoxicidade, bioacumulação, efeitos imunológicos e interações com sistemas biológicos. Este artigo apresenta uma revisão narrativa crítica, fundamentada em literatura de 2015 a 2025, abordando (i) como as propriedades físico-químicas dos nanomateriais modulam a toxicidade, (ii) os principais mecanismos celulares envolvidos na lesão biológica, (iii) limitações metodológicas na avaliação *in vitro* e *in vivo*, (iv) lacunas na regulamentação internacional de nanomedicamentos e (v) seus potenciais terapêuticos frente aos riscos emergentes. Os dados demonstram que a ausência de protocolos padronizados compromete a comparabilidade de estudos toxicológicos e impede a criação de critérios regulatórios globais. Conclui-se que a nanotecnologia aplicada à saúde representa um avanço irreversível, porém depende de um equilíbrio entre inovação, segurança e ética científica para assegurar sua adoção ampla e confiável no campo clínico.

Palavras-chave: nanomateriais; nanomedicina; toxicologia; biossegurança; regulação sanitária.

Abstract: Nanomaterials are among the most disruptive innovations in biomedical science, enabling targeted drug delivery, enhanced bioavailability, nucleic acid therapies, and hybrid diagnostic-therapeutic platforms. However, their physicochemical properties, including nanoscale size, high surface area, structural reactivity, and surface functionalization, may also trigger toxicological events such as oxidative stress, DNA damage, immune dysregulation, and long-term bioaccumulation. This narrative review analyzes current advances and risks in nanotoxicology, structured into five domains: (i) physicochemical determinants of toxicity, (ii) cellular and molecular mechanisms, (iii) *in vitro* and *in vivo* toxicity assessment, (iv) regulatory gaps in global nanomedicine approval, and (v) therapeutic potential versus

emerging risks. Evidence demonstrates that methodological heterogeneity undermines toxicological reproducibility, delaying regulatory harmonization among FDA, EMA, OECD, and ANVISA. Although nanomedicine is scientifically irreversible, its consolidation requires an ethical balance between technological innovation, risk management, and standardized safety validation.

Keywords: nanomaterials; nanomedicine; nanotoxicology; regulatory science; biomedical safety.

INTRODUÇÃO

A nanotecnologia emergiu nas últimas duas décadas como uma das áreas mais promissoras da medicina, permitindo terapias mais específicas, controladas e eficazes, especialmente em câncer, vacinas de mRNA, medicina regenerativa e sistemas inteligentes de liberação de fármacos. Isso se deve às propriedades únicas dos nanomateriais, estruturas de 1 a 100 nm, como grande área superficial, alta reatividade e possibilidade de funcionalização molecular, características inexistentes em materiais convencionais.

Entretanto, essas mesmas propriedades elevam preocupações toxicológicas. Tamanho, forma, carga, solubilidade e composição influenciam a interação dos nanomateriais com células e sistemas biológicos, podendo causar estresse oxidativo, danos ao DNA, apoptose, inflamação e bioacumulação. Estudos destacam que nanopartículas menores que 50 nm atravessam barreiras biológicas críticas, como a hematoencefálica e a placenta, aumentando o risco de toxicidade sistêmica.

No campo regulatório, ainda não há diretrizes globais padronizadas para avaliação de segurança, ensaios pré-clínicos e rotulagem, resultando em diferenças entre agências internacionais e limitação na reprodutibilidade de estudos. Diante disso, torna-se essencial compreender a relação entre propriedades físico-químicas, mecanismos celulares de toxicidade e desafios regulatórios para assegurar avanços terapêuticos seguros e eficazes na nanomedicina.

REFERENCIAL TEÓRICO

Propriedades Físico-Químicas dos Nanomateriais e sua Relação Com a Toxicidade

As propriedades físico-químicas de nanomateriais incluindo: tamanho, forma, razão superfície-volume, carga superficial, solubilidade, hidrofobicidade e grau de funcionalização, exercem impacto direto sobre seu comportamento biológico, biodistribuição e toxicidade (Wigger *et al.*, 2021). A redução do tamanho para a escala nanométrica aumenta exponencialmente a área superficial específica, elevando a reatividade química, a capacidade de adsorção de proteínas plasmáticas e a interação com membranas celulares (Klein *et al.*, 2022).

