



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE**  
**PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**  
**TESE DE DOUTORADO**



# **Farmacovigilância de Nanomedicamentos: Desafios na inexistência de marco regulatório em nanosseguurança**

**Fabian Teixeira Primo**

RIO GRANDE  
Dezembro de 2021



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE**  
**PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**  
**TESE DE DOUTORADO**



## **Farmacovigilância de Nanomedicamentos: Desafios na inexistência de marco regulatório em nanossecurança**

Tese apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande

Doutorando: Fabian Teixeira Primo  
Orientadora: Profa. Dra. Cristiana Lima Dora

RIO GRANDE  
Dezembro de 2021

Rio Grande, 2021

**Fabian Teixeira Primo**

Tese apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande

**Farmacovigilância de Nanomedicamentos: Desafios na inexistência de marco regulatório em nanossecurança**

**Banca Examinadora:**

Prof. Dr. Flávio Manoel Rodrigues da Silva Júnior – FURG

Profa. Dr. Leonardo Régis Leira Pereira – FCFRP-USP

Prof. Dr. Wilson Engelman – UNISINOS

Profa. Dra. Mariana Appel Hort (Suplente) – FURG

Profa. Dra. Cristiana Lima Dora

## AGRADECIMENTOS

Desafio tão grande quanto escrever esta tese, é pensar a forma de agradecer a todas as pessoas que fizeram parte desta minha trajetória acadêmica, uma vez que a construção de um trabalho, que representa a legitimação acadêmica, é tão ou mais importante que o seu produto final.

Início os agradecimentos por meus pais Armando e Rosa Maria que sempre primaram pela minha educação, me oferecendo a oportunidade de estudar, além de estarem sempre presentes, o que é uma imensa felicidade. Agradecimento especial ao meu pai que sempre foi exemplo de pesquisador e profissional dedicado que além de me proporcionar a instrumentalização e o rigor acadêmico da norma culta em todos os documentos produzidos em minha trajetória acadêmica, com seu olhar primoroso e aguçado realizou as correções e revisões da presente tese.

Uma vez dentro dos bancos universitários, algumas pessoas me convenceram a continuar os estudos após a graduação, mostrando-me a nobre função da pesquisa e produção de novos conhecimentos. Um agradecimento ao Prof. Dr. José Aparício Brittes Funck, um grande mestre com quem tive o privilégio de compartilhar espaços acadêmicos sempre me induzindo a pensar criticamente e lutar pelos ideais da nobre profissão farmacêutica. Além disso, a vida me proporcionou a felicidade de tê-lo como um grande amigo e parceiro.

Agradeço a Professora Dra. Cristiana Lima Dora pela confiança, pela amizade e, paciência. Agradeço ainda, pela coragem em ter me aceito como orientando nesta difícil jornada que é discutir segurança de medicamentos de base nanotecnológica em um momento ainda de grandes desafios.

Aos colegas do laboratório por terem tornado os meus dias na Universidade tão prazeroso! Foi extremamente enriquecedor conhecer e conviver com cada um de vocês, em especial a Gabriela, Jamile, Gustavo e, Virgínia. Agradeço ainda a todos os colegas de doutorado, que vivenciaram juntos as aulas, momentos de estudo e, de escrita de artigo, no decorrer desta jornada.

Estendo meus agradecimentos aos amigos que dividiram comigo tanto carinho e alegrias. Esses agradecimentos vão muito além dos anos de doutorado, pois falam de momentos especiais cotidianos, que pudemos compartilhar juntos. Com certeza aprendi como a vida pode ser mais leve ao lado de vocês.

E, um agradecimento especial aos Professores Wilson Engellman, Flávio Manoel Rodrigues da Silva Júnior e Leonardo Régis Leira Pereira, os quais tenho muito respeito e admiração e, que para minha alegria e honra aceitaram ser banca desta tese.

Meu agradecimento mais profundo só poderia ser dedicado a minha família. O tempo todo ao meu lado, incondicionalmente, sempre me proporcionando tranquilidade para seguir em frente com meus objetivos, mesmo nos momentos mais difíceis, sempre me fazendo acreditar que chegaria ao final esta difícil, complicada, entretanto, gratificante etapa. Sou grato por cada gesto carinhoso, cada sorriso e cada palavra de incentivo. Muito Obrigado Luciene, Arthur e Henrique, meus grandes amores!!!!

## SUMÁRIO

RESUMO	8
ABSTRACT	9
Lista de figuras	10
Lista de abreviaturas e siglas	11
I. Prefácio	13
II. Capítulo 1 - Introdução	16
1. Contextualização	16
III. Capítulo 2 - Objetivos	20
1. Objetivos	20
1.1. Objetivo Geral	20
1.2. Objetivos Específicos	20
IV. Capítulo 3 – Método	21
1. Contextualização	21
2. Abordagem metodológica	21
3. Delineamento	23
3.1. Busca de dados da literatura	23
3.2. Identificação e caracterização de nanomedicamentos	24
V. Capítulo 4 - A nanotecnologia e as Ciências Farmacêuticas	25
1. Contextualização	25
2. Nanoestruturas utilizadas nas Ciências Farmacêuticas	28
2.1. Nanopartículas Poliméricas	30
2.1.1. Micelas poliméricas	31
2.1.2. Dendrímeros	32
2.2. Nanopartículas Lipídicas	33
2.2.1. Lipossomas	33
2.2.2. Nanopartículas lipídicas sólidas e Carreador lipídico nanoestruturado	35
2.3. Nanopartículas Inorgânicas	37
2.3.1. Nanopartículas metálicas	37
2.3.2. Nanotubos de carbono	38
3. Nanomedicamentos	39
4. Considerações finais e perspectivas	41
VI. Capítulo 5 – Aspectos regulatórios no contexto da nanotecnologia	43
1. Cenário regulatório dos medicamentos	43
2. Regulação de medicamentos	49
2.1. Regulação de medicamentos novos	50
2.2. Regulação de medicamentos genéricos e similares	51
2.3. Regulação de medicamentos biológicos	52
3. Regulação de nanomedicamentos no contexto da nanotecnologia	54
3.1. Contextualização	54
3.2. Aspectos regulatórios de nanomedicamentos na Europa	55

3.3.	A Regulamentação de nanomedicamentos nos Estados Unidos da América	57
3.4.	Contexto da regulação de nanomedicamentos no Brasil	58
4.	Considerações/perspectivas	60
VII.	Capítulo 6 – Reflexões bioéticas acerca da inovação em Nanomedicamentos	63
1.	Introdução	64
2.	Benefícios dos Nanomedicamentos	65
3.	Nanomedicamentos e os seus riscos	66
4.	Reflexões Nanoéticas	68
5.	Conclusão	71
VIII.	Capítulo 7 – Farmacovigilância de medicamentos de base nanotecnológica	73
1.	Introdução	73
2.	Segurança do paciente	75
3.	Farmacovigilância	77
3.1.	Métodos de avaliação e investigação de sinais em Farmacovigilância	80
3.1.1.	Vigilância Passiva	80
3.1.2.	Vigilância Ativa	81
3.1.3.	Estudos epidemiológicos	81
3.1.4.	Mineração de dados	81
3.2.	Sistemas de Farmacovigilância e sua evolução histórica	82
3.3.	Farmacovigilância no Brasil	84
3.4.	Farmacovigilância de Nanomedicamentos	88
4.	Conclusão/Perspectivas	91
IX.	Capítulo 8 – Nanomedicamentos: Proposta de framework regulatório	92
1.	Introdução	92
2.	Nanomedicamentos	93
2.1.	Contextualização	93
2.2.	Contexto Regulamentar	94
2.3.	Proposta de framework regulatório	97
3.	Considerações finais	104
X.	Capítulo 9 – Conclusões e Considerações Finais	106
XI.	Referências bibliográficas	109
XII.	Anexo 1	134

## RESUMO

A nanotecnologia é uma tecnologia transdisciplinar e, tem sido apontada como uma nova revolução tecnológica, devido ao seu enorme potencial de inovação, especialmente, na área da saúde. Um dos ramos mais promissores é no desenvolvimento de nanomedicamentos. Entretanto, apesar do crescente surgimento de nanomedicamentos, os possíveis riscos e impactos na saúde pública e, no ambiente, ainda não foram completamente elucidados, somado ao fato da ausência, na quase totalidade dos países produtores, de normativas e/ou regulamentações específicas que estabeleçam diretrizes para a gestão e monitoramento da segurança na sua utilização. Diante desses fatos, o objetivo deste trabalho foi realizar uma reflexão acerca dos desafios a serem enfrentados pelos órgãos regulatórios no monitoramento da segurança de nanomedicamentos em função da ausência, ou ainda, incipiente legislação para a pesquisa e desenvolvimento, especialmente no Brasil, com vistas a propor ações e estratégias que possam subsidiar a elaboração de normativas e políticas públicas para a regulação e minimização de riscos destes produtos. Para o desenvolvimento do estudo, foi realizado um estudo qualitativo, exploratório-descritivo, utilizando como técnicas de pesquisa a revisão bibliográfica, a análise documental e dos dados disponíveis, de forma que fosse possível responder como é realizada a vigilância pós-comercialização de nanomedicamentos, que foi a questão balizadora desta tese. A partir das informações encontradas, foi realizada a discussão acerca de princípios e indicadores que podem ser adotados como medidas de supervisão e de gerenciamento preventivo dos riscos decorrentes do desenvolvimento nanotecnológico. Foi desenvolvido ainda, uma proposta de framework regulatório com o intuito de contribuir para a implementação de ações com base na abordagem precaucional, por parte do poder público, visando a proposição de padrões e regulamentos específicos obrigatórios para o desenvolvimento seguro dos nanomedicamentos.

**Palavras-chave:** nanotecnologia; farmacovigilância; toxicidade; segurança.

## ABSTRACT

Nanotechnology is a transdisciplinary technology and has been identified as a new technological revolution, due to its enormous potential for innovation, especially in the health area. One of the most promising fields is in the development of nanomedicines. However, despite the growing emergence of nanomedicines, the possible risks and impacts on public health and on the environment have not yet been fully elucidated, in addition to the absence, in almost all of the producing countries, of specific regulations and/or regulations that establish guidelines for the management and monitoring of safety in its use. In view of these facts, the objective of this work was to reflect on the challenges to be faced by regulatory bodies in monitoring the safety of nanomedicines due to the absence, or even incipient, legislation for research and development, especially in Brazil, with a view to to propose actions and strategies that can support the elaboration of norms and public policies for the regulation and minimization of the risks of these products. For the development of the study, a qualitative, exploratory-descriptive study was carried out, using as research techniques the bibliographic review, document analysis and available data, so that it was possible to answer how the post-marketing surveillance of nanodrugs is carried out, which was the guiding question of this thesis. Based on the information found, a discussion was held about principles and indicators that can be adopted as supervisory measures and preventive management of risks arising from nanotechnological development. A proposal for a regulatory framework was also developed in order to contribute to the implementation of actions based on the precautionary approach, by the public authorities, aiming at proposing specific standards and mandatory regulations for the safe development of nanomedicines.

**keywords:** nanotechnology; pharmacovigilance; toxicity; safety.

## Lista de figuras

<b>Figura 1:</b> Metodologia de design, otimização e seleção de um candidato para desenvolvimento pré-clínico .....	28
<b>Figura 2:</b> Principais nanocarreadores dispostos em ordem cronológica .....	29
<b>Figura 3:</b> Principais nanocarreadores utilizados na preparação de nanomedicamentos .....	30
<b>Figura 4:</b> Representação do primeiro lipossoma aprovado pela FDA para o tratamento do câncer .....	33
<b>Figura 5:</b> Potencial de modificação dos lipossomas como sistema de liberação de fármacos, para diagnóstico e/ou teranóstico .....	35
<b>Figura 6:</b> Representação esquemática das etapas envolvidas no processo de pesquisa e desenvolvimento de novos medicamentos .....	78
<b>Figura 7:</b> Proposta de <i>framework</i> regulatório para nanomedicamentos .....	99

## Lista de abreviaturas e siglas

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

CNMM: Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos

CNPq: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico

DECs/BIREME: Descritores em Ciências da Saúde

DNA: ácido desoxirribonucléico

EA: Eventos adversos

ECHA: *European Chemical Agency*

EMA: *European Medicines Agency*

EUA: Estados Unidos da América

FDA: *Food and Drug Administration*

H2020: *Ensuring the safe and sustainable development and application of nanotechnologies*

ICH: *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*

IFA: Insumos farmacêuticos ativos

IN: Instrução Normativa

ISO: *International Organization for Standardization*

JCAHO: *Joint Commission Accreditation of Healthcare Organizations*

LILACS: Latino Americana em Ciência da Saúde

MeSH: *Medical Subject Headings*

MCTI: Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovações

NC: Nanocarreadores

OECD: Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico

OIT: Organização Internacional do Trabalho

OMS: Organização Mundial de Saúde

PEG: Polietilenoglicol

PLA: poli (ácido lático)

PLGA: poli (ácido lático-co-ácido glicólico)

PCL: Poli ( $\epsilon$ -caprolactona)

PNM: Política Nacional de Medicamentos

PRM: Problema relacionado a medicamentos

PubMed: *US National Library of Medicine*

RAM: Reações adversas a medicamentos

REACH: *Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals*

SCENIHR: *Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Risks*

SciELO: *Scientific Eletronic Library Online*

SBPs: *Guidelines on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products*

SINAF: Sistema Nacional de Farmacovigilância do Brasil

SNVS: Sistema Nacional de Vigilância Sanitária

SUS: Sistema Único de Saúde

## I. Prefácio

A nanotecnologia vem sendo considerada uma nova revolução industrial do saber e, provavelmente será responsável por um salto tecnológico sem precedentes na história da sociedade humana. Diante desse otimismo e com o número crescente de pesquisas, especialmente no âmbito farmacêutico, estar-se-á diante da necessidade de debater sob quais condições e que impactos decorrem do uso da nanotecnologia na saúde, bem como onde poderá haver integração entre essa nova tecnologia e os demais sistemas do seu entorno.

Debater os impactos da utilização da nanotecnologia no contexto das ciências farmacêuticas, ou mais especificamente na vigilância pós-comercialização de medicamentos de base nanotecnológica, envolve um universo de temas que, ora se justapõem, ora se sobrepõem, em inúmeras interconexões. Isso pressupõe o entrelaçamento entre diferentes áreas, sob uma mesma base autorreferencial.

Mas vai-se além, pois realizar uma pesquisa e escrever sobre ela é algo natural na comunidade acadêmica, inclusive, diversos autores já abordaram a trajetória histórica da farmacovigilância no contexto nacional e internacional, seguindo cada qual suas formações e experiências pessoais, seus espaços e práticas sociais. Contudo, desbravar uma fronteira ainda incerta, relacionada aos nanomedicamentos, em que há a busca das melhores ferramentas e métodos de como entender esse novo saber, é algo difícil de descrever, pois exige mais do que a utilização de métodos e conceitos definidos, exige estar disposto a romper com paradigmas incrustados na bagagem de formação que todos carregam consigo.

Desta forma, o enfoque que foi adotado nesta tese é de uma visão sistêmica, não tendo por objetivo meramente reproduzir achados, mas utilizar de dados já estudados e situados no âmbito cronológico e contextual para, também contextualizar o objeto de estudo: a farmacovigilância de nanomedicamentos.

A presente tese tem caráter fundamentalmente teórico, na qual se procede uma análise crítica do arranjo político-institucional atual, são identificados, ainda, os pressupostos filosóficos com o intuito de colaborar no debate a respeito da construção de um modelo no contexto de urgente necessidade de implementar um marco regulatório relacionado à nanotecnologia e suas diferentes interfaces, além de buscar a melhor forma de estabelecer delimitações para o seu desenvolvimento científico, contudo, sem negligenciar os riscos advindos desse processo.

Partindo dessa forma de discussão e, a partir dos diferentes enfoques teórico-metodológicos utilizados, a questão que balizou a busca de dados e informações desse estudo foi a seguinte: como é realizada a vigilância pós-comercialização de nanomedicamentos. considerando especialmente a

função regulatória e os processos internacionais de regulamentação, uma vez que já existem vários medicamentos de base nanotecnológica registrados e autorizados para utilização pela população mundial?

A exposição sobre o tema estudado é apresentada sob a forma de capítulos, que além de serem submetidos a revistas de cunho científico, irão compor um livro acerca da temática aqui apresentada.

Assim, nos capítulos iniciais é realizada uma breve contextualização do tema e, a apresentação dos objetivos. No terceiro capítulo é feita a apresentação da abordagem metodológica, demonstrando a escolha das distintas abordagens para entendimento dos caminhos percorridos.

No quarto capítulo é apresentado o estado da arte da nanotecnologia aplicada às ciências farmacêuticas, demonstrando o seu potencial como ferramenta destinada ao desenvolvimento de novos medicamentos, novas formas farmacêuticas e/ou sistemas de liberação de fármacos.

No quinto capítulo é discutida a abordagem regulatória que diz respeito ao registro, comercialização e uso dos medicamentos e o seu inter-relacionamento com a nanotecnologia no Brasil e no exterior.

No sexto capítulo, são apresentadas reflexões do ponto de vista bioético acerca da inovação em Nanomedicamentos. Diante deste novo cenário mundial, em que as novas tecnologias vêm avançando em ritmo acelerado, discute-se a interação entre a nanociência, a nanotecnologia, e sua influência no desenvolvimento de medicamentos, assim como seus riscos e benefícios para a sociedade.

No sétimo capítulo, se realiza a discussão sobre a importância da farmacovigilância no contexto da segurança do paciente. Uma vez que por meio do processo de monitoramento dos medicamentos novos e, daqueles já disponíveis no mercado farmacêutico, é possível identificar os eventos adversos que não foram descritos na pesquisa clínica, e também avaliar a gravidade dessas manifestações na saúde do usuário de medicamentos. Para que assim possa-se promover ações para o gerenciamento dos riscos e estabelecer culturas de segurança nas instituições e para a sociedade. São abordados ainda os aspectos relativos a questão central da tese, ou seja, como ocorre a farmacovigilância de nanomedicamentos.

O capítulo final resgata as inquietações que motivaram a pesquisa e são apresentadas algumas propostas, além daquelas que já se fizeram presentes no processo de discussão. Para, enfim, a partir desses dados e das reflexões expressas no decorrer do estudo possa ser possível contribuir para o aprofundamento da análise das questões relativas a farmacovigilância e minimização de riscos na

utilização de medicamentos de base nanotecnológica, em busca da proteção da saúde dos usuários e da sociedade e, que por ventura ainda não tenham sido abordadas com a profundidade necessária.

Apesar da tese ser um corpo único, a construção dos capítulos permite a leitura isolada, sem prejuízo de entendimento, oportunizando a leitura de tópicos específicos.

“A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu, mas pensar o que ninguém ainda pensou sobre aquilo que todo mundo vê.” (Arthur Schopenhauer)

## **II. Capítulo 1 - Introdução**

### **1. Contextualização**

As inovações tecnológicas são importantes na evolução das sociedades para novos patamares de segurança e bem-estar, por meio de transformações científicas, políticas, culturais e econômicas. A introdução de novas tecnologias, especialmente como a nanotecnologia aplicada à área farmacêutica, apresenta novos caminhos para os tratamentos terapêuticos, trazendo impactos reais para a humanidade (1,2).

Nas últimas décadas, houveram avanços significativos no campo da nanomedicina e da nanobiotecnologia, resultando em vários materiais, sistemas e produtos, incluindo intervenções diagnósticas, agentes terapêuticos e de imagem, permitindo assim uma terapêutica mais eficaz (3,4).

A nanomedicina nada mais é que a aplicação da nanotecnologia na medicina, baseando-se na escala natural dos fenômenos biológicos para produzir soluções precisas para prevenção, diagnóstico e tratamento de doenças (5).

A diferença entre a nanomedicina e os medicamentos convencionais é que esta é inteiramente baseada na química de pequenas moléculas. Ela não cobre apenas os próprios agentes terapêuticos, mas promete combinar as habilidades de entregar esses agentes a regiões ou tecidos específicos do corpo, a células específicas, talvez a um local específico dentro de uma célula e também para tornar a liberação do agente terapêutico responsivo a uma condição fisiológica e realizar uma tarefa específica (1).

Para que se possa compreender a representatividade do setor na economia, de acordo com a IQVIA (multinacional americana que audita o setor) o mercado farmacêutico do Brasil ocupa uma posição de destaque no comércio mundial de medicamentos, podendo chegar à quinta colocação no ranking mundial até 2023. No ano de 2020, o mercado movimentou em torno de R\$190 bilhões, representando 2% do mercado mundial e, em tendência de expansão (6,7).

Segundo estimativa da Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico

(OECD), o mercado mundial dos insumos nanotecnológicos, considerando nanomateriais e nanodispositivos, foi avaliado em 7,24 bilhões de dólares no ano de 2017 (6). Estima-se que, apesar da crise mundial desencadeada pela pandemia do COVID-19, o mercado da nanomedicina deverá ser um dos setores a apresentar um dos crescimentos mais rápidos no setor de saúde, uma vez que está sendo projetado um crescimento a uma taxa de 12,6%, atingindo valores em torno de 387,11 bilhões de dólares em 2027 (7).

Conscientes do impacto e da importância da nanociência, os governantes e investidores vem alocando recursos para o seu desenvolvimento tecnológico. Considerando a produção científica e tecnológica neste setor, estudos revelam que até o final de 2021, um terço das patentes de pesquisa e muitas empresas iniciantes no setor de nanomedicina se engajarão nas aplicações biomédicas, destacando a relevância da nanotecnologia nas áreas complementares da medicina (8,9). É oportuno destacar que o Brasil, desde 2010, encontra-se entre os países que têm prioridade para depósito de patentes relacionadas à nanotecnologia e nanobiotecnologia (10–12).

Os nanomedicamentos, representam grande parcela desta área, pois as inovações relacionadas a eles, geram produtos multifuncionais com melhores especificações em relação à solubilidade e estabilidade. Da mesma forma, permitem o desenvolvimento de novos sistemas de liberação de fármacos, os quais por meio da utilização de diferentes carreadores, como lipossomas e nanopartículas poliméricas e lipídicas, proporcionam vantagens frente aos produtos convencionais, uma vez que melhoram as suas propriedades biofarmacêuticas (13–17).

O aumento da área de superfície de medicamentos nanométricos também pode auxiliar a aumentar a solubilidade e a taxa de dissolução, incrementando, assim, a biodisponibilidade oral, com consequente início mais rápido da ação terapêutica (18,19). Além disso, os medicamentos nanométricos, por causa de sua área de superfície aumentada e atividade biológica, também permitem o uso de concentrações menores de insumos farmacêuticos ativos (IFA), reduzindo, assim, o risco potencial de eventos adversos (EA) (1,20)

É esse enorme potencial aliado a promessas de refinar a medicina e permitir que ela funcione de maneira mais eficiente, que encoraja a maioria das empresas farmacêuticas do mundo a engajar-se na pesquisa em nanotecnologia.

Entretanto, o aumento da atividade biológica pode ser positiva e desejável (por exemplo, atividade antioxidante, capacidade de transporte para a terapêutica, penetração de barreiras celulares para a administração do IFA) ou negativa e indesejável (por exemplo, toxicidade, indução de estresse oxidativo ou de disfunção celular), ou ainda, uma mistura de ambos (21).

Apesar de sua crescente importância científica no campo da inovação tecnológica e, embora haja muito entusiasmo em torno do campo emergente da nanomedicina pode-se perceber que nas esferas jurídica, regulamentar e toxicológica, ainda é preciso avançar na gestão do risco das

nanotecnologias, justamente por englobarem uma combinação de benefícios e promessas, mas também de riscos e incertezas, em função da falta de informações relacionadas à nanotoxicologia, podendo representar riscos à saúde humana e ao meio ambiente (22,23).

Essa promissora tecnologia, representa um desafio para aqueles que lidam com o desenvolvimento tecnológico e sua regulamentação. No Brasil, as ações de regulação sanitária, são atribuições do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS), entretanto, na contramão de outros países mais desenvolvidos, pouco avançou na apropriada regulação dos medicamentos nanotecnológicos (24–26).

Para que um medicamento seja considerado apto ao comércio no Brasil e esteja disponível para a população, este precisa obter um registro junto a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), o órgão regulador nacional. Nesta etapa de registro, a segurança, eficácia e qualidade do medicamento são avaliadas, por meio de ensaios clínicos, visando garantir a saúde pública (27–29).

Todavia, a questão da segurança dos medicamentos não é totalmente elucidada por esses ensaios, pois o método apresenta algumas desvantagens que limitam a capacidade de detecção e identificação de todos os possíveis eventos adversos que o medicamento pode causar. Assim, o monitoramento dos medicamentos disponíveis no mercado farmacêutico, principalmente daqueles considerados novos, ocorre por meio da farmacovigilância. Essa, constitui a última fase dos ensaios clínicos e, cumpre um papel ético e legal, ou seja, de monitorar os medicamentos durante o seu uso em larga escala (30–34).

Além das dificuldades inerentes ao processo de registro de medicamentos no Brasil, um dos desafios para o desenvolvimento e registro de nanofármacos é a insegurança jurídica do arcabouço regulatório, em função da falta de parâmetros específicos para análise nanofarmacêutica, o que pode trazer riscos para a sociedade (25).

Existe uma ampla gama de regulamentações que regem os novos materiais, produtos e medicamentos que chegam ao mercado e ao longo de seu ciclo de vida, a fim de proteger-se contra os diferentes tipos de riscos. Contudo, muito pouco desses regulamentos abordam especificamente a presença de nanomateriais e, em função disso, o Brasil e várias autoridades reguladoras internacionais têm defendido o uso de critérios claros para facilitar e padronizar o processo de enquadramento, como forma de permitir a livre circulação de mercadorias (35).

Normalmente, os órgãos regulatórios organizam esses produtos em grandes classes e/ou categorias, atribuindo-lhes definições abrangentes, de modo a estabelecer uma metodologia legislativa adequada a cada tipo de produto. Contudo, vários produtos compartilham características de várias destas categorias, simultaneamente, dificultando seu enquadramento à luz da legislação sanitária vigente (35).

A importância de uma correta demarcação da fronteira entre os diferentes tipos de produtos, demonstrando a especificidade dos controles que serão efetuados em todo o ciclo de vida, é uma forma de garantir a qualidade, a segurança e a eficácia de acordo o fim a que os mesmos se destinam (36).

Apesar da incipiente regulação e das escassas informações disponibilizadas por parte da agência regulatória nacional, já é possível encontrar, a partir da análise documental dos registros de produtos, alguns medicamentos de base nanotecnológica à disposição da população, mesmo, que a despeito, alguns tenham sido registrados como similares (24,37,38).

É importante, ainda, ressaltar que em muitos casos, não há uma informação clara de que esses medicamentos são de base nanotecnológica, o que fatalmente acarreta uma enorme dificuldade de se realizar um monitoramento adequado e/ou específico, não sendo possível fornecer valiosos dados para a avaliação da segurança desses medicamentos (24,38,39).

No que tange à falta de informação, sobre a (des)regulação, especialmente, nos aspectos relacionados aos riscos destes medicamentos já disponibilizados à população, a presente tese busca compreender e analisar a política de regulação sanitária brasileira incidente sobre nanomedicamentos no contexto globalizado em que esse mercado se insere no cenário atual. Aborda, ainda, a problemática das contradições e possíveis convergências entre diferentes formas de regulação na estruturação de formas plurais de governança dos riscos, do monitoramento e da garantia da segurança do paciente quando da utilização de medicamentos de base nanotecnológica, em um momento em que, no Brasil, ainda não existem regramentos e/ou normativas específicas que possam subsidiar essas ações.

### **III. Capítulo 2 - Objetivos**

#### **1. Objetivos**

##### **1.1. Objetivo Geral**

- Identificar e comparar dados de farmacovigilância e das bases regulatórias vigentes, (no Brasil e exterior), relacionados à nanomedicamentos, com vistas a propor informações relevantes que possam subsidiar ações de minimização de riscos, tanto aos órgãos regulatórios quanto para os fabricantes de produtos nanotecnológicos.

##### **1.2. Objetivos Específicos**

- Realizar um estudo reflexivo acerca da importância da farmacovigilância e da segurança dos nanomedicamentos para os seus usuários, à luz da bioética.
- Identificar e comparar a abordagem regulatória, nacional e internacional, relacionada à farmacovigilância de nanomedicamentos;
- Identificar os nanomedicamentos existentes no mercado e os possíveis eventos adversos relacionados às estruturas dos nanocarreadores, com base em dados da literatura científica;
- Propor ações e estratégias relacionadas a farmacovigilância e minimização de riscos, para medicamentos de base nanotecnológica, com o intuito de fortalecer os dossiês regulatórios dos nanomedicamentos.

## **IV. Capítulo 3 – Método**

### **1. Contextualização**

Este estudo assumiu o desafio de reunir elementos que permitam analisar a farmacovigilância de nanomedicamentos, a partir de sua lógica política e com base no destaque conferido ao uso do conhecimento científico. A investigação dos desafios enfrentados acerca da problemática do monitoramento da qualidade e segurança de nanomedicamentos, em um momento em que ainda não existem regramentos específicos, demanda um enfoque metodológico capaz de fornecer subsídios para a descrição e interpretação do objeto deste estudo.

No presente capítulo, portanto, são apresentadas as bases metodológicas utilizadas no desenvolvimento desta pesquisa, argumentando-se a razão da utilização da abordagem qualitativa e a pesquisa exploratória como amparo para investigação do objeto em questão, utilizando uma combinação de métodos relacionados com os pressupostos da ontologia e da epistemologia. Nesse sentido, são descritos a técnica de coleta de dados e/ou informações, os instrumentos utilizados, e, ainda, de que maneira a análise documental foi desencadeada de maneira que fosse possível estabelecer correlações entre o material teórico e documental explorado.

Diante disso, organiza-se o procedimento metodológico deste estudo, a partir dos debates teóricos que deram origem aos capítulos que se encontram no corpo desta tese.

### **2. Abordagem metodológica**

A metodologia de um estudo científico, conforme explicitado por Minayo (40), é a definição de um conjunto de recursos, meios e procedimentos técnicos que inclui, ainda, as concepções teóricas e o potencial criativo do pesquisador, com sua visão de mundo, considerando-se que esses instrumentos são produzidos e administrados para a realização dos fins de um trabalho.

Para a definição de qual abordagem metodológica seria selecionada, inicialmente, foi realizada uma análise da produção científica tendo como universo os trabalhos científicos no campo da saúde pública, mais especificamente do monitoramento de medicamentos de base nanotecnológica.

Para a busca dos artigos foram utilizadas as bases de dados do Portal da CAPES, da Literatura Latino Americana em Ciência da Saúde (LILACS), *US National Library of Medicine* (PubMed) e, *Scientific Eletronic Library Online* (SciELO). Os descritores foram selecionados a partir das definições encontradas nos Descritores em Ciências da Saúde (DECs/BIREME) e do *Medical Subject*

*Headings (MeSH)*, sendo eles: farmacovigilância/*pharmacovigilance*, nanomedicamentos/*nanomedicine*, toxicidade/*toxicology*.

Sobre o conteúdo das bases de dados selecionadas, foi efetuada a busca pelas combinações de palavras-chave, utilizando os campos título (*article title*), resumo (*abstract*) e palavra-chave (*keywords*). As buscas nas bases de dados retornaram muito poucos resultados para as palavras-chave pesquisadas e suas combinações, mesmo não tendo sido realizada delimitação temporal. Entretanto, em nenhum dos artigos identificados por meio das palavras-chaves foi possível observar a abordagem que o presente estudo realiza, ou seja, os desafios da farmacovigilância de nanomedicamentos.

Diante da relevância da temática para a saúde pública, a estratégia de pesquisa, para atingir os objetivos propostos para este estudo, foi delineada como um estudo qualitativo, exploratório-descritivo, que utiliza como técnicas de pesquisa a revisão bibliográfica, a análise documental e dos dados quantitativos disponíveis.

A adoção da referida estratégia de pesquisa se dá em função da complexidade que requerem as análises que pretendem relacionar conhecimento científico e formulação de políticas de monitoramento de nanomedicamentos.

O procedimento analítico das publicações científicas no campo da farmacovigilância de nanomedicamentos, busca a qualificação e classificação temática da produção científica, assim como também necessita explicitar os inter-relacionamentos dos assuntos a serem abordados. Da mesma forma, foram também coletadas informações secundárias em normas, relatórios, manuais, entre outros documentos, como complemento à análise dos documentos chave.

Na análise qualitativa, em função de suas peculiaridades, a pesquisa tende a ser menos estruturada, uma vez que a ênfase é dada aos algoritmos de extração de sentido (41). Assim, a potência explicativa de um fenômeno ou objeto de estudo encontra-se na profundidade de sua análise, sustentando-se na coerência da estrutura das relações entre seus componentes (42).

Este tipo de estudo, enfatiza as especificidades de um fenômeno, quanto a sua origem e razão de ser. Eles são descritivos. Neles, a palavra escrita ocupa lugar de destaque, visando à compreensão ampla do fenômeno observado como um todo, não reduzindo a variáveis objetivas (43).

Nesse sentido, a análise é tida como reestruturadora de conjuntos de significados, exigindo um esforço intelectual e intuitivo, com o objetivo de rearranjar dados de maneira pertinente, de modo a torná-los compreensíveis globalmente a partir de um problema prático ou teórico que preocupe o pesquisador (44). Permite, portanto, trabalhar com aquilo que é relevante para os indivíduos e os sistemas, sejam eles, sociais, políticos, jurídicos e/ou econômicos. Diante disso, parte das questões e/ou focos de interesse foram sendo definidos e/ou alterados à medida que o estudo se desenvolvia.

Em síntese, estudos que se proponham a abordar a questão de análise de políticas públicas constituem um grande desafio, uma vez que, no anseio de compreender a ação governamental, exige-

se do mesmo um aporte teórico de múltiplas áreas do conhecimento. Isto porque na análise de uma política de saúde, seja ela qual for, é necessário, sempre, que levar em conta a conjuntura na qual ela está inserida – as interferências que sofre, as forças políticas envolvidas, os reflexos de sua implementação e a coerência entre o normativo e a prática diária.

Ademais, a lógica metodológica é a da busca de instrumentos que permitam ao pesquisador uma maior compreensão do processo investigado. Portanto, nessa tentativa de se aproximar da realidade estudada, o pesquisador deve buscar instrumentos de pesquisa que permitam abranger a máxima amplitude da descrição, explicação e compreensão dessa realidade (45).

### **3. Delineamento**

#### **3.1. Busca de dados da literatura**

A escolha da fonte de informação adequada é fundamental para a realização de um estudo científico. Diante disso, foi realizada uma revisão do acervo bibliográfico nas bases de dados disponíveis em bibliotecas virtuais e sítios da rede mundial de computadores, entre as quais as bases de dados do Portal da CAPES, da Literatura Latino Americana em Ciência da Saúde (LILACS), *US National Library of Medicine* (PubMed) e, *Scientific Eletronic Library Online* (SciELO), e em outras fontes de dados, tais como os portais das autoridades regulatórias. Com o objetivo de aprimorar o embasamento teórico, foram ainda utilizados: documentos oficiais (como programas, relatórios, processos, manuais e outras publicações oficiais, técnicas e administrativas); documentos de natureza jurídica (como leis, decretos, portarias e, resoluções); publicações de associações de representação de interesses, boletins e revistas especializadas.

No processo de busca nas bases bibliográficas foram utilizados os termos dos Descritores em Ciências da Saúde (DECs/BIREME) e do *Medical Subject Headings* (*MeSH*) que indexam os artigos, combinados com outros termos contidos em títulos e resumos. Foram, portanto, utilizados os seguintes descritores: *farmacovigilância/pharmacovigilance*, *nanomedicamentos/nanomedicine*, *toxicidade/toxicology*.