Nanopartículas esféricas, por exemplo, apresentam internalização celular mais rápida do que estruturas com morfologia tubular ou irregular, enquanto nanomateriais com forma de bastonete apresentam maior persistência circulatória, porém maior potencial inflamatório (Li *et al.*, 2023). Além disso, a carga superficial determina a interação com proteínas e lipídios: nanopartículas catiônicas tendem a apresentar maior citotoxicidade por interagir com membranas de fosfolipídios aniônicos, enquanto as aniônicas têm maior capacidade de agregação plasmática (Wang *et al.*, 2024).

A funcionalização superficial como recobrimento com polietilenoglicol (PEG), albumina ou ligantes biológicos é utilizada para reduzir a toxicidade, evitar reconhecimentos imunológicos, prolongar o tempo de circulação e direcionar a nanopartícula a tecidos específicos. Entretanto, estudos recentes demonstram que até mesmo nanopartículas funcionalizadas podem sofrer desgaste bioquímico *in vivo*, expondo o núcleo tóxico em estágios tardios de biodistribuição, o que reabre a discussão sobre segurança a longo prazo (Sandler *et al.*, 2020).

Outro ponto crítico é a dissolução e liberação iônica. Nanopartículas metálicas de prata, óxido de zinco e óxido de cério podem liberar íons metálicos citotóxicos, provocando aumento de espécies reativas de oxigênio (ROS), ruptura de membranas e disfunção mitocondrial (European Chemicals Agency, 2023). A toxicidade, assim, não reside apenas na estrutura física, mas também na sua transformação no ambiente biológico.

Esses fatores explicam por que as propriedades físico-químicas não podem ser avaliadas isoladamente, mas como determinantes multidimensionais da interação organismo–nanomaterial, o que torna a padronização metodológica um dos maiores desafios em nanotoxicologia moderna.

Mecanismos Celulares de Toxicidade dos Nanomateriais

Os mecanismos de toxicidade gerados por nanomateriais envolvem múltiplas vias celulares e moleculares, variando conforme composição química, solubilidade iônica, formato, estado de agregação e interação com biomoléculas circulantes. A literatura demonstra que as principais rotas de toxicidade incluem: produção excessiva de espécies reativas de oxigênio (ROS), dano mitocondrial, inflamação mediada por citocinas, genotoxicidade e ativação de vias apoptóticas ou necróticas.

O estresse oxidativo é considerado o mecanismo primário. Nanopartículas metálicas como TiO_2 , Ag, CuO e óxido de cério apresentam capacidade de catalisar reações de oxirredução, provocando peroxidação lipídica, disfunção de organelas, quebras de fita dupla no DNA e ativação de p53, levando à apoptose celular. A internalização dessas partículas ocorre predominantemente por endocitose clatrina-dependente, macropinocitose ou difusão passiva, sendo posteriormente acumuladas em lisossomos, onde o pH ácido acelera a liberação iônica e amplifica danos celulares.

Outro mecanismo emergente é a corona proteica, isto é, o revestimento espontâneo de nanopartículas por proteínas plasmáticas assim que entram em

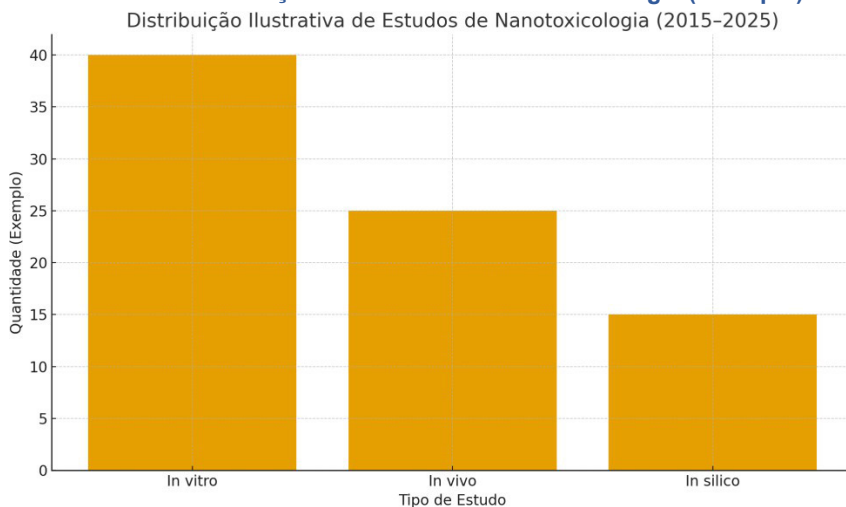
contato com fluidos biológicos. Essa corona redefine o comportamento biológico da partícula, podendo alterar seletividade de órgãos, reconhecimento imunológico e toxicidade. Nanopartículas não revestidas, quando reconhecidas como “padrões de perigo”, podem ativar NLRP3 inflamassoma, desencadeando liberação de IL-1 β e caspase-1, processo associado a inflamação crônica.