O período de busca a princípio não foi limitado, uma vez que, desde a década de 90 do século passado, já seja possível identificar a presença de nanomedicamentos registrados junto às diferentes agências regulatórias espalhadas ao redor do globo, entretanto, ainda não existe um regramento específico e harmonizado que possa nortear a busca por informações acerca do objeto da pesquisa.

A transdisciplinaridade foi imprescindível para o desenvolvimento da pesquisa, pois aponta, de forma crítica e fundamentada, os resultados do tema. Diante disso, a estrutura metodológica

fundamentou-se na revisão do material coletado com a finalidade de compreensão e interpretação do conteúdo dos textos, apresentar um embasamento teórico sobre os principais temas abordados, além de avaliar a evolução histórica quanto a conceitos, competências e responsabilidades dos diferentes entes envolvidos em torno da questão central desta tese. Foram, ainda, analisados os princípios e as características dos processos de inovação, da indústria farmacêutica no desenvolvimento de nanomedicamentos e o papel do governo e das agências reguladoras.

Utilizou-se ainda a comparação como método de análise entre as autoridades reguladoras de medicamentos do Brasil, EUA e a Agência Europeia. Optou-se por esta abordagem comparativa, como forma de identificar as diferenças da realidade de cada autoridade reguladora, levando-se em conta às peculiaridades de cada processo histórico e à relação dinâmica entre as características dos contextos político, social e cultural. A seleção das unidades de análise considerou a agência regulatória nacional, em relação as principais agências reguladoras mundiais com atribuições para registro de medicamentos, levando em consideração a necessidade de ser membro do *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH), que originalmente foi fundado pelas agências reguladoras mencionadas anteriormente, além de representantes da indústria farmacêutica.

Por conseguinte, a conclusão da pesquisa visa responder a questão central deste estudo e identificar os mecanismos para aprimoramento do desempenho do processo de regulação no referido setor.

### **3.2. Identificação e caracterização de nanomedicamentos**

A busca dos medicamentos de base nanotecnológica, disponíveis no mercado nacional e internacional, foi realizada por meio de pesquisa na *internet*, utilizando os portais das agências regulatórias, *sites* das empresas e por fim a literatura especializada. Na busca foram considerados nanomedicamentos, aqueles que mencionaram em sua composição, o termo nano e/ou nanotecnologia, ou ainda, a menção da presença de alguma nanoestrutura de nomenclatura usual.

Um dos desafios encontrados na condução do presente estudo, reside na identificação de quais os medicamentos, efetivamente, são de base nanotecnológica. Os autores que realizaram buscas semelhantes a esta proposta relatam a dificuldade na sua correta identificação (39,46–48)

“Uma coletânea de pensamentos é uma farmácia moral onde se encontram remédios para todos os males.”

Voltaire

## V. Capítulo 4 - A nanotecnologia e as Ciências Farmacêuticas

### 1. Contextualização

A economia mundial, nos últimos séculos, tem exibido ciclos de crescimento ligados às revoluções industriais, as quais são precedidas por desenvolvimentos técnico-científicos disruptivos que mudam significativamente a forma de vida dos indivíduos. A próxima revolução apresenta-se relacionada ao desenvolvimento da nanociência e da nanotecnologia. Em que pese a significativa evolução tecnológica que, juntamente com outras tecnologias, representa alterações históricas inimagináveis como em relação ao tamanho diminuto, à velocidade do desenvolvimento dessas novas tecnologias e ao elevado grau de complexidade envolvidos nesse processo (49).

A etimologia do termo nano, prefixo da palavra nanotecnologia, é atribuída ao grego *nanno-*, de *nános* ‘anão’, e tem sua origem documentada em vocábulos eruditos, a partir do século XIX. Igualmente, o vocábulo tecnologia é derivado do grego e é definido como a utilização do método científico com objetivos práticos e comerciais (50).

A nanotecnologia é considerada uma ciência transversal, pois tem a capacidade de perpassar por todas as áreas do conhecimento. Esta pode ser definida como um campo científico multidisciplinar baseado no desenvolvimento, caracterização, produção e aplicação de estruturas, dispositivos e sistemas com forma e tamanho na escala nanométrica, podendo apresentar propriedades químicas, físico-químicas e comportamentais diferentes daquelas apresentadas em escalas maiores (51,52).

No entanto, ainda persistem debates entre diferentes entidades reguladoras e comunidades científicas em relação à nomenclatura *nano*, quais as dimensões exatas da nanoescala e do que se pode considerar um nanomaterial, permanecendo assim ainda não uniformizados. Uma vez que além das dimensões, outras características, tais como propriedades físico-químicas e farmacodinâmicas, causam incertezas e discordâncias na comunidade científica (53–55)

A Comissão Europeia, em documento que faz recomendações acerca do tema, define nanomaterial como partículas na forma não ligada, como agregado ou aglomerado, em que pelo menos 50% das partículas estão na faixa de 1 nm a 100 nm (56). Por outro lado, a *Food and Drug*

*Administration* (FDA) não estabeleceu definições precisas para os termos nanotecnologia, nanomaterial e/ou nanoescala, ou seja, não estabeleceu uma definição regulatória do termo nanotecnologia ou qualquer vocabulário relacionado. A referida agência, de acordo com o guia publicado em 2017, informa que levará em conta o tamanho e a funcionalidade para considerar se o produto contém nanomateriais ou envolve nanotecnologia (57). Ao contrário das agências mundiais mais importantes, o órgão brasileiro não tem qualquer tipo de definição e/ou informação padronizada acerca dos referidos termos em seus documentos oficiais.

Tendo em vista que o conceito de nanotecnologia ainda encontra-se em construção e diferentes significados vêm sendo atribuídos ao termo, no presente trabalho, para fins de definição, será utilizado o conceito disposto pela *International Organization for Standardization* (ISO) e pelo *National Nanotechnology Initiative* (iniciativa de pesquisa e desenvolvimento do governo norte americano), a qual estabelece a nanotecnologia como ciência e tecnologia que trabalha em nanoescala, compreendida entre 1 a 100 nanômetros (53,56,58,59).

Entretanto, especialmente para aplicações nanomédicas, é difícil definir a faixa limite de 1 a 100 nm, pois o tamanho oferece apenas uma ideia aproximada às novas propriedades. A definição de nanomaterial, não deve se basear apenas no tamanho, uma vez que este, é apenas um parâmetro vital, como também pode ser a forma (60,61).

Pode-se, inclusive, observar no conceito de nanotecnologia no registro de medicamentos, em que está envolvido não apenas a escala, mas as diferentes características resultantes de seu tamanho que resultariam em um melhor desempenho terapêutico do produto. É, portanto, a combinação de novos materiais com novas propriedades e novas técnicas de fabricação que define os nanomateriais (62).

A aplicação da nanotecnologia na medicina recebe o nome de nanomedicina. Esta é considerada a ciência e a tecnologia para diagnosticar, tratar e prevenir doenças e lesões traumáticas, para aliviar a dor e para preservar e melhorar a saúde humana, usando ferramentas moleculares e conhecimento molecular do corpo humano (22).

Os medicamentos que fazem uso desta inovadora tecnologia passam a ser chamados de nanomedicamentos, e podem ser definidos como sendo: “toda a substância ou combinação de substâncias elaborada que possuem distintas propriedades físico-químicas, usada com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico. Sendo esta, uma forma farmacêutica terminada que contém um fármaco em nanoescala ou associado a um nanoadjuvante com ação farmacológica específica visando modular funções metabólicas ou fisiológicas” (63). Os nanomedicamentos podem ser dotados de características diferentes dos medicamentos tradicionais, incorporando fármacos em nanocarreadores (NC) ou modificando os nanofármacos (64).

Pode-se verificar que a utilização e desenvolvimento da nanotecnologia envolvida na indústria farmacêutica é uma nova opção tecnológica que apresenta caminhos inovadores, trazendo hoje impactos reais para a comunidade científica e a sociedade (54,65).

O uso dos nanomateriais, com as mais diversas composições químicas, estruturas, formas e tamanhos, é um tema que vem ganhando notoriedade nas últimas décadas, uma vez que têm sido aplicados como ferramentas inovadoras não apenas no desenvolvimento de novos produtos e/ou estratégias de tratamento, mas também vêm auxiliando a melhorar uma variedade de métodos de prevenção, diagnóstico e adjuvantes terapêuticos (66–69).

A nanotecnologia revolucionou a indústria farmacêutica, principalmente na veiculação de fármacos, assim como, no desenvolvimento de novas estratégias para melhorar a biodisponibilidade, permitir a liberação controlada e o direcionamento de fármacos para o local de ação (70).

Neste contexto, a utilização de determinados nanossistemas, têm demonstrado ser bastante promissores como sistemas de veiculação de IFAs. e, vem sendo amplamente estudado na tentativa de reduzir a disseminação da COVID-19 por meio da aplicação de nanomateriais/nanopartículas nas áreas de diagnóstico, prevenção, tratamento, vacina, teranóstico e intervenção não farmacológica contra o vírus SARS-CoV-2 (71,72)

O desenvolvimento de partículas em nanoescala para encapsular, dispersar, adsorver ou conjugar fármacos desenvolve novas opções de tratamento àqueles fármacos já comercializados e/ou inovadores. Nanoestruturas prometem melhor solubilidade e estabilidade do fármaco, ampliação das propriedades biofarmacêuticas, tais como, maior biodisponibilidade, melhor permeação do fármaco, com distribuição distinta (especificidade e/ou penetração nos tecidos) e liberação controlada, além da redução da frequência de administração, com conseqüente maior adesão do paciente (73,74).

Os nanossistemas tem demonstrado, ainda, a capacidade de carregar múltiplos fármacos em terapia combinatória, assim como sistemas com múltiplas funcionalidades, como é o caso dos sistemas teranósticos, os quais podem ser utilizados no diagnóstico e na terapia concomitantemente (75–77).

No que diz respeito ao processo de desenvolvimento de cada nanomedicamento e, de acordo com a aplicação terapêutica do nanossistema, existem vários aspectos a serem considerados, devendo ser otimizado tendo em conta a dosagem, a via de administração e a posologia. Para além dessa evidente necessidade do nanomedicamento demonstrar a atividade farmacológica, os novos produtos, devem igualmente demonstrar um parecer favorável nos parâmetros de farmacocinética, segurança e de especificação de produto como capacidade de carga, segurança, estabilidade e taxa de liberação de fármacos (47).

A metodologia para a sua criação deve seguir a seqüência de pontos de verificação, comuns a todos os nanossistemas, esquematizada na figura 1.

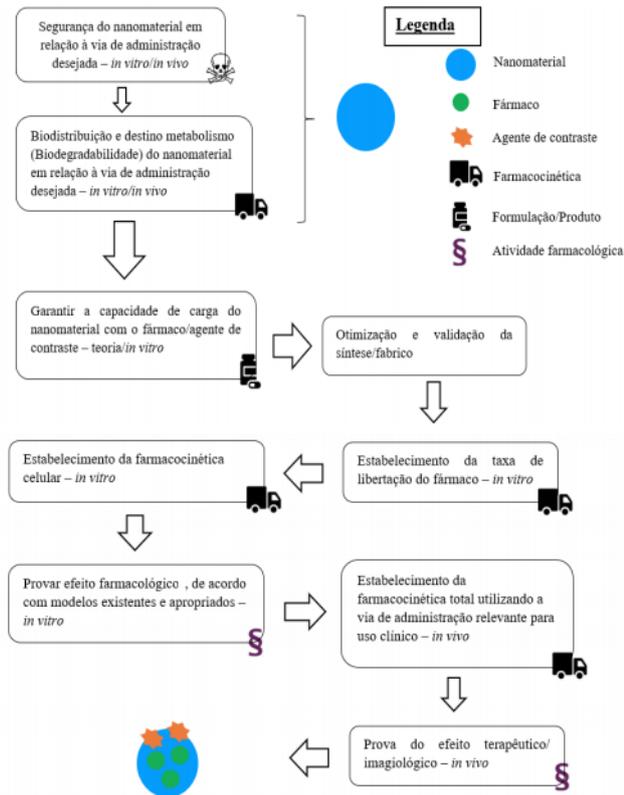


Figura 1: Metodologia de design, otimização e seleção de um candidato para desenvolvimento pré-clínico, adaptado de Duncan & Gaspar (2011) (47).

A seção seguinte proporciona alguma descrição sobre os principais tipos de nanossistemas utilizados nas formulações de nanomedicamentos, permitindo assim reunir informações úteis na mensuração dos parâmetros e riscos nanotecnológicos, para análises reflexivas posteriores acerca das responsabilidades dos entes envolvidos no ordenamento jurídico e estabelecimento de regramentos para registro, comercialização e avaliação sanitária destes produtos.

## 2. Nanoestruturas utilizadas nas Ciências Farmacêuticas

Nas ciências farmacêuticas, uma grande variedade de NC vem sendo utilizados como sistemas de liberação de fármacos, no desenvolvimento de nanomedicamentos, os quais estão representados esquematicamente em ordem cronológica na figura 2.

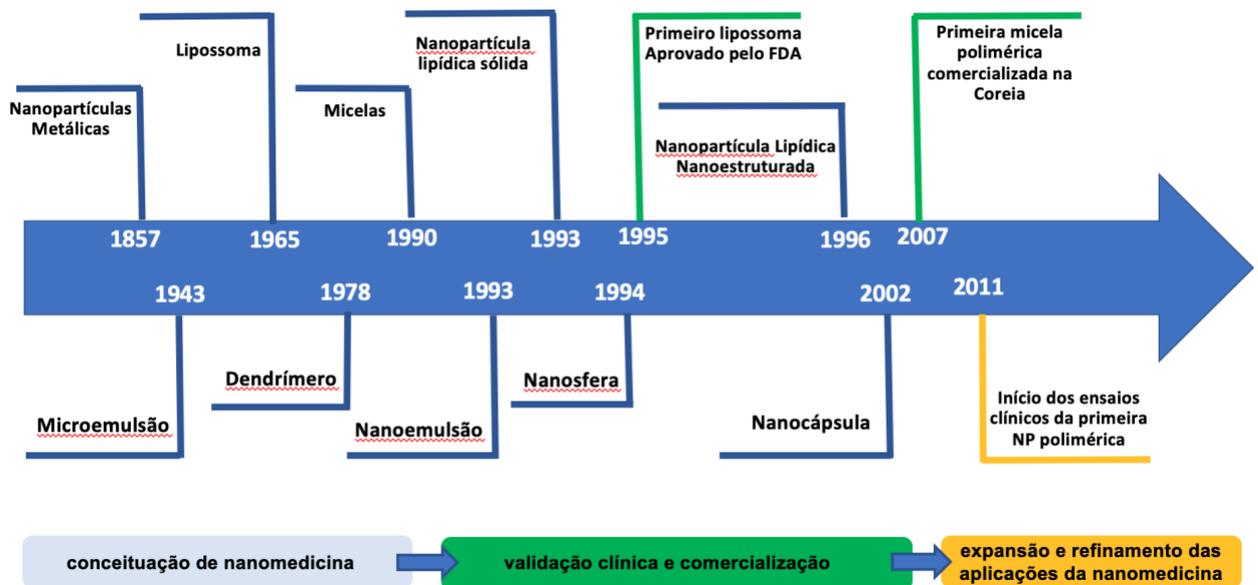


Figura 2: Principais nanocarreadores dispostos em ordem cronológica. Adaptado de Apolinário *et al* (2020) e Zhang *et al* (2020) (62,78).

Os NC podem ser entendidos como nanoestruturas biocompatíveis e inertes, associadas ou envoltas por um IFA, capazes de transportar e direcionar a um alvo específico do organismo, executando sua liberação, geralmente de forma controlada (62,79). Contudo, os NC não apresentam uma classificação definida e muitos pesquisadores usam a composição como ponto de partida. Nesse sentido, um mesmo NC também pode ter composição variadas, contendo polímeros e lipídeos ao mesmo tempo, bem como pode haver combinações de nanocarreadores no mesmo sistema de liberação (62).

Para a sua utilização na prática clínica existe a necessidade de identificar a aplicação específica destas nanoestruturas e o perfil de segurança adequado. Diante disso, em função da diversidade dos materiais utilizados nas formulações dos NC, cada um com suas propriedades características, é essencial que sua escolha siga alguns parâmetros, como: o tipo de patologia e a população-alvo, funcionalidade desejada, características físico-químicas do fármaco utilizado, a rota de administração, as barreiras biológicas a serem ultrapassadas, os sítios-alvo, a cinética de liberação e a dose pretendida. Além disso, deve-se avaliar a possibilidade de produção em larga escala e, a caracterização e validação de todos os seus componentes (13).

É importante considerar, ainda, que o contato dessas nanopartículas com o meio biológico pode resultar em modificações significativas de suas características físico-químicas e, conseqüentemente, de suas propriedades farmacológicas e toxicológicas (79).

Como sistemas de liberação de fármacos, pode-se encontrar uma diversidade de sistemas, os quais podem ser categorizados de acordo com sua composição: inorgânicos (compostos de metais nobres, óxidos e semicondutores), orgânicos (compostos principalmente de carbono) e, mistos, nos quais há combinação dos dois primeiros (80).

Os NC orgânicos, são os mais utilizados na prática farmacêutica, em função de exibirem melhor desempenho para carregamento de fármacos, além de serem mais biocompatíveis e biodegradáveis, tendo menor probabilidade de gerar um efeito adverso ao sistema (80,81).

Na sequência são apresentadas as principais características dos NC mais utilizados na preparação dos nanomedicamentos, as quais estão representadas na figura 3.

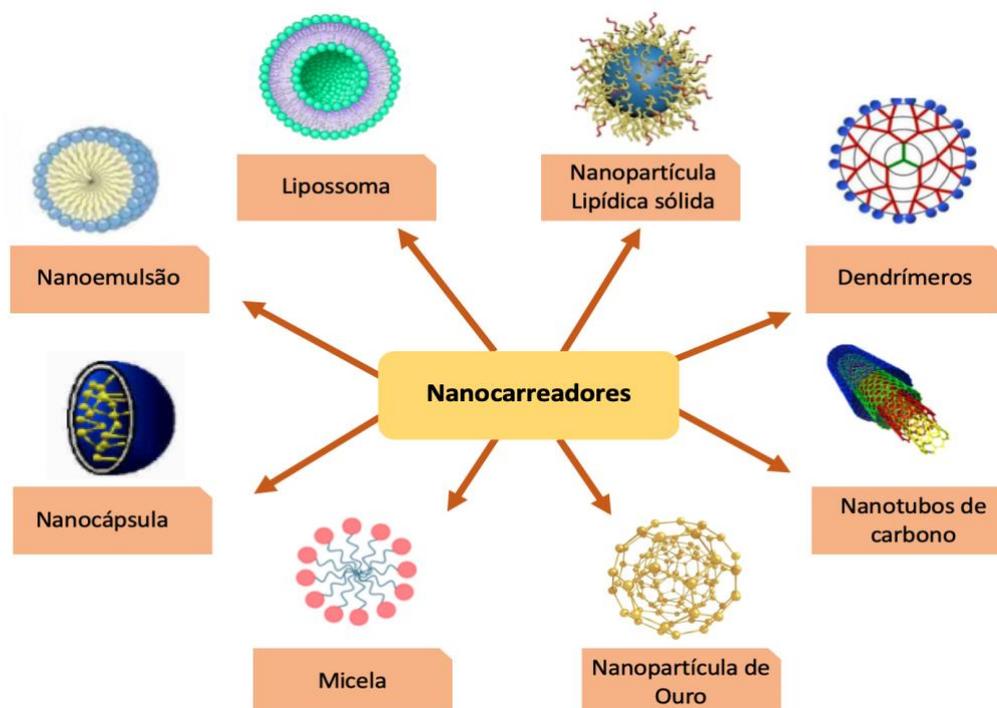


Figura 3 – Principais nanocarreadores utilizados na preparação de nanomedicamentos, adaptado de Jadhav, S.P *et al* (2020) (82)

## 2.1. Nanopartículas Poliméricas

As nanopartículas poliméricas, utilizadas para transportar agentes terapêuticos, são preparadas utilizando polímeros biodegradáveis e biocompatíveis, tais como poli (ácido lático) (PLA), poli (ácido lático-co-ácido glicólico) (PLGA), Poli ( $\epsilon$ -caprolactona) (PCL), copolímeros do ácido metacrílico e um éster acrílico ou metacrílico, ou ainda, a partir de materiais naturais como a quitosana. Os IFAs podem ser incorporados dentro de sua matriz polimérica, ou podem ser adsorvidos

e/ou conjugados na superfície. Além disso, a superfície e o tamanho da partícula podem ser modificados para controlar a liberação do fármaco (83).

Muitos dos nanomedicamentos já aprovados pela FDA incorporam polímeros e, encontram-se entre os medicamentos mais vendidos nos EUA (84).

### **2.1.1. Micelas poliméricas**

São um conjunto de moléculas anfifílicas formadas de maneira espontânea em meio aquoso, adquirindo a forma de vesículas esféricas, com propriedades hidrofílicas na parte externa e hidrofóbicas na parte interna. Podem apresentar estrutura de caroço ou casca, com tamanhos que variam desde 1 a 100 nm (85,86).

As micelas poliméricas são caracterizadas por uma preparação mais fácil e uma maior viabilidade de transposição de escala em comparação com outros NC, como nanopartículas poliméricas e lipossomas que requerem processos de fabricação mais complexos, duradouros e caros (25,87).

Estes NC demonstraram uma variedade de propriedades favoráveis, incluindo biocompatibilidade, alta estabilidade *in vitro* e *in vivo*, capacidade de solubilizar efetivamente uma variedade de fármacos pouco solúveis, alterando o perfil de liberação dos IFAs, prolongando a meia-vida do sangue, diminuindo as interações não específicas e a toxicidade (87,88).

Além disso, múltiplas modificações de superfície de micelas poliméricas oferecem vantagens para superar barreiras biológicas, incluindo extravasamento, penetração de tecido e internalização celular no local alvo. A combinação dessas abordagens pode melhorar ainda mais a especificidade e eficácia dos medicamentos à base de micelas (86,88). As micelas poliméricas apresentam amplas aplicações não apenas como carreadores de genes e fármacos, mas também em imagens diagnósticas (89).

Contudo, as micelas poliméricas apresentam algumas limitações como a baixa estabilidade após diluição na corrente sanguínea e, em função da complexidade dos sistemas micelares, apresenta desafios relacionados à sua caracterização para definir e prever seu comportamento em um ambiente biológico (83,87).

### **2.1.1. Nanocápsulas e nanoesferas**

Dentre as nanopartículas poliméricas estão compreendidas um conjunto de sistemas que englobam sistemas vesiculares, denominados nanocápsulas, e sistemas matriciais, as nanoesferas.

Estes NC tem diâmetros médios compreendidos entre 10 e 500nm, dependendo dos constituintes da formulação, bem como dos seus métodos de síntese (88,90)

As nanocápsulas são nanoestruturas compostas por um núcleo líquido interno delimitado por uma monocamada polimérica. Este NC exhibe uma estrutura típica de núcleo-invólucro, na qual o fármaco é confinado em um reservatório ou dentro de uma cavidade cercada por uma membrana ou revestimento de polímero. Podem ser incorporados fármacos lipofílicos no núcleo oleoso das nanocápsulas mais facilmente que os compostos hidrofílicos, apesar que estes possam ser adsorvidos na superfície das partículas(88,91).

As nanoesferas, consideradas sistemas matriciais, são nanoestruturas sólidas formadas por uma densa rede polimérica (matriz) sem núcleo líquido. Neste caso, os fármacos encontram-se frequentemente distribuídos de forma homogênea no interior da matriz (sendo libertadas por difusão passiva e/ou erosão da matriz polimérica) e, por isso podem levar a liberação retardada de fármacos presos no interior da malha polimérica ou, ainda os fármacos podem encontrar-se adsorvidos à sua superfície. Além disso, devido ao seu reduzido tamanho e grande área de superfície, existe a tendência para agregação de partículas durante o seu processo de formação, tornando a reprodutibilidade à escala industrial num desafio (62).

### **2.1.2. Dendrímeros**

Os dendrímeros são nanoestruturas macromoleculares poliméricas, de 2 a 15nm, compostas por múltiplas unidades funcionais ramificadas que emergem simetricamente e radialmente a partir de um núcleo comum central, onde o número de camadas constitui os dendrímeros (92).

Por serem geometricamente simétricos, e por possuírem grupos funcionais periféricos, cavidades internas, um peso molecular controlado e tamanho nanométrico, além de características como a biocompatibilidade e, solubilidade em água, tornam-nos candidatos ideais para a veiculação de fármacos, versáteis e com boa capacidade de adsorção. Os dendrímeros têm sido testados para administração cutânea, intravenosa, oral, retal e vaginal (25,84).

Pesquisas recentes, mostram que nanopartículas dendríticas podem modular respostas imunes e serem potencialmente eficientes em doenças infecciosas e na terapia contra o câncer. Entretanto, a transferência para ensaios clínicos tem sido lenta devido à citotoxicidade de alguns polímeros utilizados na matriz e nas ramificações, cujos mecanismos e interações não são totalmente conhecidos. Além, da possibilidade de interação destes NC com componentes do sangue, que podem afetar a estrutura, funcionalidade e viabilidade das células sanguíneas, bem como alterar parâmetros farmacocinéticos e de biodistribuição dos dendrímeros (83,92,93).

## 2.2.Nanopartículas Lipídicas

As nanopartículas lipídicas são um tipo de NC produzidas com lipídios naturais ou sintéticos (acilgliceróis, ceras, ácidos e álcoois graxos com cadeias de diferentes comprimentos), com uma matriz para encapsular fármacos num núcleo lipídico, em que o tamanho das partículas pode variar entre 10 e 1000 nm. Podem ser administradas por diferentes vias de administração, demonstram forte compatibilidade e estabilidade biológica e, em função disso, esses NC têm bastante interesse na veiculação de fármacos (94).

### 2.2.1. Lipossomas

Lipossomas são estruturas vesiculares com interior aquoso delimitado por uma (unilamelares) ou mais (multilamelares) camadas de fosfolipídios e colesterol que formam uma bicamada lipídica concêntrica, cujo diâmetro varia, geralmente, entre 100 e 500 nm. Os lipossomas podem ser carregados positivamente, negativamente ou serem neutros, dependendo da sua composição (62,89).

Trata-se de nanoplataformas que permitem o transporte de fármacos hidrofílicos no compartimento aquoso, hidrofóbicos na bicamada lipídica, o transporte de biomoléculas na sua superfície e podem inclusive ser utilizados para diagnóstico/teranóstico (95).

Os lipossomas podem ser considerados um dos mais bem sucedidos sistemas de liberação de fármacos de base nanotecnológica, uma vez que já fazem parte da constituição de vacinas, medicamentos, cosméticos, mas também em muitos outros produtos em nanomedicina já aprovados, além de vários outros ainda em desenvolvimento clínico (89,96). É importante destacar que a primeira formulação nanotecnológica a ser aprovada pela agência reguladora americana, representada na figura 4, foi de um lipossoma (Doxil<sup>®</sup>) utilizado no tratamento do câncer (97).

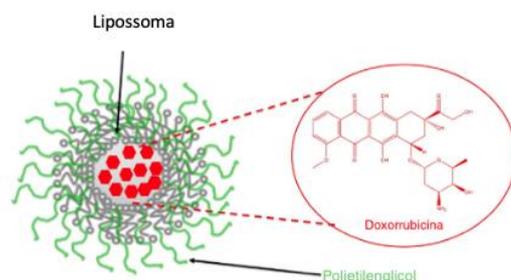


Figura 4 – Representação do primeiro lipossoma aprovado pela FDA para o tratamento do câncer. Adaptado de Rojas-Aguirre, Y. *et al*, 2016 (98).

Dentre as vantagens dos lipossomas pode-se ressaltar a biocompatibilidade, biodegradação, não imunogenicidade e atoxicidade, além da possibilidade de encapsulação de agentes de diagnóstico

ou terapêuticos hidrofílicos e hidrofóbicos (ampliando a eficácia e índice terapêutico de alguns fármacos) e, aumento da estabilidade, protegendo os agentes encapsulados dos processos metabólicos (99,100).

Contudo, o lipossoma possui baixa capacidade de adsorver e incorporar moléculas de grande lipofilicidade e, possuem baixa estabilidade física, podendo perder eventualmente grande parte de sua carga de fármacos (97,100).

Além disso, quando administrados via intravenosa, um dos principais inconvenientes dos lipossomas convencionais é o rápido *clearance*, devido à adsorção de proteínas, bem como a fragilidade osmótica. Para evitar este inconveniente, os lipossomas são frequentemente revestidos por polímeros, tais como o PEG, que permitem aumentar o seu tempo de circulação, conhecidos como lipossomas furtivos ou peguilados. O tipo de polímero usado na superfície dos lipossomas pode conferir furtividade quando peguilados ou mesmo responsividade para aqueles que são sensíveis a mudanças de temperatura, pH, potencial Redox ou atividade enzimática (91).

Outras abordagens promissoras para a aplicação de lipossomas como sistemas carreadores de fármacos podem ser citadas, tais como: a capacidade de encapsular proteínas e glicopeptídios e introduzi-los no citoplasma ou lisossomos de células vivas no tratamento de doenças hereditárias causadas por funcionamento anormal de enzimas ou no tratamento do câncer; a utilização de lipossomas policatiônicos como transportadores de genes ou de oligonucleotídios *antisense* capazes de penetrar nas células; lipossomas com a superfície modificada por proteínas fusogênicas provenientes de envelopes virais, os chamados virossomas; ou ainda, podem ser utilizados lipossomas contendo agentes de diagnósticos (como por exemplo: cobre e ouro) ou material magnético, além do medicamento, para direcioná-los ao local de ação pela aplicação de campo magnético (97,101). Na figura 5 pode-se observar as diferentes modificações que podem ser realizadas nos lipossomas para atingir os objetivos propostos, sejam como sistemas de liberação de fármacos, no diagnóstico ou ainda como teranóstico.

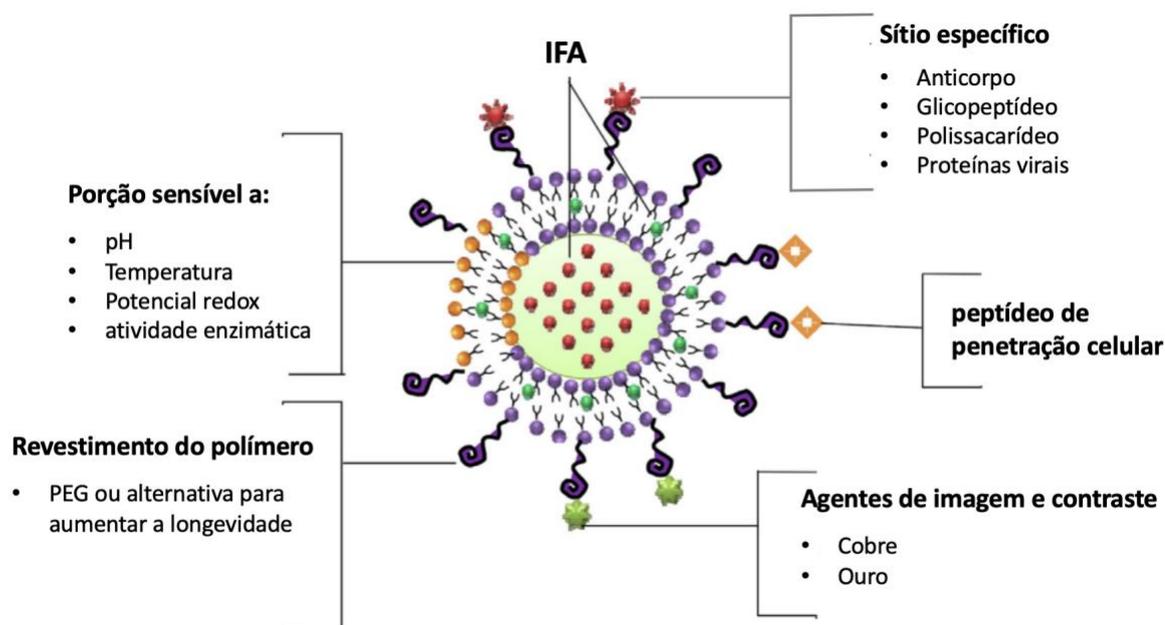


Figura 5 - Potencial de modificação dos lipossomas como sistema de liberação de fármacos, para diagnóstico e/ou terapêutico. Adaptado de Saraf *et al*, 2020. (97)

### 2.2.2. Nanopartículas lipídicas sólidas e Carreador lipídico nanoestruturado

As nanopartículas lipídicas sólidas são um grupo de transportadores de fármacos com diâmetro médio entre 10 e 1000 nm, produzidos por lipídios que, à temperatura ambiente e corporal, permanecem em estado sólido. Podem ser utilizados em diferentes vias de administração, como cutânea, oral, parenteral, ocular, pulmonar e retal. Apresentam boa estabilidade física, proteção dos fármacos incorporados de processos de degradação, liberação controlada além de serem biocompatíveis e biodegradáveis (102).

Entretanto, apesar das vantagens em relação a outros sistemas de transporte existentes, esses NC apresentam algumas desvantagens tais como capacidade de carga limitada (podendo ocorrer alterações nos perfis de liberação dos IFAs) e perda de fármaco durante a fase de armazenamento das formulações. Além disso, devido à estrutura cristalina do lipídio sólido, transições lipídicas polimórficas podem ocorrer quando da recristalização deste após a preparação das nanopartículas. Diante das dificuldades elencadas, outras nanoplataformas foram propostas, com o intuito de superar estas limitações dos NC convencionais (25,62).

Os carreadores lipídicos nanoestruturados são considerados uma modificação das nanopartículas lipídicas sólidas, nos quais há presença de lipídios sólidos e líquidos a temperatura ambiente, que formam uma matriz não organizada, com menor tendência a sofrer cristalização, o que

permite a incorporação de uma maior quantidade de fármaco e preservação da estabilidade física, reduzindo as perdas de fármaco (102).

A sua matriz sólida pode proteger eficientemente os ativos farmacêuticos contra a degradação química e proporcionar modificação dos perfis de liberação do fármaco. Esses NC podem ser produzidos em larga escala por homogeneização a alta pressão (17).

### 2.2.3. Nanoemulsões

As nanoemulsões são sistemas heterogêneos, que consistem na dispersão entre dois líquidos imiscíveis, cujas gotículas encontram-se com tamanho médio entre 20 a 200 nm, estabilizados por um filme interfacial por meio da utilização de um tensoativo (ou surfactantes). Em função do tamanho dos glóbulos, apresentam aspecto transparente ou translúcido. Para que ocorra a formação do sistema nanoemulsionado é necessário fornecer energia e, os métodos mais utilizados são aqueles que empregam alta energia tais como a microfluidização, homogeneização à alta pressão e a sonicação (103).

O tamanho reduzido dos glóbulos das nanoemulsões confere estabilidade contra processos de sedimentação, ou cremação, causados pela força da gravidade sobre as partículas. A floculação, que depende das forças eletromagnéticas ao redor dos glóbulos, pode ocorrer, contudo o principal fenômeno de instabilidade neste tipo de nanossistema é o *Ostwald ripening* ou difusão molecular, em função da diferença na solubilidade entre os glóbulos de diferentes tamanhos (104).

Apesar da instabilidade termodinâmica, as nanoemulsões são sistemas cineticamente estáveis e apresentam diversas potencialidades em função da sua estrutura e biocompatibilidade das matérias-primas empregadas para a sua obtenção (óleos de origem natural ou semissintética e fosfolipídios) tornando estes sistemas uma alternativa promissora para uma liberação controlada dos IFAs veiculados, especialmente para aqueles de reduzida hidrossolubilidade. Além disso, apresentam diversas vantagens em relação à outras formas farmacêuticas tais como: (1) necessitam pequena quantidade de tensoativos, diminuindo a toxicidade e custos (2) grande área de superfície e baixa tensão interfacial e superficial que permite biodisponibilidade aumentada para muitos IFAs (3) podem ser utilizadas em substituição aos lipossomas em função de sua maior estabilidade (4) aumento da segurança e redução de EA (105).

O comportamento biofarmacêutico de nanoemulsões no organismo dependerá das propriedades químicas e físico-químicas do fármaco veiculado, de sua solubilidade na fase oleosa da formulação, do local de liberação desejado, da composição do sistema de liberação formulado e, da resposta fisiológica de reconhecimento do organismo, através do sistema fagocítico mononuclear (106).

## **2.3.Nanopartículas Inorgânicas**

Existem vários tipos de nanopartículas inorgânicas, incluindo pontos quânticos, nanopartículas metálicas, como ouro e prata, nanotubos de carbono e outras nanopartículas metálicas e não metálicas, as quais têm sido utilizadas para aplicações imagiológicas e intensamente investigadas como sistemas de veiculação de fármacos.

Trata-se de uma classe com potencial devido às suas propriedades multifuncionais tais como, tamanho reduzido, uma área de superfície grande (com possibilidade de penetrar nos capilares e poderem ser absorvidas em diferentes tecidos) e, grande estrutura porosa que permite um alta carga de substâncias ativas, possibilitando o aprimoramento de diversas características farmacológicas dos fármacos. Apresenta ainda como vantagens, baixas taxas de sedimentação, baixa citotoxicidade e alta permeabilidade celular (47,80,95).

### **2.3.1. Nanopartículas metálicas**

No campo de partículas inorgânicas, as nanopartículas metálicas têm demonstrado a sua relevância, especialmente em função de suas aplicações em áreas biomédicas, como vetores na veiculação de fármacos, agentes imagiológicos ou antimicrobianos. Estas podem ser elaboradas a partir de diferentes materiais, tais como o ouro, a prata, óxido de ferro, titânio ou zinco. Os principais benefícios associados a esses sistemas são a baixa toxicidade, biocompatibilidade e a promessa de liberação controlada de fármacos/genes (47,107).

Nanopartículas de ouro são uma suspensão (ou coloide) de partículas de ouro de tamanho nanométrico (entre 1 e 100nm) o que lhes confere uma grande área superficial e, em função do fácil carregamento destes NC com fármacos (seja por adsorção ou por ligação química), oferece maior eficácia terapêutica. As preparações de coloides de ouro possuem ainda propriedades óticas, físicas e químicas únicas devido ao seu tamanho e forma, além de baixa reatividade e toxicidade e, biocompatibilidade que despertam interesse em aplicações na área médica, com amplas aplicações no campo do diagnóstico molecular. Podem ser produzidos em diferentes formatos, uma vez que sua superfície pode ser alterada, aumentando sua estabilidade e diminuindo a possibilidade de agregação por meio de revestimentos como por exemplo, o uso do polietilenoglicol (PEG) (74,89).

A pesquisa de nanocompósitos bactericidas se baseia na utilização de uma matriz polimérica e nanopartículas metálicas. Dentre estas se destacam as nanopartículas de prata em função do seu potencial antimicrobiano e da sua ampla faixa de ação contra microrganismos, especialmente aos mais resistentes como o *S. aureus*, *E. fucium*, *Tuberculosis*, *S. pneumoniae* e fungos como a *C. albicans*. As nanopartículas de prata são utilizadas, ainda, em produtos médicos e de consumo,

podendo ter diferentes propriedades físico-químicas, como solubilidade distinta e relação superfície-volume, que podem afetar seu destino e atividade biológica. No cuidado médico, são utilizadas formas de nanop prata, por exemplo, em curativos para feridas e cateteres para reduzir infecções (87,108).

Contudo, os mecanismos e interações biológicas dessas propriedades não são totalmente compreendidas, como por exemplo, a relação entre o tamanho e a forma dos NC e suas propriedades biológicas e toxicidade. Diante disso, há uma necessidade premente de elucidar totalmente os mecanismos relativos à eficácia e toxicidade das nanopartículas de prata (109,110).

As nanopartículas de óxido de ferro têm excelentes propriedades magnéticas e é uma das mais utilizadas na área médica, embora metais como o cobalto e o níquel também possam ser utilizados em outras áreas de aplicação. A grande vantagem do uso destes NC são as modificações químicas que podem ser realizadas com o objetivo de torná-las não tóxicas, injetáveis e biocompatíveis. Além disso, a natureza magnética as torna excelentes agentes de contraste. Esses NC encontram aplicação para bioimagem, biossensibilização e terapia fototérmica. (87). Contudo, também apresentam obstáculos, tais como o tamanho destas partículas pode gerar alguns problemas de estabilidade com o passar do tempo, tendência a aglomeração e caso não sejam recobertas com uma camada protetora, podem oxidar (89).

Vários ensaios clínicos vêm investigando a utilização de nanopartículas de óxido de ferro para utilização em exames por ressonância magnética. No entanto, a maioria dos produtos aprovados pelo FDA são indicados como terapias de reposição de ferro (84).

É importante ter em conta que as partículas, de maneira geral, são relativamente biocompatíveis; no entanto, a sua citotoxicidade, que é dependente da forma, tamanho e propriedades de superfície, necessita de uma avaliação mais detalhada (95,111).

### **2.3.2. Nanotubos de carbono**

Os nanotubos de carbono são uma forma alotrópica do carbono caracterizada pelo enrolamento de uma ou várias folhas de grafeno de forma concêntrica e cilíndrica e com cavidade interna oca, com uma gama de propriedades diferentes. Apresentam uma estrutura tridimensional, composta por 60 ou mais átomos de carbono, podendo ser classificados, quanto ao número de camadas, sendo que a estrutura de uma camada simples, ou seja, de uma única camada, possui um diâmetro em torno de 0,4 a 2,22 nm, já a de múltiplas camadas pode variar de 1-3 nm a 2-100 nm (75).

Em função das suas propriedades eletroquímicas, geométricas, térmicas e espectrofotométricas estas nanoplateformas têm sido aplicadas em diagnósticos, imagiologia, teranósticos, regeneração de tecidos e na administração controlada de fármacos. Nessa área, eles

atuam como NC, próteses neurais, marcadores biológicos e vetores de DNA na terapia gênica, além de serem utilizados na terapêutica de neoplasias e doenças neurodegenerativas (88,112).

Este NC ao ser utilizado para carrear fármacos para dentro da célula, os IFAs podem se fixar à superfície externa ou serem carregadas dentro dos nanotubos de carbono. Sua fraca solubilidade é superada pela funcionalização das superfícies dos tubos, ou seja, fazendo mudanças anatômicas em sua superfície por meio de interações não-covalentes (sistemas que interagem fracamente com os nanotubos) e covalentes (sistemas que interagem fortemente com os nanotubos de carbono, gerando modificações drásticas nas suas propriedades) (95).

Os nanotubos de carbono enfrentam o desafio de não serem facilmente degradáveis e, a sua toxicidade pode representar um problema na aplicabilidade destes sistemas. Assim como ocorre com suas propriedades, a toxicidade potencial dos nanotubos de carbono é fortemente correlacionada com sua estrutura, quiralidade, comprimento, área superficial, possível contaminação metálica com catalisadores e a funcionalização ou não da sua superfície e, também devido à bioacumulação no organismo vivo. Uma otimização dos parâmetros físico-químicos para minimizar a sua toxicidade seria favorável antes que estes possam ser efetivamente utilizados na prática clínica (95,113).

### **3. Nanomedicamentos**

A nanotecnologia é uma área de fronteira das ciências voltada para o uso racional das propriedades (físico-químico-biológicas) da matéria em escala nanométrica. Há alguns anos a nanotecnologia deixou o caráter visionário de seus idealizadores para figurar entre produtos/processos disponíveis hoje nas mais diferentes áreas do conhecimento.

Embora as dificuldades inerentes de se mensurar, é possível identificar os avanços e o impacto social, econômico e ambiental promovidos pela inovação em tecnologia, especialmente relacionados ao vasto campo da nanotecnologia. No contexto internacional, a nanotecnologia já apresenta grandes investimentos na ordem de bilhões de dólares, mas estima-se que o crescimento possa alcançar os trilhões em breve, representando um grande impacto econômico, com grandes oportunidades para o desenvolvimento de novos produtos (57,58).

Sob a perspectiva socioeconômica, o domínio do conhecimento das tecnologias é sinônimo de soberania e condição básica para a competitividade de um país, seja ela científica e/ou industrial. Diversos países já possuem políticas de governo que objetivam o incentivo da pesquisa e desenvolvimento de produtos nanotecnológicos (21,59,60). Os EUA e a Europa despontam como detentores do maior número de patentes farmacêuticas, demonstrando suas elevadas capacidades de gerar inovação. Dentre 169 países, o Brasil ocupa apenas a 66ª posição no ranking mundial de inovação, considerando que o Brasil é a 12ª maior economia do mundo, depreende-se facilmente que,

apesar de alguns avanços no desenvolvimento científico, o Brasil ainda se apresenta em condição desfavorável quando em comparação com países mais desenvolvidos (7,8,114).

A convergência científica e tecnológica da nanomedicina representa uma mudança de paradigma e, vislumbra um novo horizonte para as ciências farmacêuticas e a saúde humana. Em que pese a importância e a necessidade de alinhamento regulatório aos princípios difundidos e preconizados pelas instituições internacionais, no Brasil já ocorreram várias tentativas de regulação das nanotecnologias por meio de Projetos de Lei que tramitam no Parlamento brasileiro, mas ainda carece de um marco regulatório que leve em conta as especificidades do panorama de pesquisa, desenvolvimento e comercialização de soluções nanotecnológicas pelo Brasil (115).

O paradoxo da inovação mostra que, apesar dos ganhos potenciais que os países podem obter quando investem em inovação, pode ser um indício da existência de barreiras que dificultam o fluxo de conhecimento e a governança efetiva. Um dos fatores determinantes para a posição do Brasil no ranking está relacionado às ações que estimulam a inovação no país, como o incentivo à pesquisa. No caso do setor farmacêutico, pode-se citar o baixo volume de estudos clínicos, representando um papel secundário em termos de quantidade de pesquisas, ocupando a 25ª colocação no ranking global. Nota-se, ainda, que a participação do Brasil em termos de estudos clínicos iniciados caiu de 3,0% em 2011 para 1,9% em 2019 (7,116).

No cenário atual, a nanomedicina aparece como um campo em rápida expansão, com novas tecnologias emergentes continuamente. O uso da nanotecnologia, por meio dos diferentes tipos de nanossistemas, tem permitido alcançar seus principais objetivos, uma vez que estes sistemas têm demonstrado serem capazes de veicular os produtos farmacêuticos de forma específica e eficiente no sítio de ação, pelas diferentes vias de administração, melhorando a sua biodisponibilidade e ultrapassando as limitações das formas farmacêuticas convencionais pois, ao mesmo tempo que promovem o sucesso da terapia, tem reduzido o surgimento de eventos adversos (EA) (25,89,117,118).

A utilização dos NC tem feito contribuições importantes para a saúde, especialmente nas áreas de terapêutica e diagnóstico. Mas do ponto de vista terapêutico, a nanomedicina ainda está na infância e precisa superar vários obstáculos para que seja possível explorar todo o potencial terapêutico dos IFAs associados aos nanocarreadores (39,78,119). Embora os medicamentos tradicionais ainda dominem o mercado, cada vez mais eles empregam nanotecnologias para reduzir os EA e melhorar a eficácia, representando um percurso valoroso para a atualização dos tradicionais produtos farmacêuticos.

Da mesma forma como não há consenso sobre a definição da nanotecnologia e/ou nanomedicina, não existe um recurso de informação abrangente para recuperar de forma eficiente dados ou informações sobre comercialização. Neste cenário, inúmeros trabalhos científicos

descrevem os benefícios da nanotecnologia no tratamento terapêutico e, apresentam uma visão geral da atual disponibilidade mercadológica, bem como sua diversidade e classificação farmacêutica (9,77,95,120).

Neste cenário, observa-se que o desenvolvimento de nanomedicamentos avançou significativamente durante os últimos anos, no mercado internacional, existem atualmente, pouco mais de 80 nanomedicamentos ( relacionados no anexo 1) (79,84). Além disso, por meio de consulta dos ensaios clínicos autorizados e divulgados no site *Clinical Trials* (um banco de dados de estudos clínicos privados e públicos conduzidos em todo o mundo, mantido pela Biblioteca Nacional de Medicina dos EUA), fazendo-se a busca com a palavra “nano”, em julho de 2021, foram encontrados 376 ensaios clínicos, nos diferentes estágios de desenvolvimento (84).

É irrefutável que, embora qualquer novo medicamento tenha que enfrentar obstáculos semelhantes conceitualmente (farmacologia e perfil de toxicidade favorável, além de demonstrar segurança e eficiência em ensaios clínicos), a complexidade particular e a natureza multicomponente da nanomedicina levam a um grande número de variáveis adicionais que podem aumentar substancialmente mais considerações no controle de processos e monitoramento do comportamento em um sistema biológico (78).

#### **4. Considerações finais e perspectivas**

Um desafio significativo para o desenvolvimento de nanofármacos é a caracterização dos novos nanomateriais especialmente no que diz respeito à segurança e toxicidade. Para evitar o desenvolvimento de EA imprevisíveis, as propriedades desses produtos precisam ser bem compreendidas antes de serem comercializados. No entanto, para atingir esse objetivo, pesquisas significativas ainda precisam ser conduzidas para ser capaz de compreender e prever como os NC afetam os sistemas biológicos. Por meio de abordagens planejadas racionais e sistemáticas para enfrentar esses desafios e resolver os problemas, a nanomedicina dará um novo passo e fornecerá um valor realista e significativo para a medicina e os cuidados de saúde humanos.

Para esta realidade se tornar mais perceptível, um fator chave para o sucesso futuro dos nanomedicamentos é de que o desenvolvimento farmacêutico deve ser realizado de forma colaborativa, uma vez que é um empreendimento multidisciplinar, e são necessários conhecimentos altamente variados para desenvolver terapêuticas devido à diversidade e complexidade.

A comunidade global tem, portanto, a responsabilidade ética de aproveitar os avanços promissores da nanomedicina para mitigar as necessidades de saúde mais urgentes, especialmente em função da ampla gama de aplicações nanomédicas para a saúde, na expectativa de melhorar a qualidade de vida e, estender a expectativa de vida das pessoas. No entanto, enfrentar os desafios

globais da saúde não é simplesmente uma questão de identificar problemas técnicos e desenvolver soluções tecnológicas para superá-lo. A aplicação bem-sucedida destas tecnologias exigem séria atenção aos contextos sociais e culturais em que serão aplicadas, devendo ser conduzidos e alicerçados, desde sua concepção, desenvolvimento e implementação, pela equidade e pelos princípios morais e éticos (121).

*Olhar para o passado deve ser apenas um meio de entender mais claramente o que e quem eles são, para que possam construir mais sabiamente o futuro.*

*Paulo Freire*

## **VI. Capítulo 5 – Aspectos regulatórios no contexto da nanotecnologia**

### **1. Cenário regulatório dos medicamentos**

Uma das principais funções do Estado é a de proteger e promover a saúde e o bem-estar dos cidadãos. As leis, regulamentos e normas, quando estabelecidas, tentam definir os limites dos direitos dos diversos sujeitos envolvidos na produção, distribuição e consumo de produtos e serviços, especialmente quando esses direitos e interesses podem vir a interferir na saúde da população.

Nos termos do artigo 196 da Constituição Federal de 1988, a saúde é concebida como um direito social e, como meio de concretizar esse direito, foi criado o Sistema Único de Saúde (SUS). Para regulamentar o funcionamento do SUS, foi editada a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990 – Lei Orgânica da Saúde (122,123).

Como sistema de saúde, o SUS está alicerçado por uma política de saúde como direito de todos e dever do Estado, devendo garanti-la por meio de diretrizes sociais e econômicas que visem a redução do risco de doenças e outros agravos.

É importante ressaltar, ainda, que a lei 8.080/90, em seu artigo 60, inclui a vigilância sanitária como atribuição do SUS. No parágrafo primeiro desse artigo, a Lei define a vigilância sanitária como:

... um conjunto de ações capaz de eliminar, diminuir ou prevenir riscos à saúde e de intervir nos problemas sanitários decorrentes do meio ambiente, da produção e circulação de bens e da prestação de serviços de interesse da saúde abrangendo:

I – o controle de bens de consumo que, direta ou indiretamente, se relacionem com a saúde, compreendidas todas as etapas e processos, da produção ao consumo; e,

II – o controle da prestação de serviços que se relacionam direta ou indiretamente com a saúde.

As atividades de regulação sanitária no Brasil foram influenciadas ao longo dos tempos por mudanças no contexto político e econômico mundial. Desde a década de 1970 podem ser observadas

referências a um SNVS em normas jurídicas no Brasil. No plano federal, a área de vigilância sanitária, passa por um processo de reorganização institucional em 1976, quando foi instituída a lei 6.360, tendo como foco o controle de riscos (31,124)

No final dos anos 90, por meio da Lei 9.782, após nova reorganização administrativa, o componente federal foi reformulado com a substituição de uma secretaria da administração direta para uma autarquia especial como agência regulatória, a Anvisa. Esta mesma Lei, instituiu o SNVS, definiu a abrangência do sistema, a distribuição das competências entre a União, estados e municípios, os procedimentos para a articulação política e administrativa destas três esferas de governo no Sistema Único de Saúde e as bases para a descentralização das ações de vigilância sanitária (125).

A Anvisa foi criada com a finalidade precípua de promover a proteção à saúde da população pelo controle sanitário da produção e da comercialização de produtos e serviços. Foi atribuída, à esta agência, a coordenação do SNVS, e a cargo do Ministério da Saúde (MS) foi instituída a competência relativa a respeito da formulação, do acompanhamento e da avaliação da política nacional de vigilância sanitária (125).

No Brasil, a atuação do órgão sanitário federal torna-se ainda mais importante, visto ser o Estado brasileiro constitucionalmente responsável pela prestação da assistência à saúde, incluindo-se aí a assistência farmacêutica (126).

Junto com o desenho da nova agência, diversas outras medidas normativas foram editadas com o intuito de regular o setor, como por exemplo a Política Nacional de Medicamentos (PNM). A referida normativa, estabelece diretrizes com o propósito de garantir a necessária segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos, além da promoção do uso racional e do acesso da população àqueles considerados essenciais. Dentre essas diretrizes, pode-se destacar a regulamentação sanitária de medicamentos, que ressalta os aspectos relativos a autorização de funcionamento de empresas, registro de medicamentos e, eliminações de produtos que demonstrem ser inadequados ao uso, tendo como base informações decorrentes de vigilância pós-comercialização (127).

Enquanto o Estado Brasileiro passava por essas mudanças, o aumento da complexidade na atenção à saúde tornava ainda mais evidente que o cuidado também pode gerar danos. Pode-se citar como exemplo, o caso dos EA associados a medicamentos, os quais resultam em números expressivos de óbitos e de hospitalizações em todo o mundo, e os efeitos da resistência microbiana, que diminui a eficácia dos medicamentos, aumenta o tempo de internação e eleva o custo do tratamento. Esse novo contexto de maior complexidade reforça a importância da vigilância sanitária para o SUS, especialmente por seu grande potencial na prevenção de agravos (128).

Na Resolução nº 338 de 6 de maio de 2004 (129), do Conselho Nacional de Saúde, estão estabelecidas as diretrizes da Política Nacional de Assistência Farmacêutica que devem nortear a formulação de políticas setoriais e englobar um conjunto de ações voltadas à promoção, proteção e

recuperação da saúde, tanto individual como coletiva. Neste mesma resolução, é ressaltada a necessidade de construção de uma Política de Vigilância Sanitária que garanta o acesso da população a serviços e produtos seguros, eficazes e com qualidade.

Os modelos de regulação sanitária existentes compreendem intervenções em todas as fases da introdução de um medicamento no mercado. Em cada uma dessas fases, há um conjunto de mecanismos pré-definidos nos arcabouços regulatórios das diferentes agências de regulação com o intuito de garantir a segurança e a eficácia dos medicamentos.

A regulação, no âmbito de atuação em vigilância sanitária, se materializa mediante a conjugação do conhecimento técnico multidisciplinar e do contexto político, implicando conciliação de interesses diversos e, por vezes, contraditórios com a expectativa de que o benefício à saúde coletiva seja o resultado principal (130). Exerce, portanto, uma função mediadora entre os interesses econômicos e os da saúde; ou ainda, entre a produção de bens e serviços e a saúde da população.

O conceito de regulação traduz-se no modo de ação do Estado para evitar que práticas em determinado setor econômico ou social variem além de certos limites preestabelecidos. O objetivo da regulação é garantir o adequado funcionamento do mercado para alcançar a máxima eficiência na busca pelo bem-estar social (128)

Slikker Jr e colaboradores (131), comentam que a ciência regulatória engloba o empreendimento científico necessário para avaliar a segurança, a eficácia, a qualidade e o desempenho de um produto

Assim, a vigilância sanitária deve ser conduzida por estratégias que articulem a regulação do mercado à macropolítica da saúde. Cabe, portanto, ao sistema regulatório avaliar riscos. E para tanto, é preciso desenvolver mecanismos e ações (baseadas no conhecimento científico vigente) para prevenir e/ou minimizar os riscos à saúde humana. Este processo inclui estabelecer normativas técnico-sanitárias, bem como ordenamentos jurídicos que possam impor regras para os comportamentos relacionados aos objetos sob ação da vigilância sanitária. Estas ações são de competência do Estado que deve atuar na preservação dos interesses sanitários da coletividade, no sentido de proteger a saúde da população de forma integral (31).

O desenvolvimento de um produto consiste no conjunto de atividades por meio das quais busca-se suprir as necessidades da população e do mercado, além das possibilidades e restrições tecnológicas e legais (132). O processo de pesquisa e desenvolvimento de novos medicamentos compreende desde etapas de pesquisa básica até seu registro para comercialização. Após a descoberta de um composto promissor a fármaco, durante o seu processo de desenvolvimento, devem ser contemplados rigorosos e minuciosos testes científicos para assegurar a segurança e eficácia para o pretendido uso, antes da realização do seu registro junto aos órgãos regulatórios e posterior comercialização (133).

Estes testes pelos quais o candidato a novo fármaco deve passar são chamados de ensaios clínicos, que segundo o ICH, é conceituado como sendo

"qualquer investigação em seres humanos voltada para descobrir ou verificar os efeitos clínicos, farmacológicos e/ou farmacodinâmicos de um produto sob investigação, e/ou identificar quaisquer reações adversas a um produto sob investigação, e/ou estudar a absorção, distribuição, metabolismo e excreção de um produto sob investigação com o objetivo de averiguar sua segurança e/ou eficácia" (134).

Os ensaios clínicos, realizados no processo de desenvolvimento de novos medicamentos, devem contemplar distintas fases de estudo controlado em humanos. Cada etapa tem uma dinâmica própria, com especificações e competências diferentes entre si. As etapas cujos objetivos são descritos a seguir, progressivamente, envolvem mais sujeitos, por período maior de tempo. Assim, a Fase I, avalia a tolerância/segurança do medicamento, em um número restrito de voluntários sadios; na Fase II são realizados testes em voluntários portadores da patologia, ainda em número restrito, para avaliar a eficácia terapêutica; já na Fase III, são realizados estudos terapêuticos ampliados, para determinação do risco-benefício do tratamento (135–138)

Somente após terem sido completadas com sucesso todas as fases dos ensaios clínicos, os fabricantes podem solicitar o registro do novo medicamento junto ao órgão competente. Logo após o registro do novo produto e do início da sua comercialização, tem início a fase IV, denominada de farmacovigilância, na qual a agência reguladora acompanha de forma permanente o uso do medicamento, especialmente no monitoramento de possíveis EA (27,28,139).

Entre os instrumentos mais importantes da regulação e controle sanitário está o registro de medicamentos. Com base na Lei 6.360/1976 o registro de medicamentos é:

*“a inscrição, em livro próprio após o despacho concessivo do dirigente do órgão do Ministério da Saúde, sob número de ordem, dos produtos de que trata esta Lei, com a indicação do nome, fabricante, da procedência, finalidade e dos outros elementos que os caracterizem”*  
(124).

Este instrumento permite ao órgão regulador controlar a entrada em circulação de todos os medicamentos no país e, constitui a base das informações sobre eles para o controle e fiscalização.

O registro sanitário de medicamento é o momento no qual os órgãos reguladores procedem à avaliação dos aspectos relacionados à eficácia, segurança e qualidade da nova tecnologia. É por meio

desse mecanismo que as autoridades sanitárias devem atuar como mediadoras entre os interesses, aparentemente conflitantes, dos fabricantes de medicamentos e as necessidades da saúde pública, visando, sobretudo, ao dever de proteção da saúde (126).

Ao mesmo tempo, é imperativo que o processo de registro seja o mais transparente possível, disponibilizando informações e dados acessíveis à sociedade (140,141).

A competência da concessão do registro é da esfera federal, porém, este ato é compartilhado em responsabilidades com as outras esferas do sistema, uma vez que o monitoramento é efetuado por todo o SNVS (125,142).

Ao longo do seu tempo de existência, a Anvisa vem possibilitando avanços significativos no processo de segurança e regulamentação sanitária e, por meio de dispositivos infra legais, editados continuamente, qualificando a regulação sanitária dos medicamentos e, conseqüentemente, da sua segurança e eficácia (143).

O arcabouço legal relacionado ao registro de medicamentos foi estabelecido a partir da Lei nº 6.360/76, posteriormente, regulamentada pelo Decreto nº 79.094/77 e, finalmente alterado pelo Decreto nº 8.077, de 14 de agosto de 2013. Até então, as bases jurídicas que regulamentavam o setor eram os decretos nº 20.397/47 e o nº 43.702/58 (124).

Desde então, a Organização das atividades da Anvisa vem ocorrendo basicamente na forma de Resoluções da Diretoria Colegiada (RDCs). Essas são resoluções previamente submetidas a comentários e sugestões por meio de consultas públicas, para só então serem publicadas oficialmente. Estão previstas no regimento interno da Anvisa e se destinam a regulamentar procedimentos de sua competência.

A regulação sanitária sofre influências de organismos multilaterais e, da mesma forma, de processos de harmonização das normativas no âmbito internacional. O processo de globalização afeta diretamente a área farmacêutica, uma vez que a produção de medicamentos adota, também, esta descentralização, ocupando os mais diferentes espaços geográficos. Nos EUA e na Europa, novos produtos farmacêuticos devem passar por processos de aprovação pela FDA ou pela *European Medicines Agency* (EMA), órgãos regulatórios dos Estados Unidos e da Europa, respectivamente. Além da legislação existente que permite uma avaliação detalhada dos riscos e benefícios, ambas as autoridades fornecem orientações para os fabricantes, com o intuito de garantir que estes cumpram com o seu entendimento acerca dos mecanismos regulatórios (119,144).

E uma das maneiras de promover a melhoria da qualidade e segurança dos medicamentos é justamente a harmonização e convergência regulatória promovida por organizações internacionais e o fortalecimento de autoridades regulatórias para que as mesmas sejam mais eficazes (140).

Diante desse cenário, por meio do ICH as autoridades mundiais de regulação de medicamentos e da indústria farmacêutica (membros do ICH) participam do processo de discussão e

harmonização dos requisitos técnicos para medicamentos. As agências ao serem aceitas como membro regulador assumem o compromisso de implementar os guias preconizados pelo ICH para o registro de medicamentos (145,146).

A presença da agência regulatória neste fórum também sinaliza o compromisso do país com os padrões de qualidade, segurança e eficácia de nível mundial. A OMS tem, inclusive, estimulado a disseminação das diretrizes harmonizadas para os países que não participam da Conferência por meio do desenvolvimento de normas e padrões de qualidade internacionalmente reconhecidos (146).

Diante da lógica de harmonizar seus processos no ambiente regulatório, a Anvisa, vêm revisando e/ou lançado novas resoluções, instruções normativas, notas técnicas, com grande foco na harmonização de requerimentos, especialmente após o anúncio de sua participação oficial, em novembro de 2016, como membro do ICH (147).

Nessa perspectiva, o controle sanitário precisa realizar ações e adotar estratégias que contemplem essa nova conjuntura. É necessário que a regulação sanitária avalie os riscos e os benefícios aceitáveis no processo de desenvolvimento tecnológico e não se limite apenas ao aspecto biológico. Pois existem situações em que algumas tecnologias são incorporadas sem as necessárias avaliações de riscos (31).

Diante do exponencial desenvolvimento tecnológico dos segmentos produtivos, a função regulatória de controle sanitário exige permanente e ágil atualização de conhecimentos. Neste sentido, a função regulatória sobre as inovações acaba sempre sendo exercida sob um certo grau de incerteza, especialmente no que diz respeito ao processo de avaliação dos riscos, seja pela insuficiência do conhecimento científico ou, pela incapacidade das agências reguladoras em avaliar, mensurar o risco e traduzir em regulamentos.

Pode-se perceber, que o principal desafio da regulação de medicamentos é assegurar a proteção dos direitos humanos essenciais, sem reduzir desnecessariamente o ritmo dos avanços científicos e tecnológicos. Apesar das normas éticas e regulatórias, podem ser interpretadas e/ou implementadas de forma distinta nas diferentes nações, estas, baseiam-se em princípios gerais aplicáveis a todos os estudos.

A regulamentação de um tema indica qual o caminho que o país deve seguir e, nesse sentido, ela pode ser utilizada com diversos fins. Ela pode ser utilizada para potencializar a tecnologia, ou seja, para fazer com que esta se desenvolva de forma ainda mais rápida. Ou ainda, pode-se encaminhar para um sistema de proteção, não da tecnologia, mas do cidadão, pela via de um sistema de controle e fiscalização dos usos e aplicações de uma tecnologia específica.

Contudo, face à produção em larga escala de medicamentos com consequente aumento do consumo por parte das pessoas, cada vez mais existe a necessidade de uma maior preocupação dos

profissionais de saúde e autoridades sanitárias acerca da vigilância destes, desde sua produção até a utilização (127,148,149).

Um dos exemplos mais atuais é com relação a utilização da nanotecnologia na área farmacêutica, que diferentemente de outras tecnologias, em que a discussão sobre a regulação dos riscos associados à sua produção e difusão ocorrem posteriormente, neste caso a discussão vêm ocorrendo concomitantemente com seu desenvolvimento (150).

No que se refere a nanomedicamentos, as autoridades regulatórias da Europa e dos Estados Unidos da América (EUA), nos últimos anos, vêm buscando suas próprias formas de lidar com os nanomateriais e, assim, tem publicado alguns documentos de orientação para auxiliar no desenvolvimento dos produtos buscando a aprovação regulatória. No entanto, eles não são documentos juridicamente vinculantes e com isso ainda carecem de regulamentação específica (56,151).

Outros países, na Ásia e na América do Sul, vêm observando atentamente a situação do mercado, participando de fóruns e grupos focais de discussão, com o objetivo de planejar e ajustar sua própria estrutura com base nessas experiências iniciais (144).

Por isso, é necessário desvendar o substrato dos requisitos regulatórios, para registro de um medicamento e, especialmente aqueles relacionados aos de base nanotecnológica, de forma a identificar as formas e/ou abordagens com que as diferentes autoridades vêm lidando sob o ponto de vista da saúde pública com o advento de novas tecnologias.

## **2. Regulação de medicamentos**

O desenvolvimento regulatório está diretamente correlacionado ao progresso técnico e social, aliado a um olhar sanitário sobre os riscos envolvidos e as necessidades de saúde e bem-estar dos indivíduos. Em seu estudo, Abraham e Reed (152), alertam para o fato de que os pesquisadores de ciência e tecnologia investigam separadamente a inovação e a regulação, uma vez que, os cientistas da inovação analisam a dinâmica socioeconômica da transformação das descobertas e do conhecimento para o progresso técnico das inovações tecnológicas, enquanto aqueles que se debruçam para o estudo da regulação, concentram-se na análise dos padrões científicos da avaliação do risco.

Nesse sentido, ao se analisar a matriz regulatória de um país, é preciso avaliar a evolução dos aspectos técnicos da regulamentação, especialmente, na área de medicamentos, tendo como base princípios científicos. Por conseguinte, é importante conhecer a regulação de outros países, identificar lacunas nas suas matrizes regulatórias e também em relação ao arcabouço regulatório nacional.

Na atualidade, os órgãos regulatórios atuam de forma cooperativa e com foco na harmonização dos documentos das diferentes autoridades sanitárias (por meio do ICH), uma vez que o apoio institucional e colaborativo em vigilância sanitária constitui um instrumento eficaz para o fortalecimento das capacidades regulatórias de todas as partes que dela participam, favorecendo a troca de experiências e o aproveitamento das melhores práticas.

As regulamentações das principais agências regulatórias internacionais (Estados Unidos e da União Europeia) destacam-se quanto ao amadurecimento, abrangência de escopo e rigidez, além de terem o suporte de documentos complementares desenvolvidos por outros órgãos afins.

A regulação de medicamentos no Brasil é, ainda, bastante conservadora e apresenta reflexos nos seus quadros normativos a partir de regramentos internacionais e da atuação dos diferentes atores (Estado, empresas, organizações não-governamentais, organismos internacionais, representações dos usuários, entre outros).

Diante dos importantes desafios sanitários e com o intuito de compreender o percurso regulatório que os nanomedicamentos ainda devem percorrer, seja do ponto vista político e/ou normativo, é importante analisar criticamente a trajetória adotada ao longo do tempo por outras inovações farmacêuticas no Brasil.

## **2.1. Regulação de medicamentos novos**

Antes da inserção de um medicamento novo no mercado e de sua comercialização, o órgão regulatório nacional deve avaliar o dossiê (documentação técnico-científica e administrativa) deste produto relacionada à eficácia, segurança e qualidade.

A PNM, aprovada pela Portaria 3.916 de 30/10/1998, definiu o registro de medicamentos como ato privativo do órgão competente do Ministério da Saúde, destinado a conceder o direito de fabricação do produto no país (127).

Em 2003, a RDC nº 136, uma regulamentação específica para o registro de medicamentos novos. Esta resolução foi posteriormente revogada pela RDC nº 60/14 e, alterada pela RDC nº 20/15 (32).

No final de 2017, a RDC nº 200, atualizou os critérios para a concessão e renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares. Mais recentemente foi novamente alterada pela RDC nº 317 em 22 de outubro de 2019. Nestes documentos é estabelecido que no Brasil, o registro do medicamento é válido por dez anos, em todo território nacional (142,153,154).

## **2.2. Regulação de medicamentos genéricos e similares**

Em 1999, logo após o momento histórico para a vigilância sanitária brasileira, com a criação da Anvisa, houve a inserção do medicamento genérico na PNM com a promulgação da lei nº 9.787 . A implementação da política dos medicamentos genéricos, com a entrada em vigor da referida lei, estabeleceu as bases legais para a sua instituição no Brasil (regulamentada pelo Decreto nº 3.181/1999 já revogado), visando assegurar a qualidade, segurança e eficácia desses medicamentos, garantindo assim sua intercambialidade com o produto de referência.

A primeira resolução publicada sobre o tema foi a RDC 391, de 9 de agosto de 1999, que aprovou o regulamento técnico para medicamentos genéricos. Esse regulamento normatizou a produção e comercialização desses medicamentos intercambiáveis à semelhança com um produto inovador; este último é registrado e patentado, sendo normalmente conhecido como medicamento de referência.