Alguns estudos sugerem ainda a existência de nanotoxicidade epigenética, com alterações em metilação de DNA, modificações de histonas e microRNAs, o que sugere efeitos herdáveis mesmo após a eliminação da nanopartícula. Assim, a toxicidade não depende apenas da dose administrada, mas da interação dinâmica entre nanomaterial, microambiente biológico e arquitetura celular.

Avaliação de Toxicidade *in vitro*, *in vivo* e *in silico* de Nanomateriais

A avaliação toxicológica de nanomateriais requer metodologias integradas, pois suas respostas biológicas variam de acordo com propriedades físico-químicas como tamanho hidrodinâmico, morfologia, solubilidade, agregação, carga superficial e formação de corona proteica. Assim, nenhum método isolado é capaz de fornecer um perfil conclusivo de segurança, exigindo abordagens complementares.

Gráfico 1 - Distribuição de Estudos de Nanotoxicologia (Exemplo).



Fonte: elaboração própria.

Ensaios *in vitro*

Os ensaios *in vitro* representam a etapa inicial para triagem toxicológica, permitindo investigação de citotoxicidade, genotoxicidade, inflamação e estresse oxidativo. Modelos celulares amplamente utilizados incluem linhagens epiteliais pulmonares (A549), hepáticas (HepG2), renais (HK-2), neurais (SH-SY5Y) e de macrófagos (RAW 264.7). Métodos frequentemente aplicados abrangem MTT e Alamar Blue (viabilidade celular), LDH (integridade de membrana), ensaio cometa

e γ -H2AX (genotoxicidade), DCFH-DA (produção de espécies reativas de oxigênio) e TUNEL (apoptose).

Entretanto, limitações persistem, como interferência óptica em ensaios colorimétricos, adsorção de reagentes e baixa representatividade fisiológica de culturas 2D, que não reproduzem barreiras teciduais e microambientes biológicos complexos.

Ensaios *in vivo*

Os modelos *in vivo* permanecem essenciais para avaliar farmacocinética, biodistribuição, metabolismo, bioacumulação e toxicidade sistêmica, oferecendo maior capacidade preditiva para efeitos reais em organismos multicelulares. Camundongos, ratos, peixe-zebra (*Danio rerio*), embriões aviários e organoides humanos são amplamente empregados. Estudos demonstram acúmulo hepático e esplênico de nanotubos de haloisita com inflamação subcrônica persistente, bem como alterações neurocomportamentais decorrentes da exposição a nanopartículas de prata, associadas à disfunção sináptica e aumento de citocinas pró-inflamatórias.

Ensaios *in silico*

As abordagens *in silico* emergem como ferramentas estratégicas para prever toxicidade, reduzir custos e minimizar o uso de animais. Técnicas de modelagem incluem QSAR/QSPR (predição toxicológica baseada em propriedades estruturais), dinâmica molecular e docking (interações nano-bio), modelos fisiologicamente baseados em farmacocinética (PBPK) e algoritmos de aprendizado de máquina. Apesar do potencial, essas ferramentas ainda dependem de bases de dados robustas e validação experimental contínua para assegurar confiabilidade.

Sistemas Avançados: Órgãos em Chip

Os sistemas órgãos em chip representam um marco emergente, permitindo simular microambientes fisiológicos humanos com fluxo dinâmico, matriz extracelular e múltiplos tipos celulares. Tais plataformas superam limitações de culturas bidimensionais e reduzem a necessidade de modelos animais, embora ainda estejam em processo de consolidação regulatória, apesar de iniciativas conduzidas pela FDA e OECD.