Cerca de 1 ano e meio após sua publicação, a RDC 391 foi revisada, sendo revogada pela RDC 10/2001, que logo em seguida, também, foi revogada pela RDC 84/2002, as quais mantiveram o mesmo formato da resolução anterior, em linhas gerais, porém com maior detalhamento. Este último regulamento técnico determinou as medidas antecedentes ao seu registro, bem como os aspectos legais e técnicos, as medidas pós-registro e os critérios para prescrição e dispensação dos medicamentos genéricos. Foram citados, ainda, os casos onde há exigência de novos ensaios de bioequivalência, sendo reapresentada a lista dos medicamentos não aceitos como genéricos.

A RDC nº 84 foi revogada pela RDC nº135 de 2003. Esta foi então substituída pela RDC nº 16 de 2007. Sua inovação foi a permissão para que os contraceptivos orais e os hormônios endógenos de uso oral fossem registrados como genéricos (155).

Atualmente, para o registro de medicamentos genéricos, devem ser seguidas as diretrizes da Resolução nº 16 de 2007, Resolução nº 47 de 2009, Resolução nº 16 de 2010 e Resolução nº 60 de 2014 (32).

Com relação aos medicamentos similares houve, também, uma evolução histórica, tal como ocorreu com o medicamento genérico. A primeira disposição a respeito do produto similar foi a Instrução Normativa (IN) nº 1 de 1994, revogada pela RDC nº 157 de 2002, que estabeleceu os requisitos para estudos de equivalência farmacêutica para medicamentos similares. Em 29 de maio de 2003, foram publicadas a RDC nº 133, aprovando o Regulamento técnico para registro de medicamentos similares, e a RDC nº 134, que dispôs sobre a adequação dos medicamentos similares já registrados. Ambas as normativas incluíram a obrigatoriedade de os similares serem submetidos a estudos de biodisponibilidade relativa (156,157).

A RDC nº 133 de 2003 revogou a RDC nº 157 de 2002 que, por sua vez, foi revogada pela RDC nº 17, de 3 de março de 2007, ainda em vigor, e que traz o Regulamento técnico para medicamentos similares (158).

Vale, no entanto, ressaltar que por meio da RDC nº 58 de 2004, o medicamento similar será considerado intercambiável cujos estudos de equivalência farmacêutica, biodisponibilidade relativa/bioequivalência ou bioisenção tenham sido apresentados, analisados e aprovados pela Anvisa, a qual publicará em seu sítio eletrônico a relação dos medicamentos similares indicando os medicamentos de referência com os quais são intercambiáveis (159).

O registro de medicamentos genéricos e similares no Brasil é baseado em um conjunto de normativas que visam assegurar que tais medicamentos são equivalentes terapêuticos ao de referência.

A implantação da política de genéricos no Brasil, meses após a criação da Anvisa, refletiu um esforço do Ministério da Saúde de reduzir significativamente os custos da terapia farmacológica, mas também de disponibilizar ao mercado brasileiro medicamentos com qualidade assegurada, tendo em vista sua intercambiabilidade com o medicamento de referência que, em geral, corresponde ao medicamento inovador registrado após a comprovação de sua eficácia e segurança.

### **2.3. Regulação de medicamentos biológicos**

Os medicamentos biológicos são moléculas complexas de alto peso molecular produzidos e isolados a partir de sistemas vivos, como bactérias, leveduras ou células de mamíferos, recorrendo à tecnologia do ácido desoxirribonucléico (DNA) recombinante.

Estes produtos, na atualidade, aparecem como uma das maiores fontes de inovação da indústria farmacêutica (juntamente com a nanotecnologia), apontando soluções para inúmeras doenças não sensíveis a terapias tradicionais e se destacando como medicamentos essenciais ao arsenal terapêutico existente para o tratamento de doenças graves ou raras como câncer, diabetes, anemia, artrite reumatoide e esclerose múltipla (160).

Apesar da existência de pequenas diferenças na definição e nas diretrizes ou requisitos para avaliação e aprovação entre diferentes regiões, os princípios básicos que regem a aprovação regulatória para a EMA, FDA e OMS são muito semelhantes.

O desafio de regular os produtos biológicos no Brasil, teve seu início com a RDC nº 80 de 18 de março de 2002, que estabeleceu os procedimentos de registro e pós-registro desses medicamentos. Em 2005, a ANVISA revogou a RDC nº 80 de 2002, com a publicação da RDC nº 315 de 2005 (161).

A OMS, em 2009, publicou o *Guidelines on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products (SBPs)* utilizado por diversas agências reguladoras como base para elaboração de suas regulamentações (162).

Em 2010, surgiu um novo marco regulatório para a área de produtos biológicos, com a edição pela Anvisa da RDC nº 55/2010, em substituição da RDC nº 315 de 2005 (que estava defasada em relação às regulamentações americana e da União Europeia). Neste ato foram definidas duas categorias de medicamentos biológicos no Brasil: os produtos inovadores, que são denominados produtos biológicos novos e as cópias, que são denominados produtos biológicos. Dentre as principais inovações implementadas por esta normativa estão a introdução do conceito de produto biológico comparador e a possibilidade de se registro por duas vias: a do desenvolvimento individual e a do desenvolvimento por comparabilidade (163,164).

Os medicamentos biológicos diferem das moléculas sintéticas e, diante disso a OMS e os órgãos regulatórios internacionais recomendam atenção especial no que diz respeito ao quesito qualidade, pela natureza biológica do seu material de partida, processo de fabricação e testes de caracterização (165,166).

As características inerentes dos medicamentos biológicos não permitem que a experiência adquirida com os medicamentos genéricos seja utilizada no processo de introdução no mercado dos medicamentos biossimilares. Isto porque a produção dos medicamentos biológicos apresenta inúmeras variáveis biológicas, inerentes à diversidade associada aos organismos vivos, ao contrário dos medicamentos genéricos que se baseiam apenas na similaridade que estes apresentam relativamente ao medicamento de referência (167).

É importante ressaltar que a filosofia de controle e regulamentação dos medicamentos biológicos é um processo dinâmico, uma vez que podem ocorrer alterações constantes do seu desenvolvimento e/ou fabricação. Neste sentido, um dos desafios regulatórios pertinentes às autoridades regulatórias é considerar essas mudanças no momento da atualização das normas regulamentares (31).

Entretanto, com o conhecimento disponível hoje, ainda não existem parâmetros para mensurar com certeza os impactos de pequenas diferenças moleculares na segurança e eficácia dos produtos (168), o que dificulta a aplicabilidade das legislações em vigor, principalmente ao mencionar-se a comparabilidade, campo no qual ainda existem controvérsias (167).

### **3. Regulação de nanomedicamentos no contexto da nanotecnologia**

#### **3.1. Contextualização**

A nanotecnologia, segundo a *International Standards Organization* (ISO), deve contemplar pelo menos um dos seguintes aspectos na sua caracterização:

*“a compreensão e controle da matéria e processos à escala nano, tipicamente, mas não exclusivamente, abaixo de 100 nanômetros em uma ou mais dimensões, onde o aparecimento de fenômenos dependentes de tamanho permite novas aplicações; e que utilizam as propriedades dos materiais em nanoescala que diferem das propriedades dos átomos individuais, moléculas, e a matéria a granel, para criar materiais melhorados, dispositivos e sistemas que exploram essas novas propriedades”*(53,58,169).

Neste sentido, considera-se a nanotecnologia como um campo científico multidisciplinar que investiga novas propriedades para o desenvolvimento, caracterização, produção e aplicação de estruturas, dispositivos e sistemas com forma e tamanho na escala nanométrica. Entretanto, podem apresentar propriedades químicas, físico-químicas e comportamentais diferentes daquelas apresentadas em escalas maiores (51,52,170,171)

Uma das áreas em crescente desenvolvimento é a nanobiotecnologia ou nanomedicina, que engloba os estudos na área da saúde. A nanomedicina surgiu como uma nova ferramenta para alavancar os avanços das aplicações de nanomateriais na medicina tradicional. Com isso, inúmeras aplicações de nanomateriais para diagnóstico e tratamento têm sido descritas na literatura desde seu surgimento. Esta área abrange mais especificamente o desenvolvimento de novos medicamentos e/ou sistemas de liberação de fármacos em escala nanométrica com a perspectiva de serem mais eficazes e seguros (24,172,173).

As formulações nanotecnológicas apresentam diversos benefícios quando comparadas às formas farmacêuticas convencionais, em função de que os nanocarreadores têm a característica de melhorar a estabilidade de princípios ativos quando comparados ao mesmo material na forma molecular, sendo uma alternativa para compostos instáveis, que podem diminuir ou perder sua eficácia pela degradação. Além disso, permitem a liberação controlada de ativos, proporcionando vantagens frente aos produtos convencionais (15,16). Podem fornecer, ainda, conveniências como aumento de solubilidade, resistência a enzimas gástricas e potencial de vetorização de fármacos, proporcionando o desenvolvimento de medicamentos mais eficazes e com menor toxicidade (170).

Em última instância, a estratégia de utilizar esta tecnologia para a liberação de fármacos, com o uso de nanocarreadores, torna-se efetiva devido a melhoria das propriedades biofarmacêuticas dos fármacos (65,99,174,175).

Diante desta nova revolução tecnológica que vem sendo promovida pela nanotecnologia, devido ao seu enorme potencial de inovação para o desenvolvimento industrial e econômico, no Brasil, estudos relacionados à esta temática vêm sendo incentivados pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e Ministério de Ciência, Tecnologia, Inovações e Comunicações, por meio da criação de redes de pesquisa, envolvendo pesquisadores, instituições de ensino e pesquisa e diversas empresas (37).

Além disso, as indústrias farmacêuticas também têm investido na pesquisa e no desenvolvimento de novos nanomedicamentos. Os benefícios destes têm sido estudados e bem caracterizados. Contudo, ainda persistem lacunas acerca de seus riscos, gerando empecilhos ou criando dificuldades para a tomada das decisões governamentais e a regulação da nanotecnologia (24).

Diante deste cenário, muitas instituições têm optado por produzirem manuais e guias para orientar a indústria farmacêutica no desenvolvimento de nanomedicamentos, dentre elas, estão a *European Chemical Agency* (ECHA), a Organização para a Cooperação e o Desenvolvimento Econômico (OECD), o ICH, a EMA, o *Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Risks* (SCENIHR) e o FDA. (30,57,176,177).

É imprescindível, por conseguinte, realizar uma avaliação geral do panorama regulatório atual para o registro de medicamentos nanotecnológicos entre o Brasil e as principais agências regulatórias internacionais (EUA e Europa).

### **3.2. Aspectos regulatórios de nanomedicamentos na Europa**

A União Europeia, têm sido muito pró-ativa no estabelecimento de normas de saúde e de segurança para produtos de base nanotecnológica. Diversos documentos foram publicados visando padronizar os conceitos e orientar as indústrias e pesquisadores a trabalhar conscientemente com a nanotecnologia (4).

Baseado nisso, a EMA publicou um documento discutindo aspectos relacionados aos medicamentos baseados na nanotecnologia para uso humano em 2006 (178), o qual também incluiu uma definição oficial de nanomedicamentos. Diante disso, as agências reguladoras passaram a exigir que os fabricantes realizassem estudos para avaliar o perfil de qualidade, segurança e eficácia desses

novos medicamentos, tendo em vista que por serem inovadores, tais estudos precisam ser avaliados caso a caso (46,79,179)

Em 2007, a *European Chemicals Agency* (ECHA), colocou em vigor o Regulamento REACH (*Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals*), com o objetivo de melhorar a proteção da saúde humana e do ambiente diante dos riscos que podem resultar dos produtos químicos. Diante das indagações sobre os potenciais efeitos para a saúde e meio ambiente, em 2011, a Comissão Europeia, publicou uma recomendação sobre a definição de nanomateriais e, a partir daí esses, passaram a ser abrangidos pelo âmbito de aplicação do Regulamento REACH (180).

É importante ressaltar que os mencionados documentos não têm natureza regulatória, funcionam apenas como um auxílio para a indústria ao submeter seus produtos para fins de avaliação e futura comercialização.

Contudo, o cenário da regulamentação europeia, no que tange aos nanomedicamentos, é estratificado e está longe de ser harmonizado. Apesar dos esforços de várias autoridades europeias, várias críticas permanecem devido à falta de conhecimento científico bem estabelecido sobre as propriedades dos nanomateriais e sua caracterização (181). A maioria dos produtos de base nanotecnológica, que se encontram disponíveis, atualmente, no mercado europeu, foi autorizada por procedimentos centralizados ou de reconhecimento mútuo (46).

Com o aumento dos produtos de base nanotecnológica e a expiração recente de patentes também vem fazendo com que os órgãos regulatórios publiquem diretrizes e alguns documentos para apoiar os fabricantes no desenvolvimento desses produtos com propriedades específicas ou produtos genéricos. Além de uma caracterização detalhada das propriedades dos medicamentos e identificação dos atributos críticos dos produtos e do processo de fabricação, a EMA exige que os solicitantes realizem estudos aprofundados sobre como esses aspectos de qualidade influenciam os perfis de segurança e eficácia de seus produtos. (178,182–184).

Dentre outras ações, a agência europeia, em 2013, propôs a criação do Projeto intitulado NANoREG, com objetivo de regulamentar internacionalmente a nanotecnologia. O referido projeto foi considerado a maior iniciativa a nível mundial, voltado a dar respostas às questões regulatórias associadas a nanotecnologia. Foi um esforço de 16 países europeus e de outros países, como Japão, Coreia do Sul, Austrália, Canadá e, Brasil. A iniciativa estava ligada aos principais organismos globais que lidam com regulação, como a OECD, a ISO e a ECHA, além de universidades e institutos de pesquisa e desenvolvimento (185).

O referido projeto se encerrou em 2017, e gerou uma enorme quantidade de dados que são particularmente valiosos na medida em que os dados de exposição e seus efeitos estão relacionados com dados físico-químicos precisos. Dentre os documentos e relatórios produzidos, pode-se ressaltar um deles, em que se estabelece um enquadramento dos nanomateriais e das estratégias de avaliação

da sua segurança, além de propor novas estratégias que também poderão ser aplicadas neste contexto, para que os órgãos legisladores e fiscalizadores possam elaborar procedimentos para monitorar e controlar a qualidade dessa nova classe de produtos (186).

O projeto NaNOREG teve continuação com a aprovação do H2020 (*Ensuring the safe and sustainable development and application of nanotechnologies*), *ProSafe initiative* e dos projetos NanoReg2, NanoRoadMap e GoNanoBioMat que se propõem a promoverem estudos multidisciplinares no sentido de melhor entender os impactos dessa tecnologia na saúde humana e do ambiente, a complexidade destas formulações e propor metodologia para regulação, avaliação da qualidade e da similaridade.

Neste contexto, a EMA publicou recentemente um documento intitulado “*Regulatory Science Strategic Reflection*” para 2025, contendo objetivos estratégicos. Dentre estes pode-se destacar a necessidade de habilitar e alavancar a pesquisa e inovação em ciência regulatória, de forma a identificar e acessar as melhores expertises em toda a Europa com o intuito de disseminar e trocar conhecimento, experiência e inovação em toda a rede. O grupo envolvido nos projetos citados anteriormente e, que participaram da elaboração do documento, entendem a necessidade de apoiar o desenvolvimento de um sistema regulatório harmonizado para a nanomedicina e produtos fronteira combinando diferentes tecnologias em uma solução multi-tecnológica (187).

Embora o atual cenário regulatório europeu sobre uso de nanomateriais em produtos para a saúde tenha vários pontos fortes, sua atualização é desejável, além de uma necessidade ainda mais urgente de harmonização com outras agências regulatórias, com o ICH e, com as normas ISO.

### **3.3. A Regulamentação de nanomedicamentos nos Estados Unidos da América**

O desenvolvimento e o investimento no setor das nanotecnologias tornaram-se uma prioridade nos Estados Unidos, a partir do ano 2000. Desde então o país tem experimentado um crescimento significativo nessa área.

A FDA, por sua vez, vem investindo em programas de ciência da nanotecnologia regulamentar, incluindo o desenvolvimento de ferramentas e dados necessários para a identificação das propriedades dos nanomateriais e avaliação do impacto que estes podem ter sobre os produtos.

Neste sentido, a agência reguladora norte-americana, da mesma forma como a EMA, exige documentação semelhante que comprove a qualidade, a segurança e a eficácia dos produtos de base nanotecnológica. Como os avanços nas tecnologias emergentes podem ser imprevisíveis e rápidos, a FDA também usa uma abordagem caso a caso, que é adaptável e flexível. Neste sentido, os fabricantes são aconselhados a consultar a referida agência, no início de seu processo de desenvolvimento, no

sentido de facilitar o entendimento mútuo das questões científicas e regulatórias específicas para seus produtos nanotecnológicos.

Em 2006, a FDA organizou um grupo de trabalho, com o intuito de identificar maneiras de avaliar os riscos e os benefícios potenciais dos produtos nanotecnológicos regulamentados por esta agência. Alguns documentos de orientação inicial foram liberados para ajudar no desenvolvimento dos produtos e, na avaliação desses produtos, buscando a aprovação regulatória. O primeiro guia de orientação para a indústria para o uso da nanotecnologia, foi lançado apenas em 2011 (24).

A partir deste, a FDA publicou outros guias de orientação para apoiar os fabricantes na identificação de nanomateriais em produtos regulados pela FDA (57,188) e na fabricação e avaliação de lipossomas (189). Essas orientações relacionadas ao uso da nanotecnologia, destinadas aos fabricantes, fornecedores, importadores ou outras partes interessadas, descrevem o pensamento da agência na atualidade, não tendo, em grande parte, natureza obrigatória.

Nesses documentos a agência regulatória americana esclarece que não existe um processo diferenciado para nanomedicamentos, e sim apenas cuidados adicionais em relação aos dados submetidos. Assim como acontece na Europa, esses documentos não têm caráter regulatório, somente educacional para a orientação da indústria e demais interessados.

A regulação dos produtos nanotecnológicos exercida pela FDA, segue uma política com base científica, mas, focada nos produtos, na qual as análises técnicas e as normas legais são específicas por produto. Todavia, o quadro regulatório permanece incerto, apesar dos esforços da agência federal na tentativa de estabelecer critérios quanto à avaliação de riscos para a saúde humana.

### **3.4. Contexto da regulação de nanomedicamentos no Brasil**

O quadro regulamentar Brasileiro apresentou várias iniciativas nos últimos anos. O governo Brasileiro vem demonstrando seu interesse na área por meio de políticas públicas e de fomento. No final do ano 2000, o Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovações (MCTI) deu início as discussões acerca da nanotecnologia. Todavia, apenas em 2001, foi lançado o primeiro edital específico que resultou na formação de Redes Cooperativas de Pesquisa na área da nanotecnologia (4).

Em 2003 foi implantado o programa para o desenvolvimento da nanociência e da nanotecnologia, com o objetivo de apoiar a pesquisa e o desenvolvimento de produtos. Contudo, em 2005, as ações desse programa foram inseridas em um outro programa mais abrangente, o programa nacional de nanotecnologia que permitiu a criação de novas redes de pesquisa (190).

Em 2012, foram criados o comitê interministerial de nanotecnologia e o sistema de laboratório em nanotecnologia (SisNANO). Instituído pela Portaria MCTI n° 245, de 5 de abril de 2012, e

alterada pela Portaria MCTI nº 2.376, de 16 de maio de 2019, o SisNANO foi estabelecido como um dos eixos estratégicos da Iniciativa Brasileira de Nanotecnologias (IBN). Atualmente o SisNANO é regulamento pela Instrução Normativa nº 11, de 2 de agosto de 2019 e é formado por um conjunto de laboratórios direcionados à pesquisa, ao desenvolvimento e à inovação em nanociências e nanotecnologia (191,192).

Iniciativas importantes para o desenvolvimento da nanotecnologia no Brasil, além de possibilitar o aprofundamento e geração de conhecimentos necessários à instrumentalização dos agentes no processo de construção de uma regulamentação do setor, enquanto não há referenciais suficientes para a elaboração de normas gerais (193).

Algumas iniciativas legislativas brasileiras encontram-se, ainda, em tramitação no Congresso Nacional com o intuito de regulamentar a pesquisa e o uso da nanotecnologia no País. Entretanto, os projetos de lei ainda aguardam a sua tramitação para ampla discussão (194).

Os desafios da nanotecnologia também alcançam a vigilância sanitária de medicamentos, uma vez que apesar de diversos nanomedicamentos já possuírem registro no Brasil (24,37,195) e, estarem sendo comercializados e utilizados pela população, não há até o momento, regras e/ou protocolos próprios para o exame do risco associado ao seu uso. Na atualidade, os nanomedicamentos devem seguir os protocolos e regras gerais estabelecidas para todo e qualquer tipo de medicamento. Assim, as informações específicas sobre cada produto são revisadas pela autoridade regulatória caso a caso (16,32).

Contudo, outro aspecto que se configura em motivo de grande preocupação, é o fato de que alguns nanomedicamentos podem ser registrados como similares e/ou genéricos a um medicamento já aprovado. Neste caso, menos demandas ou exigências são feitas para registrar e comercializar o referido produto (24,26).

Além disso, entraves adicionais são encontrados inclusive com a falta de transparência na divulgação das informações relativas aos medicamentos que fazem uso de algum nanomaterial. A Anvisa, por exemplo, disponibiliza em seu site um recurso que possibilita consultar a situação de vários produtos registrados, entre eles os medicamentos. Para fazer a pesquisa, basta acessar a parte de consultas no *website* (<https://consultas.anvisa.gov.br/>) da agência e direcionar a busca para uma das categorias: medicamentos, alimentos, cosméticos, produtos para saúde e saneamento. A ferramenta tem como intuito facilitar o acesso do público à informação, disponibilizando os produtos e as empresas que se encontram em situação regularizada na Anvisa. Entretanto, ao realizar a consulta por este espaço e da mesma forma, por outros meios eletrônicos disponibilizados por esta agência, não foi possível obter respostas acerca de quantos e quais os nanomedicamentos com registro ativo no país.

Aliado a isso, em função da insuficiência de regulamentação específica, muitas vezes, nem a Anvisa nem os fabricantes destes produtos de base nanotecnológica sabem exatamente quais testes devem ser realizados para garantir a sua segurança (26).

Dadas as dificuldades de se criar um marco regulatório legislativo-estatal, existem propostas de estruturas autorregulatórias, organizadas a partir do diálogo entre as fontes do Direito, a incorporação de princípios e as iniciativas de agências regulatórias estrangeiras, especialmente dos Estados Unidos, países europeus e asiáticos. Tais iniciativas ainda precisarão ser testadas, buscando a confirmação das fontes do Direito colocadas em diálogo, buscando construir os degraus da gestão dos riscos para os seres humanos e o meio ambiente (196).

#### **4. Considerações/perspectivas**

No campo particular da política tecnológica, é necessária a concentração de esforços em produtos específicos de forma articulada com o setor industrial. O descolamento entre a geração de conhecimentos e estruturas empresariais de desenvolvimento tecnológico está na raiz do atraso do sistema de inovação em saúde e pouco pode ser verificado para rompimento destas deficiências.

Os nanomedicamentos tornaram-se uma promissora prioridade de inovação para o desenvolvimento de medicamentos, abrindo novas indicações e opções de tratamento. Entretanto, os desafios científico e regulatório, influenciados pela ausência de harmonização, de como avaliar, definir e comparar tais produtos, bem como o seu uso na prática clínica, ainda permanecem.

Entretanto, a conscientização desses desafios tem crescido entre os reguladores, influenciados pela ausência de harmonização, de como avaliar e monitorar a segurança desses produtos, especialmente na prática clínica.

O arcabouço das regulamentações sanitárias para a garantia de medicamentos com qualidade, eficazes e seguros, passa pela legislação como princípio, mas também pelas questões éticas.

Diante de uma realidade evidente, na qual, o desenvolvimento tecnológico tem uma grande velocidade e, do outro lado, o marco legal de suas inovações tem outro ritmo, é preciso pensar em marcos regulatórios mais abrangentes a fim de propiciar plena eficácia às inovações.

Nestas áreas de avanço rápido, especialmente como o da nanotecnologia aplicada à área farmacêutica, os mecanismos regulatórios devem ser projetados para o futuro, a fim de serem suficientemente ágeis para lidar com desenvolvimentos e desafios dos mercados emergentes.

Para que seja possível gerar confiança no processo regulatório são necessários esforços de forma harmonizada para que os mecanismos de avaliação de riscos, aprovação regulatória/ética e rotulagem de produtos sejam adequados aos objetivos e tenham a confiança de todas as partes interessadas(197).

Os produtos e medicamentos de base nanotecnológica, devem estar sujeitos a um escrutínio, principalmente, no âmbito das autoridades regulatórias e, de segurança e saúde do trabalhador, uma vez que o exame minucioso a cargo desses órgãos visa garantir a conformidade regulamentar e aderência responsiva à sociedade, que estas inovações apresentem a segurança e a qualidade esperada.

Para que seja possível delinear o quadro e o contexto da produção legislativa é válido observar que a estrutura normativa deve ser capaz de capturar as especificidades das tecnologias produzidas, com o intuito de assegurar aos usuários que o risco está sendo efetivamente gerenciado. O desenvolvimento de estatutos legais efetivos demanda, entre outros aspectos, a vinculação da regulamentação ao risco. Pode-se tomar como exemplo, o que vem ocorrendo com a regulamentação dos medicamentos biológicos, que da mesma forma ainda é uma tecnologia recente e que ainda existem lacunas com relação aos seus aspectos de comparabilidade e segurança.

No entanto, as avaliações excessivamente positivas apresentadas até o presente devem ser analisadas de forma crítica e global. Em que pese a abordagem mais flexível que as agências vêm adotando, após a análise dos testes pré-clínicos. Estas, tendo como base as recomendações da OECD, dos guias do ICH e de grupos de trabalho internacionais, aceitam a escolha dos testes, a serem apresentados, de acordo com as características do medicamento a ser testado e do seu plano de desenvolvimento clínico (198,199).

Contudo, a própria OECD, mesmo entendendo que parte de suas diretrizes em vigor são aplicáveis aos nanomateriais, salienta que em alguns casos são necessários ajustes à metodologia, e em outros já foi observado que é necessário o desenvolvimento de nova metodologia, pois as diretrizes disponíveis são inadequadas, principalmente, relacionadas à falta de padronização e validação de métodos de análise para nanomateriais (200).

Outro ponto deveras importante e que deve-se avaliar com muito cuidado é com relação à especificidade e aplicabilidade dos ensaios, hoje utilizados, para nanomedicamentos, bem como a possível interferência dos nanomateriais com os componentes e os procedimentos dos testes. Uma vez que estes testes não são específicos para nanomedicamentos, não é possível, ainda, garantir que os dados gerados pela bateria de testes solicitada sejam confiáveis para o estabelecimento de uma relação risco/ benefício robusta para os medicamentos de base nanotecnológica.

Apesar dos enormes avanços associados a produção, desenvolvimento e avaliação dos nanomedicamentos, acredita-se que o processo de avaliação regulatória dos nanomedicamentos precisa ser fortalecido e tratado como prioridade pelas autoridades sanitárias. É preciso ainda, o amadurecimento e domínio de uma série de variáveis, com conseqüente preenchimento de uma série de lacunas que certamente exigirão a adequação das normas regulamentares.

Na perspectiva local, considerando a assertiva já corrente de que a estrutura legislativa e regulatória de medicamentos que vem sendo implementada no Brasil, nas últimas décadas, pode ser

considerada bastante robusta e abrangente, contrasta com o atual estágio da regulação acerca dos nanomedicamentos no Brasil. Em função da responsabilidade da Anvisa, como agência regulatória nacional, cabe à ela realizar e intensificar as ações relacionadas as novas tecnologias e aos novos medicamentos, além das atividades de vigilância sanitária em todo o país. A elaboração, portanto, de uma regulamentação sobre o registro e vigilância pós-comercialização de nanomedicamentos é bem-vinda e suas ausências traduzem-se em lacunas que podem gerar incertezas quanto à aplicabilidade das normas relacionadas à proteção da saúde.

*“Toda a arte e toda a filosofia podem ser consideradas como remédios da vida, ajudantes do seu crescimento ou bálsamo dos combates...”*

*Friedrich Wilhelm Nietzsche*

## **VII. Capítulo 6 – Reflexões bioéticas acerca da inovação em Nanomedicamentos**

### **Artigo publicado na Revista de Bioética y Derecho em 2019**

#### **Resumo**

A nanotecnologia vem se desenvolvendo de forma exponencial na área farmacêutica, prometendo grandes benefícios, entretanto, pode estar sujeita a riscos intrínsecos relacionados a esta ciência. Neste artigo é realizada uma reflexão acerca dos desafios enfrentados pelos órgãos regulatórios em função da ausência, ou ainda, incipiente legislação, especialmente no Brasil, visto que os documentos disponíveis em relação a regulamentação, não incluem especificações para nanomedicamentos, os quais apresentam alterações na dimensão e constituição, e conseqüentemente comportamento diferente de medicamentos convencionais. A contingência envolvendo o desenvolvimento de nanomedicamentos e a gestão dos riscos para a vida humana e o meio ambiente fazem com que a bioética seja invocada de forma a analisar quais os impactos decorrem deste processo.

**Palavras Chave:** bioética, nanotecnologia, legislação de medicamentos, risco, nanomedicamento.

#### **Resumen**

La nanotecnología se está desarrollando de forma exponencial en el área farmacéutica, prometiendo grandes beneficios, sin embargo, puede estar sujeta a riesgos intrínsecos relacionados a esta ciencia. En este artículo se realiza una reflexión acerca de los desafíos enfrentados por los órganos regulatorios en función de la ausencia, o aún, incipiente legislación, especialmente en Brasil, ya que los documentos disponibles en relación a la reglamentación, no incluyen especificaciones para nanomedicamentos, los cuales presentan alteraciones en la dimensión y la constitución, y conseqüentemente un comportamiento diferente de los medicamentos convencionales. La contingencia que involucra el desarrollo de nanomedicamentos y la gestión de los riesgos para la vida

humana y el medio ambiente hacen que la bioética sea invocada para analizar qué impactos se derivan de este proceso.

**Palabras clave:** bioética, nanotecnología, legislación de medicamentos, riesgo, nanomedicamento.

### **Abstract**

Nanotechnology has been developing exponentially in the pharmaceutical area, promising great benefits, however, it may be subject to intrinsic risks related to this science. In this article, a reflection is made on the challenges faced by regulatory agencies due to the absence or incipient legislation, especially in Brazil, since the available documents in relation to regulation do not include specifications for nanomedicine, which present changes in the dimension and constitution, and consequently different behavior of conventional drugs. The contingency involving the development of nanomedicine and the management of the risks for the human life and the environment, cause bioethics to be invoked in order to analyze the impacts of this process.

**Keywords:** bioethics, nanotechnology, drug legislation, risk, nanomedicine

## **1. Introdução**

A nanotecnologia define-se como um campo científico multidisciplinar baseado no desenvolvimento, caracterização, produção e aplicação de estruturas, dispositivos e sistemas com forma e tamanho na escala nanométrica, podendo apresentar propriedades químicas, físico-químicas e comportamentais diferentes daquelas apresentadas em escalas maiores (51,52).

Esta ciência tem sido apontada como uma nova revolução tecnológica, devido ao seu enorme potencial de inovação para o desenvolvimento industrial e econômico. Hoje, praticamente todos os setores industriais, utilizam algum tipo de processo nanotecnológico. Uma das áreas em crescente desenvolvimento é a nanobiotecnologia ou nanomedicina, que engloba os estudos na área da saúde, incluindo os medicamentos. Esta área abrange mais especificamente o desenvolvimento de novos sistemas de liberação de fármacos em escala nanométrica (24,201).

Estes medicamentos passam a ser chamados de nanomedicamentos, e podem ser definidos como sendo: “toda substância ou combinação de substâncias elaborada que possui distintas propriedades físico-químicas, usada com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico. Sendo esta, uma forma farmacêutica terminada que contém um fármaco em nanoescala ou associado a um nanoadjuvante com ação farmacológica específica visando modular funções metabólicas ou fisiológicas” (63).

O material utilizado na formulação do nanocarreador, com a finalidade de se produzir o nanomedicamento, é selecionado de acordo com a funcionalidade desejada e das características físico-químicas do fármaco utilizado. Dentre os nanocarreadores mais empregados na área farmacêutica destaca-se o uso de nanopartículas poliméricas e lipídicas, além de nanofibras, micelas e nanocarreadores metálicos (202).

Se por um lado, os nanomedicamentos prometem grandes benefícios, por outro, esses medicamentos podem estar sujeitos a riscos intrínsecos relacionados ao desenvolvimento de novas tecnologias. Além da possibilidade de serem adicionados aos medicamentos outros riscos ao longo das atividades desenvolvidas no seu ciclo (31).

Devido ao caráter emergente das nanotecnologias, especialmente aquelas relacionadas ao desenvolvimento de nanomedicamentos, estes se constituem em uma ligação muito importante na cadeia interativa entre a ciência e a tecnologia que fazem as suas contribuições para o campo de estudo da bioética. Isto porque um dos objetivos da bioética é contribuir para que as pessoas estabeleçam uma conexão entre a cultura científica e a cultura humanística, de forma que se possa discutir e avaliar os impactos que a tecnologia possa vir a causar sobre a vida.

Neste cenário, com as reflexões trazidas no artigo, os autores abordam e discutem, a interação entre a nanociência, a nanotecnologia, e sua influência no desenvolvimento de medicamentos, assim como seus riscos e benefícios à luz da bioética.

## **2. Benefícios dos Nanomedicamentos**

A indústria farmacêutica é uma organização baseada em conhecimentos e se caracteriza pelo alto dinamismo e capacidade de globalização, funcionando como porta de entrada de novos paradigmas tecnológicos (8).

Inúmeros são os benefícios da nanotecnologia na terapêutica. Especialmente no desenvolvimento de formulações nanotecnológicas destinadas ao tratamento de diversas enfermidades tais como câncer, doenças inflamatórias, cardiovasculares, neurodegenerativas, entre outras.

Atualmente, a nanotecnologia é um dos principais focos de pesquisa e desenvolvimento de medicamentos, visto que as formulações nanotecnológicas apresentam diversos benefícios quando comparadas às formas farmacêuticas convencionais.

Dentre as vantagens apresentadas por estas formulações, destaca-se a possibilidade de apresentarem um sistema de liberação de fármacos controlado e específico, permitindo a vetorização de fármacos a tecidos e células alvo (203). A funcionalização de superfície nos nanocarreadores vêm sendo bastante utilizada tanto na forma de direcionamento passivo como ativo, principalmente com

o intuito de diminuir possíveis efeitos adversos de medicamentos (204). Além disso, devido a seletividade em relação ao alvo específico, torna-se possível a utilização de menor dose do medicamento (205).

O estudo acerca de nanomedicamentos fornece ainda conveniências como a proteção frente a volatilização de compostos, aumento de solubilidade, e resistência a enzimas gástricas, proporcionando medicamentos mais eficazes devido ao aumento da biodisponibilidade dos fármacos. Além disso, os nanocarreadores têm a característica de melhorar a estabilidade de princípios ativos quando comparados ao mesmo material na forma molecular, sendo uma alternativa para compostos instáveis, que podem diminuir ou perder sua eficácia pela degradação (15,16).

Para que se possa compreender a magnitude da pesquisa e desenvolvimento da nanotecnologia na área farmacêutica, na atualidade, existem vários medicamentos sendo comercializados e, centenas de estudos clínicos com nanomedicamentos em andamento (206,207).

### **3. Nanomedicamentos e os seus riscos**

A nanobiotecnologia apresenta inúmeros desafios atuais a serem enfrentados, como estudos toxicológicos, pré-clínicos e clínicos, scale-up e regulamentação.

Apesar dos diversos benefícios e da promessa de inovação tecnológica positiva que a nanotecnologia apresenta, é importante salientar que o conhecimento científico disponível ainda não permite uma avaliação rigorosa do risco que a exposição às nanopartículas podem trazer para a saúde da população. Da mesma forma, ainda não existem regulamentos específicos que possam responder aos anseios da investigação. Os riscos embutidos no avanço da pesquisa em nanotecnologia só tendem a aumentar. Por outro lado, há uma falta de discussão sobre o alcance de suas consequências (208).

Engellman (209) ao tratar do tema da nanotecnologia, relaciona os riscos das nanotecnologias à sociedade de risco, ao ressaltar que, a partir das nanotecnologias, surge um componente inusitado: a produção de efeitos - negativos e positivos - em escala invisível e com as propriedades físico-químicas modificadas, um potencial de risco maior.

Por isso, medidas de prudência recaem instantaneamente no princípio da precaução a fim de não interromper o desenvolvimento tecnológico, mas de garantir e/ou preservar os direitos básicos, como o respeito à vida (210).

Os dados acerca dos riscos de nanomedicamentos ainda são limitados, visto que existem diversos nanomateriais, como polímeros naturais ou sintéticos, lipídeos, fosfolipídeos ou metais (211). Os nanocarreadores também podem diferir quanto a formas de síntese, além do desconhecimento em relação ao mecanismo de ação e forma de excreção de alguns nanocarreadores (212).

Muitas vezes os aspectos negativos somente são conhecidos após se atingir os objetivos propostos (213). Entretanto, os riscos dos nanomedicamentos podem ser pensados anteriormente, evitando maiores problemas e permitindo que os malefícios não sejam negligenciados.

Nesse contexto, a nanotoxicologia surgiu recentemente, após a expansão da nanotecnologia, quando diversos materiais já haviam sido introduzidos no mercado. Apesar do conhecimento acerca das moléculas utilizadas, existem novas propriedades quando estas são na escala nanométrica, por isso a importância de estudar os efeitos nocivos ou adversos de nanomateriais (214).

Devido ao fato destes apresentarem características próprias, de acordo com a morfologia, composição e tamanho, a nanotoxicologia estuda a interação entre as nanoestruturas e os sistemas biológicos, com o intuito de avaliar as respostas de toxicidade dentro dos estudos pré-clínicos, e garantir a segurança no uso de nanomedicamentos (212,215).

Contudo, ainda não existem regramentos que possam responder aos anseios da sociedade, uma vez que mesmo com o avanço da pesquisa na área da nanotoxicologia, a legislação atual, ainda, não exige a realização de testes específicos para o desenvolvimento de nanomedicamentos.

As normativas do órgão regulatório nacional recomendam a utilização do guia para a condução de estudos não clínicos de toxicologia e segurança farmacológica, onde estão descritos os testes pré-clínicos necessários para o desenvolvimento de novos medicamentos (216), todavia, sem qualquer ressalva no que tange a medicamentos de base nanotecnológica.

Fica evidente, que a avaliação da sua segurança toxicológica, deveria incluir ensaios específicos de toxicidade de dose única e repetida, reprodutiva, genotoxicidade, carcinogenicidade, tolerância local e toxicocinética, uma vez que os nanomedicamentos apresentam farmacocinética baseada nos nanocarreadores e não no princípio ativo (216).

Os testes de segurança farmacológica dispostos no referido guia, tem o objetivo de avaliar potenciais efeitos farmacodinâmicos indesejáveis da substância teste, da mesma maneira, espera-se que existam testes específicos para os nanomedicamentos, com o intuito de validar a segurança destes, em diversos sistemas como nervoso central, cardiovascular e respiratório, tal qual os testes para desenvolvimento de novos medicamentos (216).

Da mesma forma, ainda pouco se conhece em relação a possível toxicidade, biocompatibilidade e reações adversas destes produtos, de maneira que torna-se premente a padronização de protocolos de toxicidade para nanomedicamentos (151,217).

Não obstante, é imprescindível ainda considerar a probabilidade de que essas nanopartículas possam ameaçar a saúde e a segurança dos indivíduos envolvidos em sua produção e/ou manipulação. Uma vez que, como ressalta Engelmann (218), além dos riscos concretos, não se pode desconsiderar os riscos invisíveis inerentes à sociedade de risco.

Neste contexto, e com o intuito de contribuir para a avaliação dos possíveis riscos de tais medicamentos, a bioética surge para garantir que estudos sejam realizados com informações sobre a toxicidade de nanomateriais e seus efeitos de longo prazo sobre o meio ambiente e a sociedade.

#### **4. Reflexões Nanoéticas**

A inovação e o desenvolvimento tecnológico ao mesmo tempo em que se apresentam como o principal fator de progresso de uma sociedade, surgem como um elemento paradoxal. Pois podem gerar perspectivas diferentes, tanto positivas quanto negativas, a partir do impacto do conhecimento científico e do contexto social envolvido com determinado risco.

Dada a convergência tecnológica da nanotecnologia, ainda não há um mecanismo genérico de regulamentação que possa responder aos anseios da investigação. No Brasil, ainda não existem normativas referentes à gestão de riscos dos nanomedicamentos. Os esforços vêm sendo realizados no sentido de desenvolver políticas públicas para a pesquisa e o desenvolvimento tecnológico.

Entretanto, os riscos embutidos no avanço da pesquisa em nanotecnologia ainda não podem ser integralmente previstos quando utilizados na prevenção e tratamento de patologias, pois mesmo diante dos avanços na avaliação desses riscos, ainda há uma falta de discussão sobre o alcance de suas consequências (208).

Estamos vivenciando uma era, em que grandes mudanças têm acontecido nas últimas décadas voltadas para a segurança do paciente (219). Nesta perspectiva, os avanços no desenvolvimento de nanomedicamentos devem ser avaliados com prudência, uma vez que ainda existem inúmeras questões toxicológicas, de biossegurança e socioambientais que precisam ser avaliadas e compreendidas.

As implicações suscitadas pelo avanço da nanobiotecnologia, devem se constituir nos fundamentos e diretrizes a serem adotados nas discussões filosóficas, políticas e de segurança.

Temas estes, ressaltados por Beck (220), quando afirma que a sociedade de riscos exige controle, moralidade e ética para avançar na antecipação de eventuais perigos, demonstrando com isso os desafios que a nanotecnologia impõe à gestão de riscos.

Vem, portanto, tomando vulto um amplo campo da ética e das questões sociais envolvidas no desenvolvimento da nanociência, proporcionando uma reflexão sobre a existência de uma nanoética. Na literatura já é possível identificar diversos artigos e até alguns livros sobre a definição e alcance desta temática. Inclusive, pode-se dizer que esta encontra-se em consolidação, com o surgimento em 2003 de uma revista científica intitulada *Nanoethics* (221).

O termo, mesmo que controverso, foi definido em torno das questões e dilemas éticos levantados a partir do desenvolvimento da nanotecnologia. A polêmica em relação ao termo está

baseada no que vários autores relatam, de que não há nada de novo ou específico, do ponto de vista ético, que apenas a nanotecnologia tenha apresentado, e que seja diferente das demais problemáticas que tenham sido detectadas e avaliadas pelas novas tecnologias que surgiram ao longo do tempo.

Entretanto, uma questão levantada naquela revista especializada, refere-se a quais políticas que foram desenvolvidas em torno da nanotecnologia poderiam contribuir para que a sociedade tivesse uma maior participação nas decisões relativas à produção e uso de produtos de base nanotecnológica, levando em conta os potenciais riscos associados (222).

O conceito central da nanoética considera fundamental o de se avaliar riscos, e a competência para se posicionar nas discussões sobre a introdução de novas tecnologias e produtos no nosso cotidiano. E considerando a multiplicidade de áreas e de fatores envolvidos nesse processo, pode-se fazer valer a oportunidade de construção de espaços que possibilitem o fortalecimento do diálogo constante entre ciência e sociedade (223).

Pois é mister a necessidade de compreensão de que até mesmo a ciência possui limites para sua aplicação e utilização, não sendo eticamente correta a aplicação destas novas técnicas no desenvolvimento de nanomedicamentos de maneira precipitada e indiscriminadamente.

A ética a ser aplicada deve levar em consideração as consequências e os efeitos colaterais dos atos de cada um dos envolvidos. Portanto, para que se possa analisar e discutir os possíveis riscos gerados pela aplicação de medicamentos de base nanotecnológica é, preciso, estabelecer as funções de responsabilização com a consciência das consequências sociais, éticas e legais que permeiam a ciência.

Isto porque, diferente de outras tecnologias, em que a discussão sobre a regulação e avaliação dos riscos associados à sua produção e difusão ocorrem posteriormente, na nanotecnologia essa discussão tem ocorrido concomitantemente com seu desenvolvimento (224).

Atentos ao caráter limitado da informação disponível sobre a toxicidade destas partículas, o princípio da precaução impõe ao legislador, no plano internacional e nacional, que legisle ora regulando o exercício das atividades que as envolvem, minimizando os riscos delas decorrentes para a saúde humana, ora introduzindo moratórias ou, mesmo, proibindo a prática de atos que, na sequência de uma análise de custo/benefício, se conclua poderem implicar a produção de danos graves para a população (225,226).

A elaboração de regulamentos sobre o desenvolvimento, registro e vigilância pós-comercialização de nanomedicamentos é bem-vinda e suas ausências traduzem-se em lacunas que podem gerar incertezas quanto à aplicabilidade das normas relacionadas à proteção da saúde.

Apesar da incerteza científica, algumas organizações e instituições internacionais, já vem desenvolvendo uma série de estudos no intuito de tornar mais seguro o processo desenvolvimento e utilização destes nanomedicamentos.

Essa preocupação é demonstrada pelas agências reguladoras que estão trabalhando para entender e avaliar os impactos da nanotecnologia para a saúde humana (57,188,226–228), por meio da organização de grupos de trabalho específicos para avaliar as necessidades dessa nova tecnologia, presença nos fóruns de discussão sobre o tema e trocas de experiências com outras organizações internacionais.

Apesar da incerteza científica, algumas organizações e instituições internacionais, vem desenvolvendo uma série de estudos no intuito de reunir informações sobre a nanotoxicologia, de forma a tornar mais seguro o processo de desenvolvimento e utilização dos nanomedicamentos (57,188,226–228). Neste sentido, diversos manuais, relatórios e, regulamentos vêm sendo publicados por parte de órgãos e instituições como a Organização Internacional do Trabalho (OIT), a UNESCO e a Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OECD). Além de iniciativas, com o mesmo propósito, da Agência de Proteção Ambiental, da Organização Internacional de Padronização (ISO), da Comissão Europeia e, ainda, do projeto europeu intitulado NANoREG, que congregou os principais organismos globais que lidam com regulação (185,229).

Cabe destacar ainda, a importância de se abordar aspectos sobre os deveres e responsabilidades das partes interessadas envolvidas no processo de desenvolvimento nanotecnológico. É possível identificar que a comunidade científica vem se empenhando em aprimorar o conhecimento acerca dos possíveis impactos sobre a saúde humana e segurança ambiental, que possam ser gerados por meio do uso de nanomateriais (230).

Em função dos poucos dados existentes acerca da segurança e saúde do trabalhador na manipulação nanotecnológica, os empregadores adotam uma abordagem preventiva sempre que a exposição às nanopartículas possa ocorrer (231,232). Isto porque várias questões nanoespecíficas ainda são difíceis de abordar com eficiência e podem dificultar a avaliação da segurança.

Os elementos nano-específicos mais importantes a serem considerados devem ser aqueles relacionados à avaliação do risco como: potencial de exposição, dissolução, transformação, acúmulo, genotoxicidade e imunotoxicidade. Claramente, estratégias ainda precisam ser desenvolvidas, testadas e debatidas sobre produção e avaliação do ciclo de vida desses produtos.

Os estudos, ora desenvolvidos ou em desenvolvimento, buscam atender às necessidades das autoridades sanitárias e do setor regulado, uma vez que corrobora com os órgãos governamentais para formular as questões legislativas que precisam ser abordadas pela indústria. Ao mesmo tempo, auxilia a indústria na identificação de quais as informações necessárias, pelas autoridades, para avaliação de segurança destes produtos, com o intuito de realizar uma produção consciente e sustentável.

Entretanto, no âmbito nacional brasileiro, ainda são escassas as orientações neste sentido, especialmente na área farmacêutica, uma vez que, em virtude da diversidade e da heterogeneidade das matérias-primas e dos sistemas de liberação de fármacos utilizados nos nanomedicamentos pode-

se compreender a enorme dificuldade que os órgãos regulatórios enfrentam, no sentido de buscar o correto equilíbrio entre as questões fundamentais sobre a existência humana, a regulação do mercado e a possível inibição da inovação tecnológica.

A realidade atual diante da revolução tecnocientífica promovida pela nanociência, ainda suscita inúmeros desafios, dada a imprevisibilidade e às incertezas científicas sobre os riscos relacionados aos nanomedicamentos. Todavia, é possível identificar a adoção de ações e estratégias para a formulação de políticas vinculadas à pesquisa e desenvolvimento de produtos nanotecnológicos, por parte dos órgãos de deliberação, numa perspectiva transdisciplinar, pautada na ética e no diálogo entre as partes interessadas, com vistas a segurança e minimização de riscos.

## **5. Conclusão**

A área dos medicamentos pode ser considerada como uma das mais promissoras da nanobiotecnologia. É inegável a relevância da sua utilização e aplicação. Todavia, por se tratar de uma área extremamente dinâmica e com alto potencial de inovação, deve-se avaliar quais os possíveis impactos e riscos que essa nova tecnologia pode eventualmente causar aos seus usuários.

Em vista de que os nanomedicamentos podem ser compostos por carreadores metálicos, fibrosos, poliméricos ou lipídicos, além de apresentarem diferenças em relação ao tamanho e demais características físico-químicas, estes podem apresentar diferenças em seu comportamento (211).

Nesse sentido, é importante que todas as partes envolvidas tenham plena compreensão dos nanomateriais e de suas propriedades específicas. É evidente que a nanoformulação pode melhorar as características biofarmacêuticas, reduzir a toxicidade geral de um fármaco e/ou a severidade dos efeitos colaterais. Contudo, diferenças na toxicocinética dos nanomedicamentos pode resultar em diferenças significativas na toxicidade e nos efeitos colaterais.

Ainda são escassos os estudos que relacionem a toxicidade de medicamentos de base nanotecnológica ou, ainda, que relacionem a certos tipos de estruturas de nanocarreadores. Entretanto, mesmo diante dos resultados encontrados, os autores têm adotado posturas cautelosas sobre os desfechos toxicológicos, uma vez que quando comparados os efeitos dos medicamentos tradicionais com os nanomedicamentos, quaisquer diferenças no tratamento ou nos regimes de dosagem, podem ser a causa de certas diferenças (38).

Numa ótica construtiva, diante dos enormes desafios advindos do uso e da aplicação destas novas tecnologias, é preciso que os avanços relacionados aos nanomedicamentos tenham suas ações embasadas no conceito de um desenvolvimento sustentável, e que se avance em busca de conhecimentos para que estas inovações possam ser vislumbradas como promoção para uma melhor qualidade de vida e não de agravos à saúde.

Os avanços no conhecimento exigem que o homem se adapte continuamente a novos preceitos e valores. Para tanto, é preciso que se faça a adoção do princípio da precaução (tendo como base o ordenamento jurídico), mas necessariamente com visão de futuro, para que se possa aplicar não apenas o conceito da prudência, mas também o da responsabilidade.

E, diante do iminente surgimento do marco regulatório, faz-se necessária a adoção do diálogo entre os diferentes atores, de forma transdisciplinar, para que assim seja possível dialogar e responder aos inúmeros questionamentos e anseios que urgem da sociedade.

Além disso, não se pode admitir que se permaneça estagnado à espera de um regramento tradicional, sem estar conectado à velocidade da construção de conhecimentos nas mais diversas áreas envolvidas no processo de desenvolvimento da nanotecnologia e, mais especificamente na dos nanomedicamentos.

À luz de tal perspectiva, deve-se, portanto, focar nas reflexões nanoéticas sobre os riscos e efeitos que possam emergir decorrentes do enorme avanço tecnológico ditado pela manipulação de nanomateriais, com a finalidade precípua do desenvolvimento de nanomedicamentos.

*“A verdadeira viagem de descobrimento não consiste em procurar novas paisagens, mas em ter novos olhos”.*

*(Marcel Proust)*

## **VIII. Capítulo 7 – Farmacovigilância de medicamentos de base nanotecnológica**

### **1. Introdução**

A busca por cura e tratamento de doenças com uso de medicamentos data de nossos ancestrais mais primitivos (233). Com o desenvolvimento tecnológico após a Segunda Guerra Mundial, grandes avanços se sucederam no setor farmacêutico devido à industrialização dos processos de fabricação. A produção em massa e o aumento da variedade de medicamentos produzidos, confirma um grande crescimento da Indústria Farmacêutica e, leva a um consumo intemperado por parte da população (234).

O uso de fármacos é a terapêutica mais utilizada na atualidade. Os novos medicamentos e as novas formas de liberação de fármacos vêm mudando a forma como as patologias são controladas e gerenciadas. Todos os medicamentos, quando disponíveis, para uso em humanos foram considerados seguros, no entanto, como a segurança é um termo relativo, é necessário atentar para o oferecimento de riscos à saúde, considerando tanto a ocorrência de reações adversas relacionadas ao uso do medicamento quanto à baixa qualidade do produto (235–237).

Os serviços de saúde têm o dever de proporcionar uma atenção de qualidade aos indivíduos, no processo da prestação da assistência à saúde (238). O Instituto de Medicina (IOM), dos Estados Unidos da América (EUA), define a qualidade na assistência como o grau em que os serviços de saúde aumentam a probabilidade de obter os resultados desejados com o nível de conhecimento científico atual. Entende-se, ainda, por qualidade na assistência na prestação do cuidado, como o uso eficiente dos recursos físicos e humanos, com o mínimo de risco ao cliente (239).

Pode-se afirmar que a qualidade e o risco são atributos indissociáveis, no tocante a segurança do paciente. Para a Organização Mundial de Saúde (OMS), esta deve ser tratada como a redução do risco de danos desnecessários, relacionados aos cuidados à saúde, a um nível mínimo aceitável (240).

Esta temática é um componente fundamental nos cuidados de saúde, porque trata de iniciativas que apresentam a finalidade de evitar, prevenir e reduzir EA no cuidado à saúde (241,242).

Com base nisso, se estabelecem os desafios primordiais para garantir a excelência de qualidade no setor de saúde, tendo como objetivo a redução do risco relacionado aos cuidados de

saúde, no contexto em que os cuidados foram prestados (239).

Os sistemas de serviços de saúde são complexos e têm cada vez mais incorporado novas tecnologias em seus processos, entretanto, estas geralmente são acompanhadas de riscos adicionais na prestação de assistência aos pacientes. E dessa forma, podem surgir efeitos indesejáveis à saúde, normalmente, causados por alguma falha na qualidade decorrentes de processos, produtos ou estruturas da assistência (239).

O tratamento medicamentoso gera resultados positivos ao paciente, entretanto, podem elevar os custos da atenção à saúde quando utilizados de forma incorreta (243). Uma vez que com o surgimento de novas classes terapêuticas, formas farmacêuticas e/ou ainda novas tecnologias, amplia-se a possibilidade de prevenção, tratamento e até a cura de doenças, contudo, existe ainda, a possibilidade do aparecimento de reações e/ou EA inesperados (244).

Segunda a Anvisa (2020), EA é considerado como qualquer ocorrência médica desfavorável, que possa ocorrer durante um tratamento medicamentoso, porém não necessariamente, possui relação causal com esse tratamento. São considerados EA: desvios de qualidade de medicamentos, interações medicamentosas, inefetividade terapêutica, suspeitas de reações adversas a medicamentos (RAM) e erros de medicação.

Com base na referida norma, RAM, é identificada como sendo:

*“qualquer resposta prejudicial ou indesejável, não intencional, a um medicamento, que pode ocorrer nas doses usualmente utilizadas para fins de profilaxia, diagnóstico, terapia da patologia ou para a modificação de funções fisiológicas”.*

Diante da possibilidade de prevenção dos EA e do risco de dano em função da sua ocorrência, torna-se relevante identificar a natureza e determinantes desses agravos, como forma de dirigir ações para a prevenção.

A evidência a respeito do perfil de risco/benefício de um medicamento é gerada a partir de ensaios clínicos e/ou sistemas de notificação, uma vez que o medicamento é aprovado para o público em geral, por um órgão regulador (245).

Com o objetivo de prevenir ou minimizar os efeitos nocivos apresentados pelo paciente e melhorar as ações de saúde pública, é imprescindível dispor de um sistema de farmacovigilância. É necessário que tanto as instituições de saúde, quanto os fabricantes de medicamentos e, as vigilâncias sanitárias disponham como diretriz de trabalho o gerenciamento de risco, visando à minimização do dano e redução do risco ao paciente, funcionando como um instrumento de qualidade na garantia da assistência e segurança do paciente.

## 2. Segurança do paciente

A temática segurança do paciente e o desenvolvimento de medidas no sentido da redução do risco de ocorrência de danos desnecessários ao paciente, durante a assistência à saúde, vêm crescendo principalmente no meio científico, no qual, diversas pesquisas estão direcionadas para a assistência hospitalar, ainda que a maioria dos cuidados de saúde seja realizado na atenção básica (241,242)

O marco inicial da temática da segurança assistencial foi com a publicação, no ano de 1999 nos Estados Unidos (EUA), do relatório “To Err is Human: Building a safer Health System”, uma vez que este documento apresentava uma estimativa de ocorrência entre 44.000 a 98.000 mortes por EA no país, relacionados à assistência ao paciente e que 7.000 mortes estavam relacionadas aos erros de medicação. Este dado alarmante provocou enormes discussões na comunidade científica (246).

A mobilização mundial é em virtude da ocorrência de EA, que ocorrem em qualquer área de prestação de cuidados a saúde, e na maioria das vezes podem ser evitados (239).

Os erros de medicação e as RAM estão entre as falhas mais frequentes nos cuidados em saúde (247). Pode-se afirmar, portanto, que a identificação destes EA é um aliado imprescindível para o melhor conhecimento da iatrogenia medicamentosa e do perfil de segurança dos medicamentos (248).

A segurança do paciente passa a ser internacionalmente reconhecida, em 2000, como um dos fatores de qualidade em saúde. Os EUA e vários outros países com diferentes sistemas de saúde, protagonizam iniciativas como a criação de institutos, associações e organizações voltadas à questão da segurança do paciente (249).

As organizações norte-americanas e de outros países, neste contexto, passaram a analisar com mais atenção às questões relacionadas à segurança do paciente, diante da constatação de que a ocorrência de EA pode envolver custos econômicos e sociais notáveis, podendo implicar, inclusive, em danos irreversíveis aos pacientes e suas famílias (250,251).

Os danos aos pacientes, durante a assistência à saúde, podem resultar em elevada morbidade e mortalidade. Com o intuito de dar maior atenção ao problema, a OMS passa a lançar estratégias destinadas à redução dos riscos nessa assistência ao paciente e, em outubro de 2004, cria a Aliança Mundial para a Segurança do Paciente (WAPS), com cobertura internacional e missão de coordenar, disseminar e acelerar melhoramentos para a segurança do paciente a nível mundial (250).

Como o cenário brasileiro não se apresentava de maneira diferente e, se encaminhava para uma ocorrência de EA preocupante, o Ministério da Saúde, com objetivo de atuar na prevenção destes agravos, no ano de 2013, publica a RDC nº 36, a qual regulamenta ações para a segurança do paciente, como Núcleos de Segurança do Paciente, a obrigatoriedade da notificação dos eventos adversos e a elaboração do plano de segurança do paciente (239).

Da mesma forma, as portarias GM/MS nº 1.377 (de 9 de julho de 2013) e a nº 2.095 (de 24 de setembro de 2013) aprovam os protocolos básicos de segurança do paciente: (a) identificação do paciente; (b) prevenção de úlceras por pressão; (c) prevenção de quedas; (d) higienização das mãos; (e) cirurgia segura; (f) uso e segurança na administração de medicamentos (252).

Este último protocolo, de forma mais específica, tem como objetivo promover a prática segura no uso de medicamentos nos estabelecimentos de saúde, uma vez que deve-se garantir a segurança da sua utilização e administração, necessitando assim, que os profissionais envolvidos no processo, possuam conhecimentos atualizados sobre os fármacos e os pacientes (253,254).

Mesmo com os grandes avanços nas tecnologias e práticas utilizadas para o campo diagnóstico e terapêutico da saúde, ainda se observa um preocupante cenário de ocorrência de EA. Em meio a essa problemática, destaca-se como estratégia de melhoria para a segurança do paciente hospitalizado a inclusão nos programas de monitoramento da qualidade dos serviços de saúde ofertados, de indicadores de qualidade e segurança (255).

Apesar da ampliação dos estudos acerca do tema, ainda continua sendo necessária uma maior conscientização em relação a segurança do paciente, uma vez que representa um fator de grande importância na qualidade assistencial durante o tratamento (256,257).

Como já mencionado, ao longo dos anos, vem ocorrendo uma ascensão das preocupações com os EA ligados às práticas assistenciais. Nesse contexto, os erros relacionados a medicamentos são alvo de estudos, com a finalidade de avaliar e indicar meios para evitar e/ou reduzir os EA, uma vez que esses erros trazem repercussões negativas e prejuízos para a vida dos indivíduos assistidos (258).

Segundo a Joint Commission Accreditation of Healthcare Organizations (JCAHO), o processo de assistência ao paciente possui cinco etapas: seleção e obtenção do medicamento, prescrição, preparo e dispensação, administração de medicamentos e, por último, monitorização do paciente. Estudos demonstram que, ao longo dos anos, foram evidenciados erros durante a execução dessas etapas (236).

É importante ainda destacar, que muitos EA relevantes são totalmente inesperados, não podendo ser identificados por uma única abordagem metodológica em sua plenitude. Ao se analisar a literatura, é possível observar uma multiplicidade de abordagens tendo como tema a segurança do paciente, entretanto, todos os estudos apresentam em comum questões relacionadas às políticas de qualidade em saúde.

As limitações relacionadas aos dados de segurança resultantes dos ensaios clínicos, na fase de pré-comercialização são bem conhecidos. Estudos relatam que em torno de 50% dos medicamentos aprovados podem causar RAM que não foram detectadas antes do seu registro (259,260).

Neste contexto, diversos estudos vêm sendo conduzidos com a finalidade de se conhecer os dados brasileiros da ocorrência de EA (261). Em um estudo realizado por Mendes e colaboradores

(262), a incidência de EA identificados em hospitais foi de 7,6% e destes, 67% foram apontados como evitáveis.

Contudo, a iatrogenia medicamentosa ainda continua sendo a questão menos controlada pelas instituições de saúde, uma vez que para o exercício da farmacovigilância em sua plenitude, o envolvimento dos diversos profissionais da área da saúde é essencial (263,264). Esta questão pode ser identificada no estudo realizado por Souza e Silva (2014), onde foram realizadas entrevistas com os gerentes de risco de diversas unidades hospitalares, os quais relataram que as iniciativas relacionadas aos medicamentos são as menos monitoradas, o que sinaliza a necessidade de maiores investimentos nessa área.

Além daqueles estudos realizados na área hospitalar, vem surgindo, mais recentemente, investigações de EA em outros níveis de atenção à saúde, como no estudo de Sousa e colaboradores (264) que estimou a prevalência e as características de EA no Brasil. Por meio de um estudo transversal de base populacional, realizado nas cinco regiões brasileiras, foi possível identificar uma prevalência de 6,6% de RAMs.

A segurança do paciente pode ser interpretada como a conduta de mitigar a incidência de EA e ampliar a probabilidade de interceptá-los no momento de sua ocorrência. Em função disso, a mobilização dos serviços de saúde, em nível global, envolvendo os órgãos regulatórios, instituições acadêmicas e organizações não governamentais é premente, visto a necessidade de se avaliar a magnitude do impacto acarretado pela incidência e gravidade dos EA relacionados à assistência à saúde em direção à prevenção e vigilância destes incidentes (265).

### **3. Farmacovigilância**

Para que um medicamento possa ser registrado, comercializado e distribuído para a população é necessário cumprir com uma série de exigências legais dos órgãos regulatórios responsáveis pelo controle sanitário e da saúde pública nacional (VIEIRA, 2013).

Nos termos das normas vigentes, no processo de desenvolvimento de novos medicamentos devem ser incluídos os testes em seres humanos, os quais fazem parte dos ensaios clínicos (137,266,267). De acordo com o conceito adotado pela conferência internacional sobre harmonização de requisitos técnicos para o registro de produtos farmacêuticos para uso humano (ICH), um ensaio clínico é um estudo sistemático de medicamentos em voluntários humanos cujo objetivo é descobrir ou confirmar os efeitos e/ou identificar as reações adversas do produto investigado de forma a determinar a sua segurança e eficácia (136,268).

Os estudos clínicos de medicamentos, representados na figura 6, são desenvolvidos em quatro distintas fases, as quais variam conforme o objetivo da pesquisa e da população participante. Os estudos de fase I, II e III são utilizados para comprovar estatisticamente a eficácia do medicamento

em condições controladas e a segurança por meio de observações de EA (269).

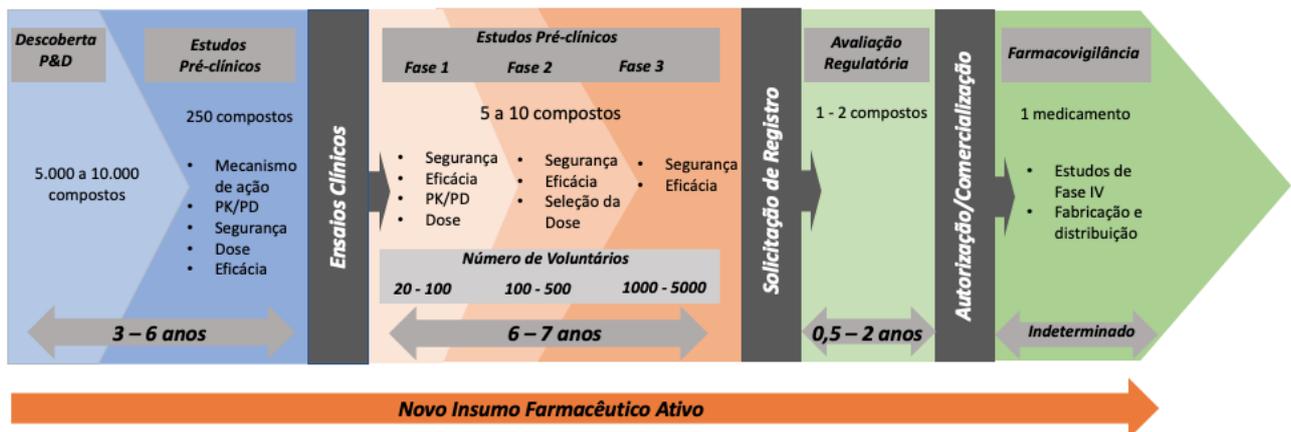


Figura 6 – representação esquemática das etapas envolvidas no processo de pesquisa e desenvolvimento de novos medicamentos.

Ainda que a realização dos ensaios clínicos possa ser considerada uma etapa importante no processo de regulação farmacêutica é importante salientar que os mesmos são realizados apenas com uma amostra da população. Logo, os achados clínicos correspondem à realidade da amostra escolhida e não à totalidade de indivíduos que estarão expostos ao medicamento, demonstrando assim apenas a primeira impressão parcial dos seus efeitos potenciais. Desta forma, pode-se afirmar que os ensaios clínicos de fase I, II e III, possuem capacidade limitada na medida em que são incapazes de determinar todas as possíveis reações adversas causadas por um medicamento, uma vez que algumas reações só aparecem com o uso prolongado. Nessas fases, portanto, apenas é possível detectar os EAs mais frequentes (270,271).

Uma vez colocado no mercado, o medicamento deixa o ambiente científico, seguro e protegido dos ensaios clínicos e, é legalmente liberado para consumo pela população. Essas novas opções terapêuticas precisam, portanto, ser monitoradas em condições da vida real, neste momento, passam a ser conduzidos os estudos de fase IV (farmacovigilância), para identificar os EAs não observados durante os ensaios anteriores e avaliar, assim, a segurança e a efetividade do medicamento na população em geral (137).

A Farmacovigilância tem sido definida pela OMS como: “*ciência relativa à detecção, avaliação, compreensão e prevenção dos efeitos adversos ou quaisquer problemas relacionados a medicamentos*”. Em 2002, ao definir esse conceito, a OMS ampliou o escopo da farmacovigilância contemplando “quaisquer problemas relacionados a medicamentos”, como queixas técnicas, erros de medicação e interações medicamentosas (272).

Apesar das medidas regulatórias, prévias ao lançamento dos medicamentos, as limitações dos ensaios clínicos ainda respaldam preocupações e reforçam a necessidade de continuar a avaliação e a

identificação dos efeitos adversos mais graves de um medicamento; o surgimento de novas reações adversas e/ou a confirmação da frequência com que ocorrem as reações já descritas; e as novas indicações ao longo de todo o período de comercialização (31). Uma vez que o conhecimento científico disponível ainda não permite uma avaliação rigorosa do risco que a exposição às nanopartículas podem trazer para a saúde da população.

O conceito de risco muitas vezes pode ser confundido com perigo. Esse pode ser definido como uma propriedade inerente a uma substância, capaz de provocar um efeito adverso. Já o risco, é a probabilidade de que um efeito adverso ocorra com as condições específicas de exposição a uma determinada substância. Diante disso, pode-se compreender que um determinado fármaco pode apresentar o mesmo perigo em todas as situações, tendo como base as suas propriedades físico-químicas e biológicas. Por outro lado, o risco apresentado por um dado material pode ser controlado limitando-se à exposição (273).

Ao analisar a dimensão do trabalho regulatório frente aos riscos, Lucchese (274) afirma que:

*“A avaliação do risco à saúde pode ser tarefa simples quando há relação altamente imediata e compreensível entre um dano e a sua causa, mas pode ser complexa ao envolver riscos pequenos ou exposições demasiadamente longas, com relação de causa e efeito difíceis de serem definidas. Neste caso, a avaliação do risco tem vários elementos de incerteza, que dão origem a diferentes pontos de vista e a polêmicas quanto a definições e afirmações que os reguladores devem assumir”.*

A incerteza existe, contudo para se ter uma estimativa do risco, é preciso realizar o monitoramento de forma a determinar a probabilidade deste evento ocorrer. Os riscos podem estar associados à ocorrência efetiva de EA. Devido à importância de intervir sobre os riscos associados aos medicamentos, faz-se necessário dispor de um sistema de farmacovigilância, de maneira a prevenir ou minimizar os efeitos nocivos apresentados pelo paciente e melhorar as ações de saúde pública.

As decisões regulatórias são necessariamente baseadas no conhecimento científico, que deve ponderar os benefícios e os riscos. Diante da crescente preocupação com a segurança de medicamentos novos, especialmente aqueles de base nanotecnológica, e, da incorporação dos planos de minimização de riscos como estratégia de gerenciamento de riscos pelas principais agências reguladoras, é necessário, portanto, intensificar a realização de pesquisas em farmacovigilância para

compreender o comportamento dos nanomedicamentos e contribuir para a implementação de ações visando o desenvolvimento seguro da nanomedicina.

Os EA a medicamentos, sejam eles em instituições hospitalares ou na comunidade, comprometem a segurança do paciente, razão pela qual tem se tornado assunto de relevância crescente na literatura. Entretanto, a obtenção de informações acerca da temática na comunidade é muito difícil, em função da escassez de estudos realizados com esta população, o que certamente compromete a segurança do usuário e da sociedade (264).