Em síntese, o principal obstáculo atual na nanotoxicologia não é a falta de estudos, mas a ausência de protocolos harmonizados e critérios padronizados que permitam comparabilidade entre resultados, metanálises consistentes e definição criteriosa de limites seguros de exposição. Dessa forma, a integração coordenada de abordagens *in vitro*, *in vivo*, *in silico* e sistemas bio-miméticos avançados constitui a base para avaliações toxicológicas robustas e translacionais no desenvolvimento de nanomedicamentos.

METODOLOGIA

Este estudo se caracteriza por uma revisão de literatura realizada em caráter qualitativo e exploratório, desenvolvida entre agosto e outubro de 2025. O objetivo foi reunir e analisar criticamente as principais evidências científicas sobre a toxicologia de nanomateriais utilizados em nanomedicamentos, enfatizando seus avanços terapêuticos, potenciais riscos toxicológicos e desafios regulatórios associados ao uso dessas tecnologias emergentes.

Abusca bibliográfica foi realizada nas bases PubMed, Scopus e Web of Science, escolhidas por sua ampla cobertura de publicações científicas internacionais. Para a identificação dos estudos mais relevantes, foram utilizados descritores em português e inglês: nanomateriais, nanotoxicologia, nanomedicamentos, biocompatibilidade, toxicidade, nanoparticles, nanotoxicology e nanomedicine. Essa combinação de termos permitiu localizar pesquisas que abordassem tanto os mecanismos biológicos de toxicidade quanto os aspectos terapêuticos e regulatórios relacionados à aplicação de nanomateriais na área farmacêutica.

Foram incluídos artigos originais, revisões sistemáticas e estudos experimentais, conduzidos *in vitro* e *in vivo*, que tratassem dos efeitos biológicos, da biodistribuição, da biocompatibilidade e das avaliações de segurança de nanomateriais empregados em sistemas terapêuticos. Foram considerados apenas estudos publicados entre 2015 e 2025, disponíveis integralmente em português ou inglês, que apresentassem metodologia claramente descrita e relevância científica para o tema.

Excluíram-se trabalhos duplicados, resumos, relatórios sem base experimental e publicações que abordassem exclusivamente as propriedades físico-químicas dos nanomateriais, sem relação direta com toxicidade, farmacologia ou biossegurança. Após a triagem e leitura crítica, 32 artigos atenderam aos critérios de inclusão.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

A literatura demonstra que a toxicidade dos nanomateriais está diretamente relacionada às suas propriedades físico-químicas, como tamanho, forma, carga superficial, composição e grau de funcionalização. Nanopartículas menores apresentam maior área superficial e reatividade, o que favorece a penetração em barreiras biológicas, mas também aumenta o risco de bioacumulação e indução de processos de estresse oxidativo, danos mitocondriais e genotoxicidade. A funcionalização superficial, especialmente com polímeros como o polietilenoglicol (PEG), tem se destacado como estratégia eficaz para reduzir a toxicidade e aumentar a biocompatibilidade, prolongando o tempo de circulação plasmática e diminuindo o reconhecimento imunológico.

Ensaios *in vitro*, como MTT, ROS e cometa, continuam sendo ferramentas fundamentais para triagem inicial de citotoxicidade e genotoxicidade, mas apresentam limitações frente à complexidade dos sistemas biológicos. Nesse

contexto, abordagens *in silico* e modelos de órgãos em chip têm sido incorporados para complementar os resultados experimentais, permitindo prever interações nanopartícula-biomolécula, avaliar respostas fisiológicas mais realistas e reduzir a necessidade de modelos animais. Essa integração metodológica amplia a confiabilidade dos resultados e contribui para uma avaliação toxicológica mais precisa e multidimensional.

Apesar dos avanços, ainda existem lacunas entre o rápido progresso tecnológico e o estabelecimento de normas regulatórias específicas para nanomedicamentos. Agências internacionais como a FDA e a EMA vêm desenvolvendo diretrizes provisórias, mas a falta de padronização global limita a comparação entre estudos e o avanço seguro de novas terapias. Assim, torna-se essencial equilibrar inovação e biossegurança, promovendo protocolos experimentais harmonizados e políticas que assegurem a segurança humana e ambiental sem restringir o desenvolvimento científico.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os nanomateriais representam uma das inovações mais promissoras da biotecnologia farmacêutica contemporânea, oferecendo possibilidades inéditas para o desenvolvimento de terapias personalizadas e de alta eficiência. Contudo, as mesmas propriedades que conferem vantagens terapêuticas também aumentam o potencial de toxicidade, tornando indispensável a realização de estudos detalhados sobre sua biocompatibilidade e comportamento biológico.