E é neste contexto que a farmacovigilância deve se inserir, em função da necessidade de identificar e reunir evidências consistentes sobre a iatrogenia, o uso de medicamentos e a ocorrência de EA. Tais evidências podem ser utilizadas na fundamentação de processos decisórios na regulação sanitária, pois com a utilização de evidências consistentes pode-se realizar e elaborar inferências de causalidade, com base no elo etiológico entre a exposição ao medicamento e um EA (259,268,275).

A farmacovigilância constitui um processo de gestão de risco em relação ao uso de medicamentos em todo o seu ciclo de vida. Um "sinal" em farmacovigilância é definido pela OMS (272) como informação reportada sobre uma possível relação causal entre um evento adverso e um fármaco, previamente desconhecida ou incompletamente documentada.

Múltiplas barreiras e desafios precisam ser enfrentados no monitoramento de sinais em farmacovigilância, uma vez que existem vários métodos que podem ser utilizados nesse processo, cada um com suas vantagens e limitações.

### **3.1. Métodos de avaliação e investigação de sinais em Farmacovigilância**

A detecção de um sinal de EA pode ser realizado por meio da vigilância ativa ou passiva, estudos observacionais comparativos, investigação clínica, estudos descritivos, ou ainda, mais recentemente, por mineração de dados (276).

#### **3.1.1. Vigilância Passiva**

A vigilância passiva é representada por meio de notificações voluntárias e individuais (sejam elas em unidades hospitalares ou na comunidade) de suspeitas de reações adversas a um determinado medicamento. Apesar de se configurar como sendo um dos métodos mais tradicionais da farmacovigilância, apresenta limitações significativas como a subnotificação, além da possibilidade de apresentação de vieses e o fato de não ser possível testar hipóteses de relacionamento causal (276,277).

### **3.1.2. Vigilância Ativa**

A vigilância ativa é realizada por meio de um processo de busca contínuo e pré-organizado, o qual permite o monitoramento de medicamentos de interesse, como também de reações adversas ou por subgrupos da população (idosos, mulheres grávidas, etc). Um dos principais exemplos deste modelo vem sendo utilizado pela agência regulatória nacional, por meio da rede sentinela. Onde instituições de saúde selecionadas são utilizadas como fontes de informações sobre materiais médico-hospitalares, hemoderivados e medicamentos. Apresenta como limitação, dificuldades na coleta de informações, inerentes aos ambientes hospitalares, no próprio processo de seleção das instituições sentinelas e o custo de manutenção de uma equipe permanentemente trabalhando com este objetivo (259,278,279).

Outro método que pode ser utilizado na identificação de EA por vigilância ativa é por meio da utilização de rastreadores. Esse método foi desenvolvido por uma proposta do *Institute for Healthcare Improvement* (IHI). O método consiste como uma alternativa à revisão tradicional de prontuários, e, desse modo, só pode ser aplicado no ambiente hospitalar. Contudo, a proposta tem uso limitado, já que a lista de rastreadores é muito extensa, além disso, os rastreadores são apenas um guia para que possa realizar uma busca ativa de uma possível reação adversa (280).

### **3.1.3. Estudos epidemiológicos**

Os estudos observacionais comparativos, a investigação clínica e, os estudos descritivos são métodos clássicos utilizados pela epidemiologia e podem ser importantes aliados no processo de farmacovigilância. As principais limitações são: a demanda intensiva de recursos que alguns destes métodos necessitam; a dificuldade de recrutamento de pessoas para participarem dos estudos e, a necessidade da participação de grupos de pesquisa envolvidos com as instituições de saúde (248).

### **3.1.4. Mineração de dados**

Apesar da relevância e aplicabilidade dos resultados oriundos de estudos realizados com fontes primárias, ressalta-se a importância de implementar banco de dados eletrônicos nos serviços de saúde com fins terapêuticos e administrativos (281).

Em função da enorme quantidade de informações que hoje são armazenadas em bancos de dados, é completamente inviável que se possa realizar qualquer tipo de análise de forma manual (282).

Assim, a aplicação de métodos que possam focar em prováveis sinais verdadeiros pode ser extremamente útil (283).

Entretanto, outros desafios também são enfrentados na realização de estudos a partir de bancos de dados. Estes estão relacionados às diferentes fontes desses dados, à sua qualidade e formato com que se apresentam. Além do que essas informações, muitas vezes desconhecidas, não significam obrigatoriamente mais conhecimento disponível, pois é preciso encontrar um meio de selecionar e entender aquilo que é realmente relevante para que possa fazer uso inteligente dessas informações (284).

Atualmente, esse processo vem sendo desenvolvido com auxílio da informática, especialmente com a mineração de dados (*data mining*), a qual combina métodos tradicionais de análise com algoritmos sofisticados para processar grandes volumes de dados, tendo como objetivo estabelecer relações, associações e descobrir padrões úteis que poderiam permanecer ignorados (282,284,285).

Como consequência disso, a área da saúde tem acompanhado esta tendência e, tem feito uso dessas estratégias para a monitorização da segurança de novos medicamentos. Uma vez que a mineração de dados faz uso de processos computacionais para descobrir padrões em grandes bases de dados, realizar a integração de diferentes fontes de informação para melhor prever os padrões de uso de medicamentos, bem como a sua efetividade e segurança na prática clínica, ou seja, realiza a conversão dos dados encontrados em informações úteis (286).

Os objetivos da utilização destes métodos são variados, dentre eles, pode-se destacar o estabelecimento de relações causais mais rapidamente ou ainda, a partir da identificação de reações adversas aos medicamentos que forem consideradas graves, poderão ser adotadas medidas de precaução com maior celeridade, beneficiando grandes populações de pacientes (284).

### **3.2. Sistemas de Farmacovigilância e sua evolução histórica**

Desde a época de Hipócrates (460-370 a.C.), já se dizia que um medicamento tanto podia curar como causar dano à saúde. Galeno (131-201 d.C.) também advertiu quanto aos potenciais efeitos tóxicos dos medicamentos e o perigo das prescrições mal escritas e obscuras (287).

No século XVI, Paracelso introduziu o uso de substâncias químicas em terapias, e já nessa época indicou que, dependendo da dose, essas substâncias poderiam atuar como veneno. No século XVIII, houve a intoxicação digitalica descrita por William Withering em 1785 (288).

Mesmo diante destes fatos, a importância o risco do uso de medicamentos é muito recente, surgindo com o advento e o desenvolvimento da indústria farmacêutica, e com o avanço significativo

na produção de medicamentos. Junto a essa evolução do arsenal terapêutico, tiveram início os acidentes de diversas gravidades, relacionados ao uso desses medicamentos (289).

Porém, o primeiro relato em farmacovigilância ocorreu em 1848, relacionado ao uso de clorofórmio, cujo evento desencadeou uma ação pela revista *The Lancet*, que criou uma comissão para analisar os eventos adversos de anestésicos. O ano relacionado a este evento é considerado o marco institucional da Farmacovigilância (287).

Como pode-se observar, essa história é marcada por uma série de acontecimentos indesejáveis e graves, tendo como o mais conhecido envolvendo a talidomida (290). Este era um medicamento (lançado em 1957) utilizado para amenizar sintomas de náusea e enjôo em gestantes. A observação do seu uso no primeiro trimestre da gestação foi relacionado ao nascimento de bebês com má formação congênita (focomelia), resultando em aproximadamente 10 a 15 mil crianças mal formadas na Europa, entre 1958 e 1962 (291). No Brasil cerca de 300 recém nascidos foram acometidos pelos efeitos teratogênicos desse fármaco. Tal fato levou ao reconhecimento de que pouco se sabia sobre o potencial de efeitos adversos de um fármaco, quando do seu registro (287).

Esses acontecimentos obrigaram as autoridades de saúde a estabelecer novas regras antes da comercialização de medicamentos afim de que não só a eficácia fosse demonstrada, mas também a segurança de cada medicamento (292).

Anteriormente ao acidente da talidomida, os testes de segurança e eficácia, eram realizados apenas em animais. O conhecimento científico da época levava a crer que estes ensaios eram suficientes, diante disso, se a talidomida não apresentava problemas em camundongos, também não traria consequências negativas para os seres humanos (293).

Diante das evidências relacionadas ao uso da talidomida, foi estabelecido que um medicamento deveria passar por estudos pré-clínicos, com animais de laboratório, mas também, pela pesquisa clínica realizada em seres humanos com a finalidade de testar a segurança e eficácia anteriores a sua comercialização (294). Esta tragédia aliada a necessidade de regulamentação do sistema de análise da segurança dos medicamentos, também impulsionaram o desenvolvimento e aperfeiçoamento da Farmacovigilância, definida inicialmente em 1969, após a Norma 425 publicada pela Organização Mundial da Saúde (295,296).

Após estes trágicos episódios, os governos de vários países passaram a adotar, inicialmente, procedimentos de coleta sistemática de informações sobre RAMs. Os primeiros sistemas de farmacovigilância baseados em notificações espontâneas feitas por médicos nasceram entre 1961 e 1965 na Austrália, Canadá, Checoslováquia, Irlanda, Holanda, Nova Zelândia, Suécia, Reino Unido, Estados Unidos e Alemanha Ocidental, ficando sua implantação a cargo das autoridades de saúde. À época, a coleta de dados se dava exclusivamente por meio de registro dos casos de RAMs em papel.

Com o aparecimento da informática, os sistemas eletrônicos, via online, passaram a ser bastante demandados (259,283).

Em 1968, a OMS (295) criou o Programa Internacional de Monitorização de Medicamento, que inicialmente contava com a participação de 10 países, que encaminhavam a OMS todos relatos de EA recebidos, por meio dos seus sistemas nacionais de notificações de reações adversas. Atualmente o Programa Internacional de Monitorização de Medicamentos conta com 171 países, sendo 145 membros oficiais e 26 membros associados (OPAS, 2014), é coordenado pelo Centro Colaborador “The Uppsala Monitoring Centre em Uppsala” na Suécia, cuja função é administrar a base de dados internacional de notificações de EA (VigiBase) abastecida pelos países membros, além de estabelecer maneiras efetivas para a detecção daqueles eventos e/ou reações não reveladas nos ensaios clínicos.

Em 2002, a OMS ampliou o escopo da farmacovigilância, definindo-a como “a ciência e as atividades relacionadas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção dos efeitos adversos ou qualquer outro possível problema relacionado a medicamentos (PRM)” (272). O Terceiro Consenso de Granada (297) define PRM como sendo qualquer resultado indesejável no paciente, relacionado com o tratamento farmacológico que interfere, real ou potencialmente, nos resultados esperados da farmacoterapia.

Com a evolução da farmacovigilância surge o que é chamada de “terceira geração do progresso da farmacovigilância”. Esta corresponde ao componente proativo de pesquisa de EA, com o objetivo de antecipar os riscos, por meio do planejamento de sua identificação e quantificação (298).

### **3.3. Farmacovigilância no Brasil**

Os governos nacionais, por meio de seus órgãos regulatórias tem a responsabilidade de assegurar o fornecimento de medicamentos de boa qualidade, seguros e eficazes, bem como de sua correta utilização pelas populações locais.

No Brasil, as primeiras iniciativas na regulamentação da farmacovigilância datam da década de 1970. São encontradas legislações que direta ou indiretamente, abordam questões relacionados aos EAs, entretanto, foram consideradas infrutíferas, em função das normas serem muito vagas,

Observa-se que as atividades regulatórias de farmacovigilância foram efetivamente organizadas a partir da criação da Anvisa. Neste mesmo ano, foi criada a primeira unidade técnica de farmacovigilância do país, em âmbito federal, um embrião do Sistema Nacional de Farmacovigilância do Brasil (SINAF), visando, por fim, à adesão do país ao Programa Internacional de Monitoramento de Medicamentos da OMS (125).

O método de notificação espontânea para monitoramento de EA foi implantado, nacionalmente, pela primeira vez no ano 2000, por meio do formulário de notificação no website da Agência Regulatória Brasileira (299).

Por meio da Portaria nº 696, de 7 de maio de 2001, foi criado o Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos (CNMM) que iniciou o sistema nacional de Farmacovigilância. Da mesma forma, a Câmara Técnica de Medicamentos, criada no mesmo ano, constituiu um banco de consultores *ad hoc* de medicamentos, para manifestarem-se sobre questões relacionadas à farmacovigilância de medicamentos (300).

Em 2001, o Brasil tornou-se o 62º membro oficial do Programa Internacional de Monitoramento de Medicamentos da OMS, coordenado pelo Centro de Monitoramento de Uppsala, referendando as primeiras ações de farmacovigilância da Anvisa.

Diante deste cenário, a Anvisa, seguindo o modelo adotado em outros países, cria o projeto Hospitais Sentinelas, os quais têm por objetivo notificar os EA e as queixas técnicas de produtos para a saúde, através do uso de um sistema de notificações informatizado denominado NOTIVISA. Este projeto, hoje chamado Rede Sentinela, envolve, dentre outras, a área de Farmacovigilância que atua a fim de detectar, prevenir e acompanhar o comportamento e segurança de medicamentos pós-comercialização, através da identificação de EA ou qualquer problema relacionado aos mesmos (276).

Em 2005, o método de notificação espontânea incorporou duas formas de coleta de dados, além dos formulários para notificação de EAMs destinados aos profissionais de saúde, a saber: (i) comunicação de evento adverso feita por usuários de medicamentos; e (ii) Sistema de Notificação de Eventos Adversos e Queixas Técnicas Relacionados a Produtos de Saúde, para os hospitais sentinelas.

Concomitantemente, a Anvisa elaborou, desenvolveu e instituiu o projeto piloto Farmácias Notificadoras, visando a aumentar o número de notificações espontâneas qualificadas sobre reações adversas e desvios da qualidade dos medicamentos, no âmbito primário de atenção à saúde. O projeto teve início no Estado de São Paulo e, posteriormente, foi ampliado para outras Unidades da Federação.

Em 2008, foi publicada a portaria conjunta nº 92, que dispõe sobre o estabelecimento de mecanismo de articulação entre a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, a Secretaria de Vigilância em Saúde e o Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz sobre Farmacovigilância de Vacinas e outros Imunobiológicos no âmbito do Sistema Único de Saúde. Neste mesmo ano, o Notivisa foi criado, prevendo formulário eletrônico padronizado de coleta de dados sobre medicamentos que ocasionaram danos à saúde de pacientes (301).

O documento publicado pela Anvisa em março de 2008, intitulado Diretrizes para o Gerenciamento do Risco em Farmacovigilância, caracteriza o SINAF como parte do Sistema

Nacional de Notificação e Investigação, compreendido como um subsistema do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária. O documento harmonizou conceitos e processos de trabalho sobre gerenciamento de risco em farmacovigilância junto ao SNVS, que envolve a Anvisa, vigilâncias sanitárias estaduais, municipais e distrital (302).

Diante da relevância do tema da segurança do paciente como um problema de saúde pública, as autoridades sanitárias, vem exigindo, ao longo do tempo, o monitoramento do risco-benefício associado ao uso de cada medicamento, especialmente, no período pós-comercialização. Como pode ser observado por meio das normativas publicadas pela Anvisa que tratam do tema.

As diretrizes para o registro de novos medicamentos estão dispostas na RDC 60/2014. Nesta norma estão indicadas as exigências para o registro, pós-registro e também trata da necessidade e/ou possibilidade de se apresentar um plano de farmacovigilância e de minimização de risco (32).

É importante destacar ainda, que apenas em 2009, a Anvisa publicou a primeira norma específica de farmacovigilância, a RDC nº 4, para os detentores de registro de medicamentos (303).

Para que as atividades requeridas por esta normativa sejam exequíveis e de forma a orientar os diferentes entes a realizar a análise da segurança, foi publicada a instrução normativa nº 4/2009. Neste documento é fornecido o suporte necessário para que as empresas possam desenvolver os seus estudos de fase IV (304).

Ainda sobre a mesma temática, foi publicada pelo mesmo órgão regulatório, a RDC nº 02 de 2010, que instituiu o gerenciamento de riscos como uma exigência nos estabelecimentos de saúde, requerendo monitorização e gerenciamento de risco das tecnologias em saúde com vistas a minimizar a ocorrência dos EA (305).

Em 2013, foram publicadas a Portaria nº 529 e a Resolução nº 36, de 25 de julho de 2013, instituindo ações para a implantação de núcleos de segurança do paciente em serviços de saúde. Nesta vertente, embora não regulamentem as atividades de farmacovigilância, as atividades de vigilância pós-comercialização passam a ser ferramentas importantes para a prevenção de EA, melhoria da qualidade da assistência prestada e avaliação das tecnologias em saúde. Demonstrem um avanço importante, pois a farmacovigilância é transversal as práticas estabelecidas por aquela portaria, sendo uma tentativa para ampliar os estudos clínicos de fase IV na atenção primária (306,307).

Pode-se perceber que a segurança e efetividade dos medicamentos dependem de sistemas de regulação e, em particular, de um sistema funcional de farmacovigilância, pois o perfil de segurança de muitos medicamentos estudados em países desenvolvidos não pode, necessariamente, ser generalizado para os países em desenvolvimento, onde a incidência, padrão de uso, incluindo comportamento de riscos das pessoas, e gravidade dos EA podem diferir acentuadamente, por causa do meio ambiente e de influências genéticas.

Por essa razão, as notificações de EA são fundamentais para a identificação de sinais de segurança relacionados a medicamentos ou vacinas. Assim, mesmo diante da estrutura, características e limitações do SINAF que impactam na farmacogovernança deste país de dimensão continental, as notificações recebidas diretamente pela Anvisa passaram de 64,7 por milhão de habitantes, em 2018, para 120,7 por milhão de habitantes, em 2020. Se forem considerados outros sistemas, como o de notificação do Programa Nacional de Imunizações, o Brasil alcançou o excelente número de 199 notificações/milhão de habitantes. Isso representa um grande avanço, elevando a taxa de notificação no Brasil à média reportada na literatura para países desenvolvidos, que é de 130 notificações/milhão de habitantes por ano (308).

Todos os dados e informações gerados por este sistema, são de extrema utilidade e representam enorme contribuição para a consolidação do sistema de farmacovigilância, além de contribuir para o fortalecimento de políticas públicas voltadas para o uso seguro de medicamentos no Brasil (259).

Ao analisar o arcabouço regulatório brasileiro relacionada a farmacovigilância, identifica-se o envolvimento das 3 esferas: serviços de saúde, agência sanitária e as partes interessadas (*stakeholders*). Entretanto, o sistema de farmacovigilância da Anvisa implantado hoje, é um sistema centralizado e, também, não é incentivada a inclusão de pacientes nas notificações de incidentes, o que dificulta a comunicação do risco quanto ao uso de medicamentos nas diferentes regiões do país, bem como o cumprimento dos prazos de notificação de eventos e/ou reações adversas.

O mercado de medicamentos no Brasil é um dos maiores do mundo, contudo, o Sistema Nacional de Farmacovigilância, caracteriza-se como um sistema de vigilância passiva, em que a notificação espontânea é o principal meio de monitoramento dos eventos e/ou reações adversas. Em função disso, esforços são necessários para estimular a descentralização das atividades de vigilância medicamentosa, considerando as particularidades de cada estado brasileiro, para que seja possível fornecer informações e oportunidades capazes de aprimorar a disseminação da cultura em farmacovigilância para profissionais de saúde e pacientes.

A partir da inclusão do Brasil como membro da Conferência Internacional de Harmonização (ICH), espera-se que possam ocorrer mudanças significativas no sistema de farmacovigilância brasileiro, uma vez que as atualizações no processo regulatório e nos padrões de trabalho deverão considerar os padrões internacionais, implementado e qualificando a detecção de sinal e a comunicação de risco.

Ao analisar o cenário da farmacovigilância nacional, é possível identificar que ainda persistem lacunas legislativas, pois ainda não houveram mudanças significativas no cenário político brasileiro relacionados aos medicamentos biológicos, nanotecnológicos e veterinários.

### 3.4. Farmacovigilância de Nanomedicamentos

Os sistemas de farmacovigilância, são elementos imprescindíveis não apenas para o processamento e análise de EA, mas também para a farmacogovernança e para as relações entre os diferentes entes envolvidos (usuários, profissionais de saúde, agentes reguladores) na configuração de práticas que possam materializar às políticas públicas do uso seguro de medicamentos (283).

Novos medicamentos sempre agregam dificuldades para a regulação sanitária em função das características de desenvolvimento e maior possibilidade de EA (309).

Outro fator que agrava a questão, são os medicamentos que não se encaixam dentre os medicamentos tradicionais, como os nanomedicamentos. Para estes, ainda há uma lacuna em relação ao registro, pós-registro e farmacovigilância, visto que não há regulamentação específica, no Brasil, para tais medicamentos.

Embora a Anvisa atenda os requisitos formais da OMS na constituição de sistema funcional de farmacovigilância, não foram identificados documentos e/ou estudos que demonstrassem suas intencionalidades e/ou contribuições para uma avaliação específica e consolidada acerca dos medicamentos de base nanotecnológica. Tal contexto é corroborado pela inexistência de um controle em relação ao número e identificação destes medicamentos registrados até o momento.

Entretanto, é importante o conhecimento acerca de tais medicamentos, devido ao fato de atuarem de maneira diferente no organismo. Nos nanomedicamentos, os fármacos são encapsulados, adsorvidos ou dissolvidos em nanocarreadores, que são sistemas coloidais matriciais ou reservatórios com tamanho nanométrico. Estes possuem as vantagens de proteger os ativos de degradação, reduzir os efeitos adversos, permitir o controle de liberação do fármaco, além de ter capacidade de vetorização para determinado órgão.

Embora seja claro que diminuir o tamanho das partículas para nanoescala torne as partículas/moléculas mais funcionais, isso também pode resultar em alterações nas suas propriedades físico-químicas, mesmo que tenham sido classificadas como seguras antes dessa modificação. Pode-se esperar, conseqüentemente, que quanto maior a redução no tamanho das partículas, maior será a probabilidade de reatividade e toxicidade das moléculas (310).

Devido ao fato de os nanocarreadores entrarem em contato com o organismo (tendo o fármaco encapsulado em seu interior), a farmacocinética de tais medicamentos é diferente da que acontece com medicamentos tradicionais, nos quais as características físico-químicas dos fármacos que são levadas em consideração nos processos de absorção, distribuição, metabolismo e excreção. No caso dos nanocarreadores, são levadas em consideração, outras características, tais como, seu tamanho, carga de superfície, ligantes na superfície (203).

À medida que o tamanho da partícula diminui, a área de superfície de interação dos nanomedicamentos também aumenta e esse aumento possivelmente poderá interferir, promovendo alterações na distribuição, na tendência de interação celular com os tecidos circundantes e nas características de excreção dos nanomateriais. Além do que, a própria inserção de ligantes na superfície dos NC podem causar interações adicionais não existentes com outras células resultando no acúmulo desses materiais, o que não aconteceria antes do uso destes ligantes, e a consequente alteração em suas propriedades de superfície (38,310).

Embora não haja um procedimento experimental generalizado, específico e claro para a caracterização completa das propriedades mencionadas anteriormente, os testes de avaliação da qualidade, eficácia e segurança são realizados, entretanto, ainda com base naqueles utilizados para os produtos tradicionais. E tendo em vista que os testes para a avaliação da toxicidade de nanomedicamentos podem não ser específicos o suficiente para caracterizar as propriedades de risco potencial do nanomedicamento, existe ainda o agravante de que as suas próprias características altamente ativas podem interferir com os métodos e os produtos químicos que são usados nos experimentos e, portanto, levar a variações nos resultados (310).

Neste contexto, mesmo que disponíveis já há algum tempo no mercado farmacêutico, ainda são escassos os estudos relacionados à segurança do paciente, com nanomedicamentos. Apenas em 2017, um estudo realizado por Brand e colaboradores (38), se propôs a realizar esta análise. Comparou, portanto, se a toxicidade específica de um medicamento de base nanotecnológica poderia estar relacionada a certos tipos estruturais de nanocarreadores e se a nanoformulação de um ingrediente ativo alterou a natureza dos EA do produto em humanos em comparação com uma formulação convencional.

O referido estudo, não conseguiu identificar toxicidade nanoespecífica relacionada a certos tipos ou estruturas de nanocarreadores. Contudo, fazem a ressalva de que em função da limitação de dados disponíveis na literatura, para alguns dos grupos de produtos ou desfechos toxicológicos da análise, as conclusões com relação à falta de potencial de efeitos específicos da nanomedicina precisam ser consideradas com cuidado.

Mesmo com todos os mecanismos e regramentos existentes com o intuito de reduzir este risco, a ocorrência de EAs graves e inesperados ainda persiste e, com elevado impacto na saúde das populações. Isto porque somente após a utilização do medicamento de forma disseminada, ou seja, na prática clínica, é possível conhecer efetivamente o seu perfil de segurança.

A retirada de medicamentos do mercado em função de problemas encontrados durante a fase de comercialização, não é prática incomum. Um dos casos recentes e que gerou muita repercussão em nível mundial, foi o do rofecoxib (VIOXX®), um anti-inflamatório não esteróide, considerado opção terapêutica mais segura que os tratamentos convencionais, especialmente em relação aos

efeitos gastrointestinais. Durante os estudos de farmacovigilância, foi possível evidenciar um aumento no risco de EA cardiovasculares. Diante dos resultados encontrados, o fabricante retirou de forma voluntária o medicamento do mercado no ano de 2004 (ANVISA, 2004; BANAHAM,2013)

Este fato, exemplifica a dificuldade em se garantir uma total ausência de risco associado ao uso de medicamentos. Uma vez que os próprios ensaios clínicos e, os sistemas de farmacovigilância apresentam limitações que são inerentes a metodologia utilizada na sua execução.

O Centro de Monitoramento de Uppsala, em 2018, lança um documento intitulado “Fazendo Medicamentos Mais Seguros”, relatando as ações desenvolvidas nos seus primeiros 40 anos de existência. Ao longo do texto relatam as ações desenvolvidas por esta fundação independente, sem fins lucrativos, e sua responsabilidade para com o Programa da OMS de monitoramento de medicamentos, dedicado a promover o uso mais seguro de medicamentos para pacientes, por meio da ciência da farmacovigilância. Entre outros desafios, os autores ressaltam o importante papel que a nanotecnologia representa no futuro da saúde, mas ressalta que a comunidade de farmacovigilância precisará desenvolver e compartilhar o know-how para realizar o monitoramento de segurança dos diferentes tipos de medicamentos e dispositivos (311).

A incorporação de novos agentes que praticam e promovem a preocupação com a segurança de medicamentos, bem como ferramentas tecnológicas que facilitem a investigação, parecem impactar positivamente no volume de notificações e informações a serem geradas por um sistema nacional de farmacovigilância.

Um desafio constante em farmacovigilância é que os dados completos, que permitam a avaliação da causalidade a partir do emprego das diferentes metodologias, nem sempre estão disponíveis, representando aspecto crítico para estes sistemas de monitoramento. Além disso, mesmo analisando estudos, ainda que bem desenhados, por si só, não podem ser suficientes para refutar uma relação causal em um indivíduo (259).

Diante desta perspectiva, a técnica de mineração de dados pode ser utilizada na busca dos sinais de farmacovigilância, uma vez que a metodologia possui sua característica específica e envolve diversas etapas, desde a preparação dos dados, até a descoberta de padrões que possam agregar valor aos conhecimentos acerca do problema em questão (312).

Entretanto, em se tratando de nanomedicamentos, outro entrave encontrado, é justamente no processo de identificação de quais são estes medicamentos, uma vez que de maneira geral, os produtos ainda não são registrados como tais nas diferentes agências regulatórias, nem mesmo na fase de investigação clínica (39).

Todavia, tendo em conta a escassez de pesquisas de âmbito nacional sobre essa temática e o fato de o Brasil estar entre os dez maiores mercados consumidores de medicamentos no mundo, verifica-se a necessidade de fortalecer as políticas voltadas ao planejamento de ações que possam

implantar uma cultura de segurança do paciente entre profissionais da saúde e a própria comunidade e, ainda, a promoção do uso racional de medicamentos.

#### **4. Conclusão/Perspectivas**

Nos últimos anos tem-se identificado o reconhecimento da segurança do paciente como um elemento prioritário das organizações de saúde, com especial interesse para a comunidade científica e grande impacto na comunidade, mas que deve ter o compromisso dos profissionais para obter as mudanças esperadas na prática clínica.

O alcance da segurança do paciente é dependente de um conjunto de atitudes individuais, coletivas e organizacionais. Esta é, portanto, a palavra chave para a incorporação de uma cultura de segurança dentro das organizações, embora seja uma recente na saúde, não é em outras áreas.

A segurança clínica do paciente pode ser implementada, com estratégias para a redução da probabilidade de ocorrência de EA, e agir antes que causem danos, minimizando assim suas consequências.

Apesar das limitações quanto à natureza das informações provenientes dos estudos de farmacovigilância, ainda assim é possível, utilizá-las em prol da regulação sanitária e de ações que promovam a segurança do paciente. Uma vez que as decisões acerca dos riscos e benefícios dos medicamentos sempre devem ser adotadas com base em evidências técnico-científicas.

Por meio dos elementos apresentados e, considerando o impacto que o monitoramento da iatrogenia medicamentosa e, da qualidade do cuidado oferecido pelos serviços de saúde podem representar em relação à segurança do paciente, é proposto que se trabalhe em prol da ampliação de discussões estratégicas, a fim de reduzir desfechos indesejados.

## **IX. Capítulo 8 – Nanomedicamentos: Proposta de framework regulatório**

### **1. Introdução**

As inovações tecnológicas são importantes na evolução das sociedades para novos patamares de segurança e bem-estar, por meio de transformações científicas, políticas, culturais e econômicas. A introdução de novas tecnologias, especialmente como a nanotecnologia aplicada à área farmacêutica, apresenta novos caminhos para os tratamentos terapêuticos, trazendo impactos reais para a humanidade (1,2).

Apesar de sua crescente importância científica no campo da inovação tecnológica, pode-se perceber que nas esferas jurídica, regulamentar e toxicológica, ainda é preciso avançar na gestão do risco das nanotecnologias. Uma vez que, ao mesmo tempo em que trazem novas e inovadoras oportunidades, algumas destas têm o potencial de representar riscos à saúde humana e ao meio ambiente (22).

Existe uma ampla gama de regulamentações que regem os novos materiais, produtos e medicamentos que chegam ao mercado e ao longo de seu ciclo de vida, a fim de proteger-se contra os diferentes tipos de riscos. Normalmente, os órgãos regulatórios organizam esses produtos em grandes classes e/ou categorias, atribuindo-lhes definições abrangentes, de modo a estabelecer uma metodologia legislativa adequada a cada tipo de produto. Contudo, vários produtos compartilham características de várias destas categorias, simultaneamente, dificultando seu enquadramento à luz da legislação sanitária vigente (35).

A importância de uma correta demarcação da fronteira entre os diferentes tipos de produtos, demonstrando a especificidade dos controles que serão efetuados em todo o ciclo de vida, é uma forma de garantir a qualidade, a segurança e a eficácia de acordo com o fim a que os mesmos se destinam (36).

Contudo, muito poucos desses regulamentos abordam especificamente a presença de nanomateriais e, em função disso, o Brasil e várias autoridades reguladoras internacionais têm defendido o uso de critérios claros para facilitar e padronizar o processo de enquadramento, como forma de permitir a livre circulação de mercadorias (35).

Diante desse cenário e, levando em consideração a problemática das contradições e possíveis convergências entre as diferentes formas de regulação na estruturação de formas plurais de governança dos riscos da nanotecnologia aplicada aos medicamentos no contexto globalizado em que esse mercado se insere no cenário atual, é apresentada uma proposta de framework regulatório com

o intuito de fortalecer os dossiês regulatórios dos nanomedicamentos e, que possa ser utilizado na adoção de ações e estratégias relacionadas a farmacovigilância e minimização de riscos, para medicamentos de base nanotecnológica.

## **2. Nanomedicamentos**

### **2.1. Contextualização**

Segundo estimativa da OECD, o mercado mundial dos insumos nanotecnológicos, considerando nanomateriais e nanodispositivos, foi avaliado em 7,24 bilhões de dólares no ano de 2017 (313). Estima-se que, apesar da crise mundial desencadeada pela pandemia do COVID-19, o mercado da nanomedicina deverá ser um dos setores a apresentar um dos crescimentos mais rápidos no setor de saúde, uma vez que está sendo projetado um crescimento a uma taxa de 12,6%, atingindo valores em torno de 387,11 bilhões de dólares em 2027 (314). Pode-se entender a relevância desses números, quando se analisa a forma como a nanotecnologia vem ampliando as ferramentas médicas, conhecimentos e terapias atualmente disponíveis, auxiliada, especialmente, pelo avanço notável nos sistemas de liberação de fármacos (lipossomas e nanopartículas poliméricas) (95).

A nanomedicina nada mais é que a aplicação da nanotecnologia na medicina, baseando-se na escala natural dos fenômenos biológicos para produzir soluções precisas para prevenção, diagnóstico e tratamento de doenças (5).

A diferença entre a nanomedicina e os medicamentos convencionais é que esta é inteiramente baseada na química de pequenas moléculas. Ela não cobre apenas os próprios agentes terapêuticos, mas promete combinar as habilidades de entregar esses agentes a regiões ou tecidos específicos do corpo, a células específicas, talvez a um local específico dentro de uma célula e também para tornar a liberação do agente terapêutico responsivo a uma condição fisiológica e realizar uma tarefa específica (1).

Os medicamentos nanométricos, por causa de sua área de superfície aumentada e atividade biológica, também permitem o uso de concentrações menores de IFAs, reduzindo, assim, o risco potencial de EA (1,20)

O aumento da área de superfície de medicamentos nanométricos também pode auxiliar a aumentar a solubilidade e a taxa de dissolução, incrementando, assim, a biodisponibilidade oral, com consequente início mais rápido da ação terapêutica (18,19).

É esse enorme potencial aliado a promessas de refinar a medicina e permitir que ela funcione de maneira mais eficiente, que encoraja a maioria das empresas farmacêuticas do mundo a engajar-se na pesquisa em nanotecnologia.

Entretanto, o aumento da atividade biológica pode ser positiva e desejável (por exemplo, atividade antioxidante, capacidade de transporte para a terapêutica, penetração de barreiras celulares para a administração do insumo farmacêutico ativo) ou negativa e indesejável (por exemplo, toxicidade, indução de estresse oxidativo ou de disfunção celular ), ou ainda, uma mistura de ambos (21).

Em nível mundial existe uma tendência crescente na publicação e realização de pesquisas na área da nanomedicina. Os EUA, a Europa e, mais recentemente a China destacam-se como os mais produtivos. Os tópicos mais encontrados nos bancos de dados nos últimos anos são nanodiagnósticos e nanoteranóstico e as diferentes aplicações clínicas nos subcampos da nano-oncologia e nano-infectologia (55,315).

Embora haja muito entusiasmo em torno do campo emergente da nanomedicina, ainda é notória a falta de regulação e/ou materiais orientativos nesse campo, justamente por englobarem uma combinação de benefícios e promessas, mas também de riscos e incertezas, em função da falta de informações relacionadas à nanotoxicologia (23)

## **2.2.Contexto Regulamentar**

Embora os reguladores de medicamentos tenham um conjunto diversificado de responsabilidades, a avaliação do produto está, sem dúvida, entre as funções mais importantes. Todas as agências regulatórias estão sob pressão para abordar a revisão oportuna de medicamentos novos que façam uso da nanotecnologia (198,199)

A regulação de medicamentos é uma tarefa complexa que requer ações diversas e articuladas, de natureza técnico-científicas, administrativa e política, além da regulação econômica. A legislação em vigilância sanitária estabelece as regras para aqueles entes que querem atuar na produção e no comércio de produtos farmacêuticos (31).

Como braço especializado do Estado, as instituições e/ou agências reguladoras devem utilizar metodologias e estratégias técnico-científicas com base nos princípios estabelecidos na Constituição para a regulação sanitária e proteção à saúde. Estas atividades são fundamentais para alcançar-se as orientações da Organização Mundial da Saúde, da Política Nacional de Saúde e, especialmente, da Política Farmacêutica (que busca promover o acesso a esses bens por parte da população, cumprindo logicamente, com os critérios de qualidade, segurança e eficácia) (31,316,317)

Cada instrumento ou tecnologia de intervenção têm seu potencial e seus limites no controle de riscos. De acordo com a PNM do Ministério da Saúde e com a Lei de criação da Anvisa, no ano de 2003, a agência redefiniu as regras para o registro de produtos farmacêuticos no Brasil, nas quais cada categoria, por conta de suas especificidades, exige legislação própria (24,317)

Os produtos sujeitos à vigilância sanitária diferem entre si em razão de características técnicas, resultando no enquadramento em determinadas categorias, as quais compreendem, entre outras, alegações terapêuticas ou não, uso principal pretendido, composição química, local de aplicação e mecanismo de ação dos produtos (318)

No Brasil, tanto a concessão quanto a renovação de registro de medicamentos são regulados pela Anvisa, obedecendo à RDC nº 60 de 2014. No entanto, essa resolução não traz nenhuma menção aos medicamentos biossimilares, complexos não biológicos ou nanoengenheirados (32).

O enquadramento deve atender ao que está previsto na legislação sanitária e, na maioria dos casos, é facilmente definido. No entanto, é comum encontrar dificuldades no enquadramento de determinados produtos, os quais compartilham características técnicas, de forma simultânea, de diferentes categorias, tornando difícil seu enquadramento à luz da legislação. Algumas vezes ainda é necessário enquadrá-los como produtos fronteira, até que o enquadramento do produto seja decidido pela autoridade reguladora (35).

Esses produtos têm desafiado os conceitos e as divisões tradicionais previstos em legislações sanitárias, uma vez que as novas gerações de produtos resultam cada vez mais da combinação de diferentes tecnologias, podendo levar a um cruzamento de fronteiras entre as variadas categorias de produtos sujeitos à vigilância sanitária. Neste contexto, as definições de meios farmacológico, imunológico e metabólico são importantes na delimitação da fronteira entre os produtos (318).

Apesar dos esforços relacionados ao fortalecimento das ações governamentais na promoção da inovação, pesquisa e desenvolvimento da nanotecnologia na indústria brasileira e no desenvolvimento econômico e social, no Brasil ainda não existe um marco regulatório específico para a nanomedicina, nem para a comercialização de produtos farmacêuticos. Da mesma forma, não existe uma política oficial voltada para elucidar os riscos de toxicidade e impacto social (199,319).

Diante disso, muitas vezes, o órgão regulatório Brasileiro encontra dificuldades para realizar o enquadramento dos produtos de base nanotecnológica. Embora seja tema de grande discussão, ainda não existe posicionamento oficial da Anvisa com relação à necessidade de adequação da regulamentação aos nanomedicamentos (199).

Mesmo diante do desenvolvimento acelerado da nanomedicina, a situação se repete em todo o mundo, onde os reguladores ainda estão se preparando para o futuro, avaliando a integração da nanotecnologia às novas aplicações de medicamentos. Entretanto, as agências reguladoras, de forma geral, ainda permanecem adotando critérios conservadores para a avaliação desses novos

medicamentos/produtos, uma vez que as normativas e/ou documentos oficiais vigentes são baseados naqueles desenvolvidos para os produtos tradicionais (1).

Em suma, a experiência no uso seguro da nanomedicina ainda é muito limitada do ponto de vista do regulador. É considerado prematuro fazer quaisquer recomendações regulatórias gerais sobre como os reguladores conduziriam a avaliação baseada em risco. Na verdade, o que realmente acontece é que cada produto farmacêutico de base nanotecnológica é avaliado com base em uma abordagem caso a caso, até que orientações específicas possam ser analisadas (1,78,95)

A chegada do documento de orientação preliminar não vinculativo da FDA para medicamentos contendo nanomateriais, em 2017, finalmente estabeleceu parâmetros de eficácia e segurança a serem cumpridos, mas a prematuridade neste campo é claramente refletida com a cautela persistente sentida pelos gigantes farmacêuticos ao decidir as vias de aprovação desses medicamentos (95,320).

Ao analisar os documentos do FDA é possível perceber que não existe um processo diferenciado para medicamentos de base nanotecnológica. Ademais, uma vez que esses guias não tem natureza regulatória, eles apenas orientam a respeito de cuidados adicionais dos dados a serem submetidos à agência por parte dos fabricantes, de forma a facilitar o processo de revisão e aprovação (57,320).

Do mesmo modo, a União Europeia afirma, em seus documentos oficiais, que medicamentos à base de nanotecnologia seguem o processo padrão de avaliação de qualquer outro medicamento, mesmo que ainda possam ser necessários outros estudos sobre aspectos específicos da avaliação dos riscos desses novos materiais (321).

Na última década, a comunidade científica expressou um alto compromisso em explorar a aplicação médica da nanotecnologia ,por meio de um aumento exponencial no número de artigos de pesquisa e de revisão (10).

Embora mais de 280 produtos de aplicações médicas contendo nanomateriais tenham sido aprovados pelo FDA, com cerca de 80 nanomedicamentos já vendidos no mercado, ainda assim, o desempenho significativo dos nanomedicamentos no mercado precisa ser avaliado (75).

No entanto, sem orientação regulamentar padronizada nesta área, muito pouco está definido para mudar. Também deve ser reconhecido que o “tamanho único”, certamente, não se aplica a todos neste processo, pois as propriedades únicas observadas na nanoescala são altamente dependentes do tipo de nanopartículas, propriedades de superfície, via de administração e morfologia importante das nanopartículas que podem ser diversas - algo que certamente está atrapalhando o processo regulatório. (322).

Esta abordagem excessivamente cautelosa parece estar se manifestando com grande inércia dentro do campo, muitas vezes as verificações de referência necessárias para aprovação ainda são

opacas e alinham-se com a regulamentação para pequenas moléculas de fármacos que não refletem com precisão os nanomateriais. A orientação é crítica, pois sem ela, os fabricantes, provedores de saúde, o público e os legisladores, ficam sem clareza e segurança jurídica. (322).

Muitas agências não têm a capacidade de realizar uma revisão de dossiês totalmente independentes para avaliar produtos de qualidade seguros e eficazes que entram em seus mercados. Em nível internacional, a duplicação de avaliações regulatórias de produtos médicos cria ineficiências, atrasos e custos adicionais. Portanto, há uma consciência cada vez maior da necessidade e do valor da implementação e maximização do uso de vias alternativas de revisão regulatória.

### **2.3. Proposta de framework regulatório**

Percebe-se que existe uma grande expectativa em torno do campo da nanomedicina e sua influência na indústria farmacêutica, entretanto, embora tenha-se muito pouco conhecimento ou dados sobre a farmacocinética, farmacodinâmica e toxicidade de muitos nanomateriais em humanos, as orientações regulatórias nessa área são urgentemente necessárias, o que é fundamental para fornecer segurança jurídica aos fabricantes, legisladores, prestadores de serviços de saúde e ao público em geral (322).

Diante da falta de recursos suficientes para caracterizar de forma abrangente os riscos à saúde de todos os produtos nanotecnológicos e cenários de uso pretendidos, é necessário um método para priorizar esses produtos para futuras pesquisas de risco e potencial mitigação. Para enfrentar esse desafio, pode-se lançar mão de ferramentas que sejam capazes de classificar efetivamente estes produtos de acordo com seu risco potencial à saúde humana, usando critérios de risco, exposição e relacionados aos riscos especificados pelo usuário (323).

É importante, portanto, desenvolver mecanismos facilitadores (*frameworks*) para agilizar o processo de regulação de produtos e serviços e auxiliar na tomada de decisão durante a avaliação de risco de nanomateriais, destacando a importância de considerar a especificidade de cada tipo de nanomaterial, usando critérios de risco, exposição e relacionados aos riscos especificados pelo usuário (323–326)

No momento, já existem instituições do governo com missão específica, cujas ações podem se expandir com garantia de transparência e credibilidade, aplicando princípios que se encontram na Constituição do Brasil e em outras leis. Não se pode perder de vista a necessidade crucial de harmonizar a legislação brasileira com as orientações internacionais.

Com base no exposto, propõem-se a utilização de um *framework*, apresentado na figura 7, para auxiliar no processo de registro e/ou classificação dos produtos farmacêuticos, respeitando

(dependendo do tipo de nanopartícula/nanomaterial utilizado) os seguintes princípios: precaução, informação, transparência, sustentabilidade ambiental e proteção da saúde dos trabalhadores e consumidores, além da responsabilidade compartilhada entre fabricantes, importadores, distribuidores, comerciantes, os próprios consumidores e os empresários pelos produtos colocados em circulação no mercado.

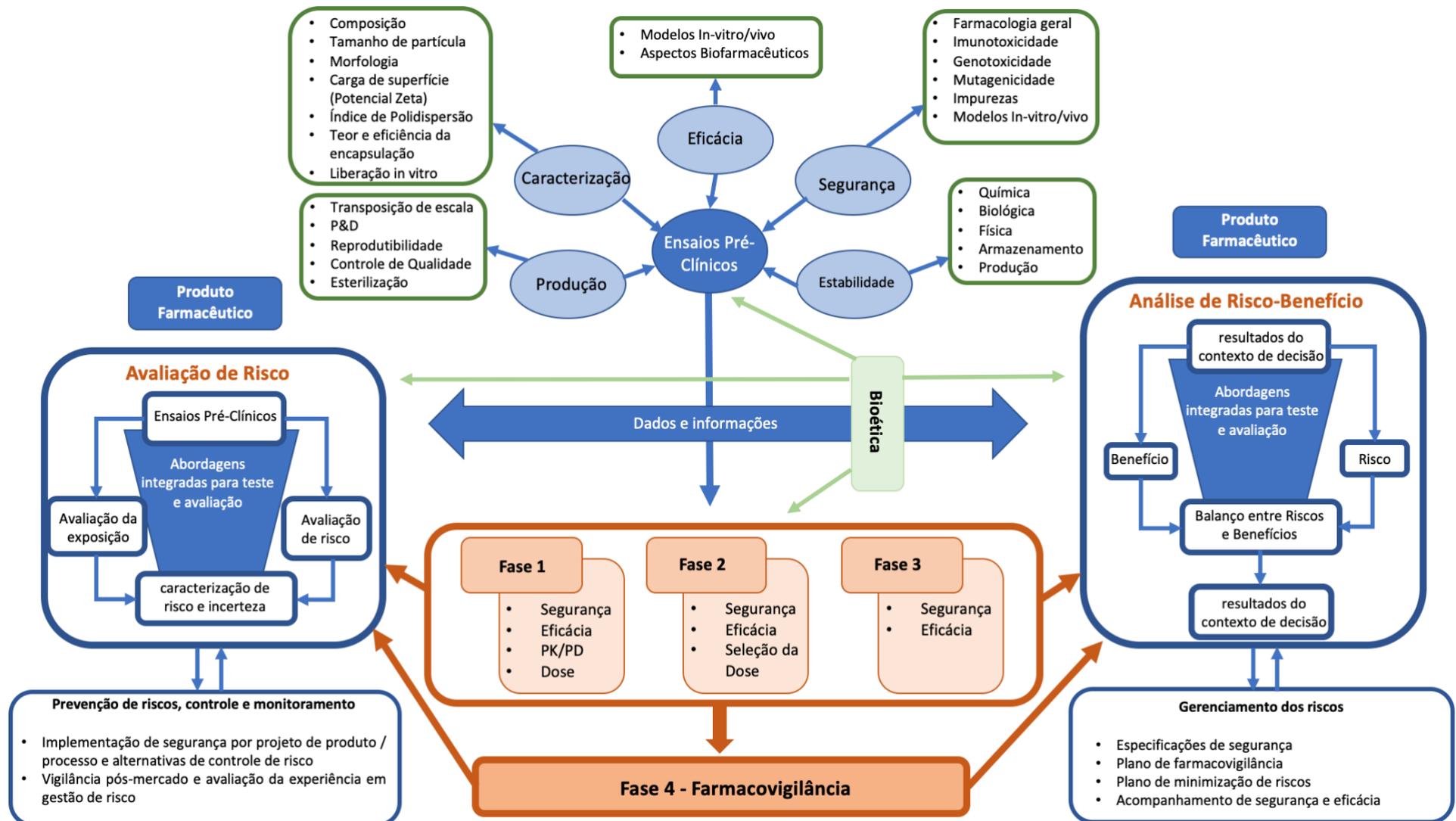


Figura 7 – proposta de *framework* regulatório para nanomedicamentos

A regulação jurídica no campo da saúde pública, mais especificamente na regulação sanitária, tem como um de seus focos principais evitar riscos à saúde individual e coletiva, por meio de medidas de controle preventivo e/ou repressivo.

Com o intuito de atender essa necessidade de normatização e/ou classificação dos produtos farmacêuticos, pode-se perceber que o *framework* aqui apresentado, sugere a adoção de uma estratégia científica capaz de avaliar os riscos emergentes ao longo do ciclo de vida desses produtos, com base em uma estrutura de gerenciamento de risco abrangente.

As estratégias que compõem o *framework* podem desempenhar papéis diferentes e podem ser aplicadas em diferentes níveis de detalhe ao longo dos estágios do processo de inovação, uma vez que foi desenvolvido de acordo com os diferentes objetivos de avaliação de exposição, especialmente aqueles relacionados à exposição intencional dos pacientes seja para fins terapêuticos, diagnósticos ou ainda teranóstico (327).

É apresentada, ainda, a exposição não intencional dos profissionais e/ou trabalhadores envolvidos nos processos de síntese, P&D, ciclo de vida do produto farmacêutico, bem como possíveis danos ambientais que possam ocorrer. Contudo, cabe destacar, que são abordadas e/ou exploradas apenas as possíveis ações e/ou estratégias relacionadas a farmacovigilância e minimização de riscos, para medicamentos de base nanotecnológica, uma vez que, não é objetivo deste estudo explorar os fatores ambientais ou os riscos para os profissionais envolvidos nos diferentes ambientes de trabalho.

Para apoiar adequadamente a transição dos insumos nanotecnológicos e, nanomateriais em produtos para uso terapêutico ou ainda teranóstico, o *framework* proposto pode auxiliar nesta avaliação cuidadosa de seu perfil de risco-benefício. Ao identificar os requisitos regulamentares específicos em cada etapa, sugere-se ainda como abordá-los por meio de testes de segurança adequados e estratégias de avaliação com base no conhecimento científico atual, no sentido de auxiliar a indústria no desenvolvimento de produtos mais seguros, mantendo sua eficácia, desempenho e qualidade.

Tendo como base as normativas envolvidas no processo de registro de medicamentos, a análise de risco-benefício deve ser apresentada ao se solicitar o registro junto as agências regulatórias para um medicamento após ensaios clínicos. Entretanto, já é reconhecido que a abordagem deve ser realizada em todas as fases de P&D do medicamento, incluindo a fase pré-clínica, as fases clínicas (I, II, III) e inclusive a farmacovigilância, durante todo o ciclo de vida do medicamento, conforme demonstrado na figura 6.

É importante destacar que esses materiais envolvem nanoestruturas complexas que podem desencadear uma ampla gama de respostas biológicas e, as abordagens convencionais amplamente adotadas para avaliação físico-química e toxicológica dos medicamentos, também são aceitas para

medicamentos de base nanotecnológica. No entanto, também é reconhecido que esses métodos ainda não estão totalmente adaptados para lidar com a complexidade inerente desses nanomateriais, o que suscita preocupações sobre o quão confiável é o conjunto de dados atuais para fins de registro e correto enquadramento regulatório (327,328).

Para que seja possível atender aos requisitos regulatórios necessários para o registro dos nanomedicamentos, é possível observar que no *framework* é apresentada de forma mais detalhada, a necessidade de se realizar uma análise de risco-benefício com base nos dados científicos obtidos nas etapas iniciais de desenvolvimento, levando em consideração os benefícios e os riscos de cada nanomaterial e/ou nanoproduto para a população-alvo.

Portanto, uma compreensão dos aspectos fundamentais, de caracterização, clínicos e regulatórios dos nanomedicamentos é vital para controlar com precisão o processo de desenvolvimento. Os atributos físico-químicos dos nanoprodutos, sua caracterização e os desafios envolvidos nos processos de fabricação são levados em consideração para alcançar a eficácia terapêutica almejada (329).

Pode-se observar na figura 7, que na fase inicial de descoberta de qualquer nova entidade farmacêutica, os centros de pesquisa precisam realizar várias etapas, que incluem os aspectos biofarmacêuticos (determinação da disponibilidade, absorção, distribuição, metabolismo e eliminação do medicamento) e, estudos preliminares para investigar aspectos de segurança, como genotoxicidade, mutagenicidade, farmacologia de segurança e toxicologia geral. Além disso, nesta fase, devem ser consideradas a aplicação de modelagem *in silico* e/ou abordagens de testes *in vitro*, complementados por ensaios *ex vivo* e *in vivo* (se necessário) a fim de auxiliar no reconhecimento de possíveis problemas de segurança/toxicidade no início do processo para corrigir aqueles antes da seleção final de candidatos. A partir dessas informações, os dados devem ser comparados com materiais ou aplicativos semelhantes para identificar os potenciais candidatos para dar continuidade aos testes adicionais ou para excluir produtos potencialmente tóxicos da lista de candidatos (327–330).

Um desafio, do ponto de vista técnico e regulatório, é identificar os métodos apropriados para a caracterização das propriedades físico-químicas e/ou biológicas dos nanomedicamentos. Em geral, a caracterização pré-clínica inclui uma descrição abrangente das características físico-químicas (distribuição de tamanho, morfologia de superfície, funcionalidade de superfície, solubilidade, capacidade de carga e liberação de fármaco), processo de fabricação, qualidade, eficácia e segurança *in vitro* e em modelos animais e análise de estabilidade. Na fase pré-clínica, as informações da patologia obtidas em modelos animais são comparadas com dados de estudos toxicológicos para determinar se (ou não) um tipo candidato de nanomedicamento pode seguir para os ensaios clínicos (62,322,329).

Ciente que as propriedades físico-químicas dos nanomateriais podem diferir daquelas comumente consideradas para os não-nanomateriais que desafiam sua avaliação de risco, a OECD desenvolveu ferramentas para identificar quais métodos e testes são adequados para medir um dado parâmetro físico-químico considerado essencial para a caracterização e identificação de um determinado tipo de nanomaterial. Diante disso, em 2013, o conselho da OECD adotou uma recomendação sobre testes e avaliação de segurança de nanomateriais manufaturados com o objetivo de alinhá-los com as medidas já adotadas na avaliação de segurança de produtos químicos existentes. Reconhece, ainda, que os sistemas reguladores existentes podem ser adaptados para abordar os nanomateriais, incluindo as provisões e instrumentos a eles associados, para tratar de testes e avaliações de segurança. Portanto, a recomendação solicita que sejam aplicados os marcos regulatórios químicos internacionais e nacionais existentes e usem as ferramentas para teste e avaliação, que foram adaptadas para levar em conta as propriedades específicas de nanomateriais manufaturados, em conjunto com as diretrizes de teste da OECD (331).

Nesse sentido, com foco na ampliação da segurança e da qualidade dos produtos e serviços da nanotecnologia, além de poder atuar como ente disseminador, consolidando-se como polo de conhecimento nesta área no Brasil, o Inmetro passou a reunir as informações, seja das recomendações propostas pela OECD, como também das Normas ISO e, inclusive promove cursos de treinamento acerca do tema (331).

Outro ponto que deve ser cuidadosamente ponderado e avaliada é como será realizada a transposição de escala sob condições de boas práticas de fabricação, uma vez que variações sutis no processo de fabricação de nanomedicamentos podem afetar significativamente as propriedades físico-químicas (como tamanho, forma, composição, cristalinidade, carga e liberação de drogas e funcionalidade e química de superfície, entre outras) e, conseqüentemente podem influenciar os resultados terapêuticos do produto final.

Os resultados do contexto de decisão, englobando a análise do contexto terapêutico, o horizonte e as perspectivas das partes interessadas (*stakeholders*), fornecem informações adequadas para identificar adequadamente os benefícios e riscos associados ao tratamento específico. Os dados e registros (estimativa da relação dose-resposta, possíveis EA, natureza e gravidade da patologia a ser tratada, os possíveis benefícios do tratamento para o paciente e os níveis de aceitação de risco) são então ponderadas e comparadas a fim de avaliar se os benefícios superam os riscos. É recomendado que incertezas como variação, falhas metodológicas ou deficiências, questões não resolvidas e limitações do conjunto de dados sejam consideradas durante a análise de risco-benefício (332).

De posse dos dados e registros obtidos na avaliação dos riscos e benefícios na fase pré-clínica, o requerente deve solicitar junto aos órgãos regulatórios autorização para condução do protocolo de ensaios clínicos. Durante o desenvolvimento clínico (cujos protocolos são bem estabelecidos e já

mencionados anteriormente no capítulo X), o processo de registro e o período de comercialização, a análise de risco-benefício envolve a identificação de potenciais desfechos de eficácia e segurança e outros substitutos, bem como um perfil de segurança mais preciso e a identificação de EA.

A análise das informações existentes disponíveis ao longo das fases de desenvolvimento do produto deve ser utilizada com o objetivo de orientar a seleção dos testes mais adequados e eficazes para fornecer as informações necessárias para realizar uma análise mais eficaz dos riscos. Logicamente essas análises podem ser adaptadas considerando a fase de P&D, uma vez que, os riscos podem ser detectados nas diferentes fases iniciais e pré-clínica e continuar ao longo do seu desenvolvimento, a fim de prevenir e minimizar os riscos (324,327).

No entanto, conforme apontado por Halamoda-Kenzaoui e colaboradores (2019), para alguns desfechos, como liberação/carregamento de fármacos e a interação de nanomedicamentos com o sistema imunológico, não há padrões disponíveis até o momento. Isso cria uma situação ainda delicada, na medida em que a antecipação das necessidades de padronização requer um bom entendimento das informações regulatórias para nanomedicina enquanto, por outro lado, conjuntos de dados robustos que permitem conclusões firmes em relação às demandas regulatórias ainda não estão disponíveis (333).

Para apoiar as decisões regulatórias sobre a autorização de novos produtos farmacêuticos, métodos de análise de risco-benefício devem ser aplicados para integrar os dados coletados por meio de testes pré-clínicos e ensaios clínicos.

No estágio de pós-comercialização, a análise de risco-benefício é contínua para avaliar e integrar as evidências fornecidas pela farmacovigilância de novos produtos. Nesta etapa, as especificações de segurança, o plano de farmacovigilância e as atividades de minimização de risco precisam ser avaliados. As especificações de segurança consistem na identificação dos riscos a serem minimizados e/ou caracterizados durante a fase de pós-comercialização, considerando os riscos derivados da fabricação do produto, manuseio, aplicação e acompanhamento clínico (ou seja, riscos para os pacientes devido à interação com outros medicamentos ou má administração e riscos para os profissionais de saúde) (334).

Em geral, as abordagens e métodos usados para avaliação e gestão de risco e análise de risco-benefício podem ser usados de forma interativa ao longo dos processos de inovação, fornecendo em cada estágio novas informações que podem apoiar o desenvolvimento e avaliação do produto e seus processos de produção.

Embora muitas vezes os órgãos reguladores sejam impelidos pelo desejo ou necessidade de intervir com rapidez, no caso da inovação parece mais sensato agir com cautela e assegurar a existência das habilidades e conhecimentos necessários para monitorar e controlar de forma efetiva as novas atividades.

De forma geral, todas os guias e recomendações (guidelines) disponíveis até então, não possuem os pontos de decisão específicos e os métodos associados necessários para a tomada de decisão que são exigidos para a aplicação definitiva (323).

Os modelos ou orientações regulatórias devem ser desenvolvidos para serem claros, eficientes mas também dinâmicos o suficiente para atenderem diferentes objetivos de avaliação do riscos. Essas mudanças devem ser um processo contínuo, progressivo, gradual e generalizado, consequência das decisões ou novas diretrizes ou tecnologias tomadas por cada ator, empresa e organização. O objetivo é garantir um equilíbrio ideal entre a compilação dos dados necessários para uma avaliação de risco direcionada e precisa e para a seleção de medidas de controle de risco adequadas e os esforços e custos necessários para coletar esses dados (330).

O uso de padrões harmonizados relevantes é necessário para demonstrar a conformidade com os requisitos gerais de segurança e desempenho e outros requisitos legais, como aqueles relacionados à gestão de qualidade e risco. Uma relação risco-benefício precisa ser estimada, o que requer que todos os riscos conhecidos e previsíveis sejam minimizados e comparados aos benefícios avaliados para o paciente e/ou usuário destes produtos farmacêuticos de base nanotecnológica durante as condições normais de uso.

### **3. Considerações finais**

A pesquisa e desenvolvimento (P&D) em inovação nanobiomédica vem progredindo mais rápido do que a geração de ferramentas adequadas para avaliar o equilíbrio risco-benefício dessas tecnologias, uma vez que os ensaios toxicológicos adotados pelas agências regulatórias dos EUA, da União Europeia e do Brasil, apesar de estarem alinhados, não são específicos para a avaliação de nanomedicamentos.

Há portanto, a necessidade de encontrar-se um equilíbrio entre a inovação industrial, redução de riscos e a normatização destas tecnologias. Isto se torna mais importante quando não se tem clareza a respeito de como os riscos potenciais da tecnologia podem ser qualificados e quantificados com base nos métodos utilizados tradicionalmente e preconizados pela legislação vigente.

É, portanto, um desafio propor estratégias eficazes de gestão de risco de acordo com os requisitos regulamentares legalmente impostos para garantir sua segurança, eficácia e qualidade

Nesse sentido, espera-se que este trabalho possa levar a recomendações para o desenvolvimento regulatório e, que o modelo de *Framework* aqui apresentado, demonstre um enfoque, a um só tempo, vigilante e proativo, com flexibilidade suficiente para adaptar-se às mudanças com agilidade, dentro de uma metodologia tecnologicamente neutra, que assegure que a

mesma atividade fique sujeita à mesma regulamentação, independentemente do produto e de sua constituição nanotecnológica .

## **X. Capítulo 9 – Conclusões e Considerações Finais**

Esta tese é o resultado do encontro de inúmeras obras, da reunião do entendimento do autor e de diferentes pesquisadores, da produção do conhecimento do passado e do estado atual da arte que repousa sobre o objeto da nanotecnologia, mais especificamente relacionada a trajetória da farmacovigilância de medicamentos de base nanotecnológica na inexistência de um marco regulatório.

Apresenta-se, portanto, o elenco das principais ideias formuladas no trajeto da pesquisa, a partir dos aspectos descritivos e das posições inseridas em cada um dos capítulos definidos no recorte metodológico adotado no presente texto.

Não há dúvida de que as nanotecnologias representam um novo capítulo na história mundial, pois vem possibilitando inúmeros progressos em diversas áreas do conhecimento, especialmente atendendo necessidades pontuais, ajudando a melhorar a qualidade de vida dos pacientes com incrementos nos cuidados à saúde, desde o diagnóstico até as intervenções terapêuticas e, fornecendo uma plataforma para avanços na medicina e nas ciências farmacêuticas. Há um esforço constante para criar e desenvolver novos nanomateriais de uma forma mais direcionada, precisa, potente e duradoura, com o objetivo final de tornar as práticas médicas mais personalizadas e seguras (57,58).

A indústria farmacêutica não tem medido esforços para vencer os desafios impostos pela utilização de produtos farmacêuticos com baixa solubilidade em água, que apresenta reflexos negativos sobre a sua biodisponibilidade. Entre outras soluções, essa limitação vem sendo superada por meio da utilização de nanocarreadores, abrindo a porta para o desenvolvimento de muitos novos tratamentos mais eficazes e com menos EA.

A nanomedicina é uma área diversa e complexa e, a medida que vão sendo incorporados novos materiais e/ou produtos em nanoescala, vão surgindo novos desafios para se obter uma definição clara, bem como uma regulamentação eficaz. Embora um número significativo de produtos nanofarmacêuticos tenham surgido e sido aprovados para uso humano, a falta de diretrizes regulatórias específicas para a caracterização desses produtos, encontra um contexto caracterizado pela incerteza, o que tem atrasado o desenvolvimento de todo o seu potencial clínico. Estas preocupações e inquietudes vem desafiando as autoridades mundiais no desenvolvimento de normas jurídicas de regulamentação específicas capazes de gerenciar e estabelecer mecanismos de controle da cadeia produtiva além de subsidiar o sistema de monitoramento de risco e do uso seguro desses produtos nanotecnológicos [7,8,14].

Por meio das pesquisas e análises realizadas na produção deste estudo, foi conduzido o levantamento e o registro da evolução do arcabouço legal adotado pelas principais agências regulatórias mundiais e, em relação ao órgão nacional. Obviamente, não se teve a intenção de realizar

uma mera comparação entre estas, mas sim um momento oportuno para apresentar os registros das experiências de cada uma das agências e como o mercado dos nanomedicamentos encontra-se regulado na atualidade.

Diante da inerente complexidade que a introdução de novas tecnologias traz consigo, o grande desafio, que ainda persiste, é pensar em marcos regulatórios eficazes e que, ao mesmo tempo sejam sensíveis ao contínuo avanço tecnológico sustentado pela nanotecnologia. Os componentes básicos da avaliação de risco de produtos químico-farmacêuticos são avaliações de perigo e exposição, estimativa de dose-resposta, caracterização de risco e contabilização da incerteza na avaliação geral. Embora este paradigma tradicional de avaliação de risco também seja válido para nanomateriais, muitas das ferramentas, protocolos de teste e diretrizes para determinação e avaliação de propriedades físico-químicas, exposições e efeitos usados para produtos convencionais, precisam de modificações quando aplicados à avaliação (regulatória) dos nanomateriais (323).

Outro obstáculo subjacente à regulação dos nanomedicamentos é que o uso clínico dessas terapêuticas complexas é fortemente dependente de suas propriedades físico-químicas. Essas propriedades podem ser facilmente alteradas por pequenas mudanças nas matérias-primas e também por pequenas modificações nos processos de fabricação, que podem afetar significativamente o perfil biológico e de segurança dos nanomedicamentos. Portanto, há uma necessidade crucial para que as organizações regulatórias implementem uma lista abrangente de testes que cubram os aspectos de caracterização, eficácia, biodistribuição e toxicidade dos nanomedicamentos. Uma questão regulatória fundamental para a tradução da nanomedicina é se o produto atende aos padrões de uma definição científica e aceitável do que pode ser considerado um nanomedicamento.

Nos últimos anos, as agências reguladoras em todo o mundo emitiram uma quantidade significativa de legislações e orientações reforçando a obrigação de realizar atividades de farmacovigilância para garantir a disponibilidade e o uso seguro e eficaz de medicamentos, além de estabelecer os compromissos regulamentares que as principais partes interessadas são obrigados a cumprir. Entretanto, à medida que os países aprimoram ainda mais seus sistemas de farmacovigilância, tornando-os robustos, ainda não são observadas iniciativas específicas propondo recomendações e/ou ações que se traduzam em soluções para o monitoramento de nanomedicamentos.

A principal barreira encontrada para a efetiva implementação de um sistema de farmacovigilância eficaz inclui a falta de consenso e/ou harmonização internacional acerca de uma definição regulatória do termo nanotecnologia e, especialmente em relação aos nanomedicamentos, fato este que se apresenta como um desafio adicional, na já difícil arte de rastrear e monitorar medicamentos e, os registros de possíveis EA, criando, assim, um entrave para a farmacovigilância global.

É absolutamente cristalino que problemas complexos relacionados a novas tecnologias não apresentam soluções simples. As agências reguladoras americana e europeia (FDA e EMEA) vem adotando medidas proativas para identificar alguns possíveis desafios científicos e regulatórios, mesmo que ainda tenham editado apenas documentos orientativos. Neste contexto, esforços contínuos para melhorar as atuais estruturas de avaliação de risco dos nanomateriais precisam ser continuados, além de ampliar esforços interinstitucionais internacionalmente com o intuito de desenvolver/padronizar protocolos e guias de orientação, incluindo ensaios funcionais específicos, bem como controles adequados e materiais de referência para os nanomateriais e seus produtos.

O foco deve ser em estudos sistemáticos que facilitem a compreensão do comportamento dos nanomateriais, principalmente relacionados aos efeitos de longo prazo. Essas informações serão úteis para substanciar decisões em estruturas de avaliação de risco e facilitar o agrupamento e abordagens comparativas. Finalmente, deve-se obter abordagens de avaliação de risco eficientes para nanomateriais, incluindo a cooperação entre as partes para chegar a abordagens harmonizadas para adquirir um conjunto confiável de dados sobre os produtos nanotecnológicos.

Em que pese a importância e o reconhecimento do alinhamento regulatório preconizado pelos diferentes entes regulatórios internacionais e os princípios difundidos pela OECD, o Brasil carece de um marco regulatório que leve em conta as suas especificidades e o panorama de desenvolvimento nacional.

O processo regulatório em seu sistema jurídico-político, precisa ser conduzido de forma transparente, por meio de regramentos que representem estabilidade à luz dos influxos doutrinários do ordenamento jurídico. Para além disso, os riscos resultantes da nanotecnologia devem ser geridos, em todos os espaços decisórios, com base no princípio de precaução, sendo necessário desenvolver instrumentos jurídicos, técnicas e métodos para realizar essa tarefa com maior eficácia nas instâncias decisórias.

Dado o caráter provisório e ainda incerto que ainda persistem em algumas etapas do processo de desenvolvimento de medicamentos que fazem uso da nanotecnologia, deve-se insistir nas implicações metodológicas de consenso nacionais e internacionais para o desenvolvimento de uma política técnico-científica orientada para a inovação responsável, mas também alicerçada nos aspectos éticos, legais e sociais, tendo como objetivo maior uma evolução sustentável.

Para preencher esta lacuna é imprescindível ao prospecto da nanotecnologia, a colaboração efetiva entre acadêmicos, cientistas, indústria, agências regulatórias e, equipes de saúde para desenvolver abordagens abrangentes para garantir reprodutibilidade e controle preciso para uma eficácia e segurança de um nanomedicamento, para minimizar quaisquer riscos potenciais para saúde humana e meio ambiente, ou seja, uma avaliação ampla e completa do ciclo de vida para determinar com mais precisão a sustentabilidade e segurança de seu uso a longo prazo.