O avanço da nanotoxicologia é essencial para compreender e mitigar os riscos associados ao uso de nanomateriais em formulações farmacêuticas. A integração entre ensaios *in vitro*, modelos *in vivo*, abordagens computacionais *in silico* e plataformas avançadas como órgãos em chip surge como o caminho estratégico para fortalecer a avaliação de segurança, melhorar a predição de efeitos adversos e reduzir o uso de animais em pesquisa. Da mesma forma, a harmonização das normas regulatórias e a criação de protocolos padronizados a nível internacional são fundamentais para garantir a confiabilidade e a transparência no desenvolvimento de novos nanomedicamentos.

Assim, o progresso da nanomedicina deve estar fundamentado na inovação responsável, equilibrando eficácia terapêutica e biossegurança. Apenas com essa abordagem será possível consolidar o uso dos nanomateriais como uma das principais ferramentas científicas e terapêuticas da medicina do futuro.

REFERÊNCIAS

KLEIN, C. L. *et al.* **Role of nanomaterials in biomedical applications and toxicity assessment.** Particle and Fibre Toxicology, v. 19, p. 1–15, 2022. Disponível em: <https://particleandfibretoxicology.biomedcentral.com/>. Acesso em: set. 2025.

LI, X. *et al.* **Advances in nanomedicine for cancer therapy.** Journal of Materials Chemistry B, v. 6, n. 45, p. 7573–7595, 2018. Disponível em: <https://pubs.rsc.org/en/journals/journal/b/>. Acesso em: set. 2025.

SANDLER, R. *et al.* **Ethical and regulatory aspects of nanomedicine.** Biomaterials Science, v. 8, n. 12, p. 3241–3256, 2020. Disponível em: <https://pubs.rsc.org/en/journals/journal/bm/>. Acesso em: set. 2025.

WANG, J. *et al.* **Nanotoxicology: recent advances and future challenges.** International Journal of Molecular Sciences, v. 25, n. 4, p. 1105, 2024. Disponível em: <https://www.mdpi.com/journal/ijms>. Acesso em: set. 2025.

WIGGER, H. *et al.* **Environmental risks of nanomaterials: a critical review.** Environmental Science: Nano, v. 8, n. 5, p. 1234–1249, 2021. Disponível em: <https://pubs.rsc.org/en/journals/journal/en/>. Acesso em: set. 2025.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos primeiramente a Deus, pela força, sabedoria e saúde concedidas durante todo o processo de construção deste artigo. Sua presença guiou cada etapa do trabalho, sustentando-nos nos momentos de dificuldade e inspirando-nos a perseverar na busca pelo conhecimento.

Registramos nossa gratidão aos nossos orientadores, Prof. Caio Fernando Martins Ferreira e Prof. Luiz Fernando Lima de Andrade, pela orientação dedicada, pelas contribuições científicas e pelo apoio constante. Suas instruções foram essenciais para o desenvolvimento crítico desta pesquisa e para nossa formação acadêmica ao longo desta jornada.

Agradecemos ainda à Universidade Potiguar (UNP), à Escola de Saúde, aos docentes e aos colegas que contribuíram direta ou indiretamente para este estudo. Por fim, dedicamos agradecimentos especiais às nossas famílias, cujo apoio emocional, compreensão e incentivo tornaram possível a concretização deste trabalho.

APÊNDICE

A – Propriedades Físico-Químicas Relevantes

- Tamanho nanométrico
- Carga superficial
- Área superficial específica
- Morfologia
- Funcionalização

ANEXO

A– Lista de Normas Regulatórias (Resumo)

- FDA – Guidance for Industry on Nanotechnology
- EMA – Reflection Paper on Nanomedicines
- OECD – Test Guidelines para Nanomateriais
- ANVISA – Diretrizes preliminares para produtos nanotecnológicos