## XI. Referências bibliográficas

1. Chan VSW. Nanomedicine: An unresolved regulatory issue. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2006;46(3):218–24.
2. Alphandéry E. A discussion on existing nanomedicine regulation: Progress and pitfalls. *Appl Mater Today* [Internet]. 2019;17:193–205. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.apmt.2019.07.005>
3. Murthy SK. Nanoparticles in modern medicine : State of the art and future challenges. 2007;2(2):129–41.
4. Nolasco LG. Regulamentação Jurídica da nanotecnologia. 2016;417.
5. nano.gov. Benefits and Applications [Internet]. 2021. Available from: <https://www.nano.gov/you/nanotechnology-benefits>
6. Aitken M, Kleinrock M, Nass D. 2018 and Beyond: Outlook and Turning Points. *IQVIA Inst Hum Data Sci* [Internet]. 2018;(March 2018). Available from: [https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/institute-reports/2018-and-beyond-outlook-and-turning-points.pdf?\\_=1521110653039](https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/institute-reports/2018-and-beyond-outlook-and-turning-points.pdf?_=1521110653039)
7. Interfarma A da IF de P-. Guia 2020 Interfarma. 2020.
8. Akkari ACS, Munhoz IP, Tomioka J, Dos Santos NMBF, Dos Santos RF. Inovação tecnológica na indústria farmacêutica: Diferenças entre a Europa, os EUA e os países farmaemergentes. *Gest e Prod.* 2016;23(2):365–80.
9. Villaverde G, Baeza A. Targeting strategies for improving the efficacy of nanomedicine in oncology. *Beilstein J Nanotechnol.* 2019;10(1):168–81.
10. Dimer FA, Friedrich RB, Beck RCR, Pohlmann AR. *Quim. Nova.* 2015;36(10):1520–6.
11. Da Silva Sant’Anna L. Patenteamento em nanotecnologia no Brasil: desenvolvimento, potencialidades e reflexões para o meio ambiente e a saúde pública. 2013.
12. Camila Ferreira Nunes. Relação das Empresas de Nanotecnologia em Santa Catarina com Propriedade Intelectual. 2018.
13. Wibroe PP, Ahmadvand D, Oghabian MA, Yaghmur A, Moghimi SM. An integrated assessment of morphology, size, and complement activation of the PEGylated liposomal doxorubicin products Doxil®, Caelyx®, DOXOrubicin, and SinaDoxosome. *J Control Release* [Internet]. 2016;221:1–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jconrel.2015.11.021>
14. Pandey R, Khuller GK. Nanotechnology based drug delivery system(s) for the management of tuberculosis. *Indian J Exp Biol.* 2006;44(5):357–66.
15. Mihranyan A, Ferraz N, Strømme M. Current status and future prospects of nanotechnology in cosmetics. *Prog Mater Sci* [Internet]. 2012;57(5):875–910. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.pmatsci.2011.10.001>

16. Daudt RM, Emanuelli J, Külkamp-guerreiro IC, Pohlmann AR, Guterres SS. A nanotecnologia como estratégia para o desenvolvimento de cosméticos. 2013;4–7.
17. Puri A, Loomis K, Smith B, Lee JH, Yavlovich A, Heldman E, et al. Lipid-based nanoparticles as pharmaceutical drug carriers: From concepts to clinic. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst.* 2009;26(6):523–80.
18. Sadrieh, Espandiari NP. Nanotechnology and the FDA: what are the scientific and regulatory considerations for products containing nanomaterials? *Nanotechnology Law Bus.* 2006;3.
19. AZoNano. Nanomedicine - How Nanotechnology Market for Human and Animal Can be Used in the Healthcare/Drug Markets for Humans and Animals. 2005;1–5. Available from: <https://www.azonano.com/article.aspx?ArticleID=1326>
20. Sinha PM, Valco G, Sharma S, Liu X. Nanoengineered device for drug delivery application. 2004;585.
21. Oberdörster G, Oberdörster E, Oberdörster J. Review Nanotoxicology : An Emerging Discipline Evolving from Studies of Ultrafine Particles. 2005;113(7):823–39.
22. Bondarenko O, Mortimer M, Kahru A, Feliu N, Javed I, Kakinen A, et al. Nanotoxicology and nanomedicine: The Yin and Yang of nano-bio interactions for the new decade. *Nano Today.* 2021 Aug 1;39:101184.
23. Agarwal V, Bajpai M, Sharma A. Patented and Approval Scenario of Nanopharmaceuticals with Relevancy to Biomedical Application, Manufacturing Procedure and Safety Aspects. 2018;40–52.
24. Batista A de JS, Pepe VLE. Os desafios da nanotecnologia para a vigilância sanitária de medicamentos. *Cienc e Saude Coletiva.* 2014;19(7):2105–14.
25. Onoue S, Yamada S, Chan HK. Nanodrugs: Pharmacokinetics and safety. *Int J Nanomedicine.* 2014;9(1):1025–37.
26. Bárbara J.P. Borges, Lara S. Carminati, Patricia M.B. Fernandes AARF. Regulatory framework of nanopharmaceuticals in developing countries: An analysis of the current rules in Brazil. 2018. 605–639 p.
27. Anvisa. Resolução - RDC nº 217, de 20 de fevereiro de 2018. Altera a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 39, de 14 de agosto de 2013. 2018;
28. Brasil. Lei nº 13.411, de 28 de dezembro de 2016. Altera a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros prod. 2016;8–10.
29. Abreu JC. Prospecção tecnológica aplicada na otimização da concessão de patentes no brasil: estudo de caso em patentes de medicamentos imunossupressores. 2017.

30. European Medicines Agency (EMA). ICH guideline Q8 ( R2 ) on pharmaceutical development. 2017;8(June).
31. Vieira, Rediguiéri, Rediguiéri, Fernando Pires, Camila Fracalossi CF. A regulação de medicamentos no Brasil. 1st ed. Porto Alegre: Artmed; 2013. 672 p.
32. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - RDC nº 60, de 10 de outubro de 2014. Dispõe sobre os critérios para a concessão renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências. 2014.
33. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC Nº 9, de 20 de fevereiro de 2015. 2015;2015.
34. Jalali RK. Chapter 26. Pharmacovigilance and Drug Safety [Internet]. Pharmaceutical Medicine and Translational Clinical Research. Elsevier Inc.; 2018. 401–406 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-802103-3.00027-4>
35. Mota DM, Marcolongo R. Atuação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária no enquadramento de produtos fronteira : uma pesquisa documental Brazilian Health Regulatory Agency work in framing borderline products : a documentary research. 2020;1–11.
36. Pontes JF. Produtos fronteira: Dispositivos Médicos e outros produtos. Importância da demarcação da fronteira/garantia da utilização segura dos produtos. 2014;1–62. Available from: [http://recil.grupolusofona.pt/bitstream/handle/10437/5279/PRODUTOS FRONTTEIRA.pdf?sequence=1](http://recil.grupolusofona.pt/bitstream/handle/10437/5279/PRODUTOS_FRONTTEIRA.pdf?sequence=1)
37. Ferreira AP, Sant’Anna LS. A Nanotecnologia e a Questão da Sua Regulação no Brasil: Impactos à Saúde e ao Ambiente. Rev UNIANDRADE. 2015;16(3):119–28.
38. Brand W, Noorlander CW, Giannakou C, Park MVDZ, Bosselaers IEM. Nanomedicinal products : a survey on specific toxicity and side effects. 2017;6107–29.
39. Noorlander CW, Kooi MW, Oomen AG, Park MVDZ, Vandebriel RJ, Geertsma RE. Horizon scan of nanomedicinal products. Nanomedicine. 2015;10(10):1599–608.
40. de Souza Minayo MC, Deslandes SF, Gomes R. Pesquisa social: teoria, método e criatividade. Editora Vozes Limitada; 2016.
41. Gil AC. Como elaborar projetos de pesquisa. Vol. 4. Atlas São Paulo; 2002.
42. Hartz ZM de A. Avaliação em saúde: dos modelos conceituais à prática na análise da implantação de programas. 1997;
43. Godoy AS. Pesquisa qualitativa: tipos fundamentais. Rev Adm Empres. 1995;35(3):20–9.
44. Belloni I, Magalhães H de, Sousa LC de. Metodologia de avaliação em políticas públicas: uma experiência em educação profissional. In: Metodologia de avaliação em políticas públicas: uma experiência em educação profissional. 2000. p. 96.

45. Triviños ANS. A pesquisa qualitativa em educação. São Paulo Atlas. 1987;
46. Hafner A, Lovrić J. Nanotherapeutics in the EU : an overview on current state and future directions. 2014;1005–23.
47. Duncan R, Gaspar R. Nanomedicine(s) under the microscope. *Mol Pharm*. 2011;8(6):2101–41.
48. Schütz CA, Juillerat-Jeanneret L, Mueller H, Lynch I, Riediker M. Therapeutic nanoparticles in clinics and under clinical evaluation. *Nanomedicine*. 2013;8(3):449–67.
49. Linardi M. O IPEN e a nanotecnologia. Editora S-S, editor. 2020.
50. Hupffer HM, Lazzaretti LL. Nanotecnologia e sua regulamentação no Brasil. *Rev Gestão e Desenvol*. 2019;16(3):153.
51. Meyer M, Persson O. Nanotechnology-interdisciplinarity, patterns of collaboration and differences in application. 1998;42(2):195–6.
52. Allarakhia M, Walsh S. Analyzing and organizing nanotechnology development: Application of the institutional analysis development framework to nanotechnology consortia. *Technovation* [Internet]. 2012;32(3–4):216–26. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.technovation.2011.11.001>
53. Satalkar P, Elger BS, Shaw DM. Defining Nano, Nanotechnology and Nanomedicine. *Science and Engineering Ethics*; 2016.
54. Bayda S, Adeel M, Tuccinardi T, Cordani M, Rizzolio F. The history of nanoscience and nanotechnology: From chemical-physical applications to nanomedicine. *Molecules*. 2020;25(1):1–15.
55. Bragazzi NL. Nanomedicine: Insights from a bibliometrics-based analysis of emerging publishing and research trends. *Med*. 2019 Dec 1;55(12).
56. Rauscher H, Roebben G, Amenta V, Sanfeliu AB, Calzolari L, Emons H, et al. European Commission, Joint Research Centre: Towards a review of the EC Recommendation for a definition of the term " nanomaterial " Part 1 : Compilation of information concerning the experience with the definition, JRC Scientific and Policy Report EUR 265. Luxembourg: Publications Office of the European Union. 2014.
57. Food and Drug Administration F. Drug Products, Including Biological Products, that Contain Nanomaterials - Guidance for Industry. *Fda* [Internet]. 2017;(December). Available from: <https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>
58. Engelmann W. As normas ISO e as nanotecnologia. 228 p.
59. Quiros-Pesudo L, Balahur-Dobrescu A, Gottardo S, Rasmussen K, Wagner G, Joanny G, et al. Mapping nanomedicine terminology in the regulatory landscape. Vol. EUR 29291, JRC

Technical report. 2018.

60. European C. Scientific Basis for the Definition of the Term “ Nanomaterial .” *Sci Comm Emerg New Identified Heal Risks*. 2010;(July):1–43.
61. Jeevanandam J, Barhoum A, Chan YS, Dufresne A, Danquah MK. Review on nanoparticles and nanostructured materials: History, sources, toxicity and regulations. *Beilstein J Nanotechnol*. 2018;9(1):1050–74.
62. Alexandra Conceição Apolinário, Giovanna Cassone Salata, Arthur F. R. Bianco CF e LBL. Abrindo a caixa de pandora dos nanomeicamentos : há realmente muito mais espaço lá embaixo. 2020;43(2):212–25.
63. Pereira IO, Binsfeld PC. Nanomedicamentos: o cenário de regulamentação no Brasil [Internet]. Goiânia Univ Católica Goiás. 2016;
64. Battistella C, Klok HA. Controlling and Monitoring Intracellular Delivery of Anticancer Polymer Nanomedicines. *Macromol Biosci*. 2017;17(10):1–26.
65. Hatami A, Heydarinasab A, Akbarzadehkhayavi A, Pajoum Shariati F. An Introduction to Nanotechnology and Drug Delivery. *Chem Methodol*. 2021;5(2):153–65.
66. Mofazzal Jahromi MA, Sahandi Zangabad P, Moosavi Basri SM, Sahandi Zangabad K, Ghamarypour A, Aref AR, et al. Nanomedicine and advanced technologies for burns: Preventing infection and facilitating wound healing. *Adv Drug Deliv Rev* [Internet]. 2018;123:33–64. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2017.08.001>
67. Haleem A, Javaid M. Medical 4.0 and its role in healthcare during covid-19 pandemic: A review. *J Ind Integr Manag*. 2020;5(4):531–45.
68. Javaid M, Haleem A, Singh RP, Ul Haq MI, Raina A, Suman R. Industry 5.0: Potential applications in covid-19. *J Ind Integr Manag*. 2020;5(4):507–30.
69. Chakravarty M, Vora A. Nanotechnology-based antiviral therapeutics. *Drug Deliv Transl Res*. 2021;11(3):748–87.
70. Bilia AR, Piazzini V, Risaliti L, Vanti G, Casamonti M, Wang M, et al. Nanocarriers: A Successful Tool to Increase Solubility, Stability and Optimise Bioefficacy of Natural Constituents. *Curr Med Chem*. 2019;26(24).
71. Rasmi Y, Saloua KS, Nemati M, Choi JR. Recent Progress in Nanotechnology for COVID-19 Prevention, Diagnostics and Treatment. *Nanomaterials*. 2021;11(7):1788.
72. Itani R, Tobaiqy M, Al Faraj A. Optimizing use of theranostic nanoparticles as a life-saving strategy for treating COVID-19 patients. *Theranostics*. 2020;10(13):5932.
73. Hort MA, Barbara da Silva A, Ramires Júnior OV, Falkembach MC, Gabriela de Moraes Soares A, Fernandes CLF, et al. In vivo toxicity evaluation of nanoemulsions for drug delivery. *Drug Chem Toxicol* [Internet]. 2019;0(0):1–10. Available from:

<https://doi.org/10.1080/01480545.2019.1659806>

74. Lu W, Yao J, Zhu X, Qi Y. Nanomedicines: Redefining traditional medicine. *Biomed Pharmacother.* 2021;134(November 2020).
75. Cancino J, Marangoni VS, Zucolotto V. Nanotecnologia em medicina: Aspectos fundamentais e principais preocupações. *Quim Nova.* 2014;37(3):521–6.
76. Skupin-Mrugalska P, Zalewski T, Elvang PA, Nowaczyk G, Czajkowski M, Piotrowska-Kempisty H. Insight into theranostic nanovesicles prepared by thin lipid hydration and microfluidic method. *Colloids Surfaces B Biointerfaces* [Internet]. 2021;205(May):111871. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2021.111871>
77. Indoria S, Singh V, Hsieh MF. Recent advances in theranostic polymeric nanoparticles for cancer treatment: A review. *Int J Pharm* [Internet]. 2020;582(November 2019):119314. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119314>
78. Zhang C, Yan L, Wang X, Zhu S, Chen C, Gu Z, et al. Progress, challenges, and future of nanomedicine. *Nano Today* [Internet]. 2020;35:101008. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.nantod.2020.101008>
79. Barata-Silva I C, Santos LMG, Neto AV, Magalhaes CD, Jacob S do C, Moreira JC. Nanomedicamentos : regulamentação e controle de qualidade. 2021;9(2):138–51.
80. Jain AK, Thareja S. In vitro and in vivo characterization of pharmaceutical nanocarriers used for drug delivery. *Artif Cells, Nanomedicine Biotechnol* [Internet]. 2019;47(1):524–39. Available from: <https://doi.org/10.1080/21691401.2018.1561457>
81. Doktorovova S, Souto EB, Silva AM. Nanotoxicology applied to solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers - A systematic review of in vitro data. *Eur J Pharm Biopharm* [Internet]. 2014;87(1):1–18. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpb.2014.02.005>
82. Jadhav SP, Chawra H, Jadhav KR, Sonawane DD. Nanotechnology in Pharmaceutical Science: A Concise Review. *SGVU J Pharm Res Educ.* 2020;5(2):520–32.
83. Su S, Kang PM. Systemic Review of Biodegradable Nanomaterials in Nanomedicine. 2020;
84. Ventola CL. Progress in nanomedicine: Approved and investigational nanodrugs. *P T.* 2017;42(12):742–55.
85. Cabral H, Miyata K, Osada K, Kataoka K. Block Copolymer Micelles in Nanomedicine Applications. *Chem Rev.* 2018;118(14):6844–92.
86. Movassaghian S, Merkel OM, Torchilin VP. Applications of polymer micelles for imaging and drug delivery. *Wiley Interdiscip Rev Nanomedicine Nanobiotechnology.* 2015;7(5):691–707.
87. Ghezzi M, Pescina S, Padula C, Santi P, Del Favero E, Cantù L, et al. Polymeric micelles in drug delivery: An insight of the techniques for their characterization and assessment in biorelevant conditions. *J Control Release* [Internet]. 2021;332(January):312–36. Available

from: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2021.02.031>

88. Yadav HKS, Almokdad AA, shaluf SIM, Debe MS. Polymer-Based Nanomaterials for Drug-Delivery Carriers. *Nanocarriers Drug Deliv.* 2019 Jan 1;531–56.
89. Rao MR, Sonawane A, Sapate S, Abhang K. Exploring Recent Advances in Nanotherapeutics. *J Drug Deliv Ther.* 2020;10(5-s):273–80.
90. Deng S, Gigliobianco MR, Censi R, Di Martino P. Polymeric Nanocapsules as Nanotechnological Alternative for Drug Delivery System: Current Status, Challenges and Opportunities. *Nanomaterials* [Internet]. 2020;10(5). Available from: <https://www.mdpi.com/2079-4991/10/5/847>
91. Arpicco S, Battaglia L, Brusa P, Cavalli R, Chirio D, Dosio F, et al. Recent studies on the delivery of hydrophilic drugs in nanoparticulate systems. *J Drug Deliv Sci Technol* [Internet]. 2016;32:298–312. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jddst.2015.09.004>
92. Wu LP, Ficker M, Christensen JB, Trohopoulos PN, Moghimi SM. Dendrimers in Medicine: Therapeutic Concepts and Pharmaceutical Challenges. *Bioconjug Chem.* 2015;26(7):1198–211.
93. Yoon HY, Selvan ST, Yang Y, Kim MJ, Yi DK, Kwon IC, et al. Engineering nanoparticle strategies for effective cancer immunotherapy. *Biomaterials.* 2018;178:597–607.
94. Chaudhari VS, Murty US, Banerjee S. Lipidic nanomaterials to deliver natural compounds against cancer: a review. *Environ Chem Lett* [Internet]. 2020;18(6):1803–12. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10311-020-01042-5>
95. Kad A, Pundir A, Arya SK, Bhardwaj N, Khatri M. An Elucidative Review to Analytically Sieve the Viability of Nanomedicine Market. *J Pharm Innov.* 2020;
96. Caracciolo G. Clinically approved liposomal nanomedicines: lessons learned from the biomolecular corona. *Nanoscale.* 2018;10(9):4167–72.
97. Saraf S, Jain A, Tiwari A, Verma A, Panda PK, Jain SK. Advances in liposomal drug delivery to cancer: An overview. *J Drug Deliv Sci Technol.* 2020;56:101549.
98. Rojas-Aguirre Y, Aguado-Castrejón K, González-Méndez I. Nanomedicine and drug delivery systems: the (r) evolution of cancer therapy? *Educ química.* 2016;27(4):286–91.
99. Duan H, Liu Y, Gao Z, Huang W. Recent advances in drug delivery systems for targeting cancer stem cells. *Acta Pharm Sin B* [Internet]. 2021;11(1):55–70. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2020.09.016>
100. Crommelin DJA, Hoogevest P Van, Storm G. The role of liposomes in clinical nanomedicine development. What now? Now what? *J Control Release* [Internet]. 2020; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2019.12.023>
101. Torchilin VP. Recent advances with liposomes as pharmaceutical carriers. *Nat Rev Drug*

- Discov. 2005;4(2):145–60.
102. Scioli Montoto S, Muraca G, Ruiz ME. Solid Lipid Nanoparticles for Drug Delivery: Pharmacological and Biopharmaceutical Aspects. *Front Mol Biosci.* 2020;7(October):1–24.
  103. Bruxel F, Laux M, Wild LB, Fraga M, Koester LS, Teixeira HF. Nanoemulsões como sistemas de liberação parenteral de fármacos. *Quim Nova.* 2012;35(9):1827–40.
  104. Naseema A, Kovooru L, Behera AK, Kumar KPP, Srivastava P. A critical review of synthesis procedures, applications and future potential of nanoemulsions. *Adv Colloid Interface Sci.* 2020;102318.
  105. Tayeb HH, Sainsbury F. Nanoemulsions in drug delivery: formulation to medical application. *Nanomedicine.* 2018;13(19):2507–25.
  106. Ashaolu TJ. Nanoemulsions for health, food, and cosmetics: a review. *Environ Chem Lett.* 2021;1–15.
  107. Santos HA, Bimbo LM, Peltonen L, Hirvonen J. Inorganic Nanoparticles in Targeted Drug Delivery and Imaging. 2015. 571–613 p.
  108. Lee SH, Jun BH. Silver nanoparticles: Synthesis and application for nanomedicine. *Int J Mol Sci.* 2019;20(4).
  109. Maria de Fátima Torres Faria Viegas. Avaliação da qualidade de revisões sistemáticas sobre toxicidade de nanopartículas de prata. 2018.
  110. Murphy M, Ting K, Zhang X, Soo C, Zheng Z. Current development of silver nanoparticle preparation, investigation, and application in the field of medicine. *J Nanomater.* 2015;2015.
  111. Singh P, Pandit S, Mokkalapati VRSS, Garg A, Ravikumar V, Mijakovic I. Gold nanoparticles in diagnostics and therapeutics for human cancer. Vol. 19, *International Journal of Molecular Sciences.* 2018.
  112. Oliveira V, Pereira MM, de Mello Brandão H, Brandão MAF, Gattaz WF, Raposo NRB. Nanotubos de carbono aplicados às neurociências: Perspectivas e desafios. *Rev Psiquiatr Clin.* 2011;38(5):201–6.
  113. Alberto C, Sousa S De. *Nanomedicina: Aplicação de anticorpos monoclonais em nanossistemas na terapêutica de cancro colorretal.* 2020.
  114. Alice L, Ruppenthal J, Beck R. A inovação em nanotecnologia farmacêutica no bloco econômico do BRIC. *Rev Ciência e Tecnol.* 2011;14(24/25):77–85.
  115. Baia PM. Percepção de risco no processo de regulação da nanotecnologia no Congresso Nacional. Universidade Estadual de Campinas; 2020.
  116. Cirera X, Maloney WF. *The Innovation Paradox.* 2017. 283 p.
  117. Agrahari V, Hiremath P. Challenges associated and approaches for successful translation of nanomedicines into commercial products. *Nanomedicine.* 2017;12(8):819–23.

118. Fornaguera C, García-Celma MJ. Personalized nanomedicine: A revolution at the nanoscale. *J Pers Med*. 2017;7(4):14–21.
119. Marques MRC, Choo Q, Ashtikar M, Rocha TC, Bremer-Hoffmann S, Wacker MG. Nanomedicines - Tiny particles and big challenges. *Adv Drug Deliv Rev* [Internet]. 2019;151–152(June 2017):23–43. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2019.06.003>
120. Mei L, Zhang Z, Zhao L, Huang L, Yang XL, Tang J, et al. Pharmaceutical nanotechnology for oral delivery of anticancer drugs. *Adv Drug Deliv Rev* [Internet]. 2013;65(6):880–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2012.11.005>
121. Salamanca-Buentello F, Daar AS. Nanotechnology, equity and global health [Internet]. *Nature Nanotechnology*. Available from: <https://gcgh.grandchallenges>.
122. Brasil. Constituição da República Federativa do Brasil. Deputados C dos, editor. Brasília; 1988.
123. Brasil. Lei no 8.080, de 19 de setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. 1990.
124. Brasil. Lei n ° 6.360 de 23 de setembro de 1976. Dispõe sobre a Vigilância Sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos, e dá outras providências. 1976.
125. Brasil. Lei no 9.782, de 26 de janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. 1999.
126. Gava CM, Bermudez JAZ, Pepe VLE, Reis ALA dos. Novos medicamentos registrados no Brasil: podem ser considerados como avanço terapêutico? *Cien Saude Colet*. 2010;15(suppl 3):3403–12.
127. Brasil. Política nacional de medicamentos. Série C. Projetos, Programas e Relatórios, n.25. Ministério da Saúde Secr Políticas Saúde Dep Formulação Políticas Saúde. 2001;1–40.
128. Maia C, Guilhem D. A regulação sanitária brasileira como parte da política de saúde: lacunas e desafios. *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Heal*. 2016;39(5):226–31.
129. Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 338, de 06 de maio de 2004. 2004;5–6.
130. Figueiredo AVA, Recine E, Monteiro R. Food risk regulation: The tensions of the Brazilian health surveillance system. *Cienc e Saude Coletiva*. 2017;22(7):2353–66.
131. Slikker W, Ann Miller M, Lou Valdez M, Hamburg MA. Advancing global health through regulatory science research: Summary of the Global Summit on Regulatory Science Research and Innovation. *Regul Toxicol Pharmacol* [Internet]. 2012;62(3):471–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yrtph.2012.02.001>

132. Henrique Rozenfeld, Fernando Antônio Forcellini, Daniel Capaldo Amaral, José Carlos de Toledo, Sergio Luis da Silva, Dário Henrique Alliprandini RKS. Gestão de desenvolvimento de produtos: uma referência para a melhoria do processo. Saraiva, editor. 2012. 576 p.
133. Pandit NK. Introdução às ciências farmacêuticas. Artmed, editor. Porto Alegre; 2008. 424 p.
134. European Medicines Agency (EMA). Guideline Good Clinical Practice E6(R2). Comm Hum Med Prod. 2018;6(December 2016):1–68.
135. ICH C. E 1 Population Exposure: The Extent of Population Exposure to Assess Clinical Safety. 2006;(November 1994):1–4. Available from: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000366.jsp&mid=WC0b01ac0580032ec4%0Apapers2://publication/uuid/9D60F546-681E-4889-80BB-5A093380E1D6](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000366.jsp&mid=WC0b01ac0580032ec4%0Apapers2://publication/uuid/9D60F546-681E-4889-80BB-5A093380E1D6)
136. Organização Pan-Americana da Saúde. Boas Práticas Clínicas : Documento das Américas. IV Conferência Pan-Americana para Harmon da Regulam Farm [Internet]. 2005;88. Available from: [http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/pesquisa/boaspraticas\\_americas.pdf](http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/pesquisa/boaspraticas_americas.pdf)
137. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - RDC nº 9, de 20 de fevereiro de 2015. Dispõe sobre o Regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil. 2015;1–25. Available from: [http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/3503972/RDC\\_09\\_2015\\_COMP.pdf/e26e9a44-9cf4-4b30-95bc-feb39e1bacc6](http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/3503972/RDC_09_2015_COMP.pdf/e26e9a44-9cf4-4b30-95bc-feb39e1bacc6)
138. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução Normativa nº 20, de 2 de outubro de 2017. Dispõe sobre procedimentos de inspeção em Boas Práticas Clínicas para ensaios clínicos com medicamentos. 2017;5:6–7.
139. Anvisa. Resolução nº 4, de 10 de fevereiro de 2009. Dispõe sobre as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano. 2009;6–10.
140. Wirtz VJ, Hogerzeil H V., Gray AL, Bigdeli M, de Joncheere CP, Ewen MA, et al. Essential medicines for universal health coverage. Vol. 389, The Lancet. Lancet Publishing Group; 2017. p. 403–76.
141. World Health Organization. Effective drug regulation - A multicountry study. WHO Libr Cat Data [Internet]. 2002;1–202. Available from: <http://archives.who.int/tbs/qual/s2300e.pdf>
142. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - RDC nº 200, de 26 de dezembro de 2017. Regulamento Técnico que estabelece os requisitos mínimos para a concessão e renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e. 2017;
143. Kornis GE, Braga MH, Zaire CE. Os marcos legais das políticas de medicamentos no Brasil contemporâneo (1990-2006). Rev atenção primária à Saúde. 2008;1990–2006.

144. Wacker MG, Proykova A, Santos GML. Dealing with nanosafety around the globe - Regulation vs. innovation. *Int J Pharm* [Internet]. 2016;509(1–2):95–106. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.05.015>
145. The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) [Internet]. 2021 [cited 2021 Jun 21]. Available from: <https://www.ich.org/page/members-observers>
146. Pianetti GA, da Costa I. Registro e autorização: atendimento aos requisitos mínimos de qualidade, eficácia e segurança. *Organ Pan-Americana da Saúde/Organização Mund da Saúde*. 2016;1(6):1–8.
147. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Anvisa é novo membro do ICH [Internet]. 2018 [cited 2021 Jun 21]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2018/anvisa-e-novo-membro-do-ich>
148. OMS - Organização Mundial de Saúde. Boas práticas de farmacovigilância para as Américas. Vol. Documento, Organização Pan-Americana da Saúde. 2011. 75 p.
149. Ministério da Saúde. Documento de referência para o Programa Nacional de Segurança do Paciente [Internet]. Ministério da Saúde. 2014. 42 p. Available from: <http://editora.saude.gov.br>
150. Capucho HC, Mastroianni PC, Cuffini S. Farmacovigilância no Brasil: A relação entre polimorfismo de fármacos, efetividade e segurança dos medicamentos. *Rev Ciencias Farm Basica e Apl*. 2008;29(3):277–83.
151. Bremer-Hoffmann S, Halamoda-Kenzaoui B, Borgos SE. Identification of regulatory needs for nanomedicines. *J Interdiscip Nanomedicine*. 2018;3(1):4–15.
152. Abraham J, Reed T. Progress, innovation and regulatory science in drug development: The politics of international standard-setting. *Soc Stud Sci*. 2002;32(3):337–69.
153. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - RDC nº 317 em 22 de outubro de 2019. Dispõe sobre os prazos de validade e a documentação necessária para a manutenção da regularização de medicamentos, e dá outras providências. 2019;
154. Oliveira HMR. Análise do cenário regulatório da renovação de registro de medicamentos genéricos e similares na Agência Nacional de Vigilância Sanitária: subsídio à regulação sanitária do pós-registro de medicamentos. *Vigilância Sanitária em Debate*. 2020;8(1):4.
155. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 16, de 2 de março de 2007. Aprova Regulamento Técnico para Medicamentos Genéricos. 2007;1–11. Available from: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2007/rdc0016\\_02\\_03\\_2007.html](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2007/rdc0016_02_03_2007.html)
156. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 133 de 29 de maio de 2003. Dispõe sobre o registro de Medicamento Similar e dá outras providências. 2003;

157. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 134, de 29 de maio de 2003. Dispõe sobre a adequação dos medicamentos já registrados. 2003;
158. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 17, de 2 de março de 2007. Dispõe sobre o registro de Medicamento Similar e dá outras providências. 2007;
159. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC Nº 58, de 10 de outubro de 2014. Dispõe sobre as medidas a serem adotadas junto à Anvisa pelos titulares de registro de medicamentos para a intercambialidade de medicamentos similares com o medicamento de referência. 2014.
160. Kaida-Yip F, Deshpande K, Saran T, Vyas D. Biosimilars: Review of current applications, obstacles, and their future in medicine. *World J Clin Cases*. 2018;6(8):161–6.
161. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC Nº 315, DE 26 DE OUTUBRO DE 2005. 2005;1–17.
162. World Health Organization. Guidelines on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products (SBPs). *WHO Tech Rep Ser*. 2009;(October):34.
163. Salerno MS, Cristiane M, Ferraz I. Biofármacos no Brasil: Características, importância e delineamento de políticas públicas para o seu desenvolvimento. 2018; Available from: <http://www.ipea.gov.br/portal/publicacoes>
164. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - RDC nº 55, de 16 de Dezembro de 2010. Dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos e dá outras providências. 2010;
165. Organization WH. Good manufacturing practices for biological products. *WHO Tech Rep Ser*. 1992;822:20–9.
166. Acs, R.; Maqueda VG. WHO good manufacturing practices for biological products. 2007;(822):93–130.
167. Privato MB, Martinez LL, Schmidt C. Biofármacos no Brasil : uma revisão do processo de regulamentação. 2020;1–14.
168. Ebberts HC, Chamberlain P. Controversies in Establishing Biosimilarity : Extrapolation of Indications and Global Labeling Practices. *BioDrugs*. 2016;30(1):1–8.
169. Rauscher H, Rasmussen K, Sokull-Klüttgen B. Regulatory Aspects of Nanomaterials in the EU. *Chemie-Ingenieur-Technik*. 2017;89(3):224–31.
170. Betina Giehl Zanetti-Ramos, Tânia Beatriz Creczynski-Pasa. Desenvolvimento Da Nanotecnologia: Cenário Mundial E Nacional De Investimentos. *Rev Bras Farmácia*. 2008;89(2):95–101.
171. ABDI -Agência Brasileira de Desenvolvimento Industrial ABDI. Nanotecnologias: subsídios para a problemática dos riscos e regulação. Unicamp/Funcamp. 2011;52.

172. Rossi-Bergmann B. A nanotecnologia: da saúde para além do determinismo tecnológico. *Cienc Cult* [Internet]. 2008;60(2):54–7. Available from: <http://cienciaecultura.bvs.br/pdf/cic/v60n2/a24v60n2.pdf>
173. Thorley AJ, Tetley TD. New perspectives in nanomedicine. *Pharmacol Ther* [Internet]. 2013;140(2):176–85. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2013.06.008>
174. Da Silva PB, De Freitas ES, Bernegossi J, Gonzalez ML, Sato MR, Leite CQF, et al. Nanotechnology-based drug delivery systems for treatment of tuberculosis-a review. *J Biomed Nanotechnol*. 2016;12(2):241–60.
175. Harshitha C, Bhattacharyya S. A brief review on nanotechnology as a challenging field in pharmaceuticals and their regulatory approval. *J Crit Rev*. 2020;7(9):963–8.
176. Grossman JH, Crist RM, Clogston JD. Early Development Challenges for Drug Products Containing Nanomaterials. *AAPS J*. 2017;19(1):92–102.
177. Schmutz M, Som C. Guidelines for implementing a Safe-by-Design approach for medicinal polymeric nanocarriers. 2019;
178. EMA - European Medicines Agency. Reflection Paper on Nanotechnology-Based Medicinal Products for Human Use. *Eur Med Agency* [Internet]. 2006;(June):1–4. Available from: <http://www.emea.eu.inthttp://www.emea.eu.int/htms/human/itf/itfguide.htm>
179. Guo JW, Lee YH, Huang HW, Tzou MC, Wang YJ, Tsai JC. Development of taiwan's strategies for regulating nanotechnology-based pharmaceuticals harmonized with international considerations. *Int J Nanomedicine*. 2014;9(1):4773–83.
180. Agency E-EM. Regulation (EC) No 1907/2006 of the European Parliament and of the Council concerning the Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals. 2006;
181. Musazzi UM, Marini V, Casiraghi A, Minghetti P. Is the European regulatory framework sufficient to assure the safety of citizens using health products containing nanomaterials? *Drug Discov Today* [Internet]. 2017;22(6):870–82. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.drudis.2017.01.016>
182. Agency E-EM. Reflection paper on surface coatings: general issues for consideration regarding parenteral administration of coated nanomedicine products. 2013;44(January):1–15. Available from: [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)
183. EMA - European Medicine Agency. Reflection paper on the data requirements for intravenous liposomal products developed with reference to an innovator liposomal product. *EMA/Committee Hum Med Prod 806058/2009/Rev 02*. 2013;44(February):1–13.
184. EMA - European Medicine Agency. Reflection paper on the data requirements for intravenous iron-based nano-colloidal products developed with reference to an innovator medicinal product. *Ema/Chmp/Swp/620008/2012*. 2015;44(March):1–1.

185. NANoREG. NANoREG - A common European approach to the regulatory testing of nanomaterials. 2017;(February):2–3.
186. Gottardo S, Crutzen H, Jantunen P, Gottardo S, Alessandrelli M, Atluri R, et al. NANoREG framework for the safety assessment of nanomaterials Editors. 2017.
187. European Medicines Agency E. EMA Regulatory Science to 2025. Strateg Reflect [Internet]. 2020;1–79. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/ema-regulatory-science-2025-strategic-reflection\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/ema-regulatory-science-2025-strategic-reflection_en.pdf)
188. Food and Drug Administration F. FDA ' s Approach to Regulation of Products of Nanotechnology Identifying Nanomaterials for Regulation [Internet]. Science. 2018. Available from: <https://www.fda.gov/science-research/nanotechnology-programs-fda/fdas-approach-regulation-nanotechnology-products>
189. Food and Drug Administration F. Liposome drug products: chemistry, manufacturing, and controls; human pharmacokinetics and bioavailability. Guidance for Industry. 2018;
190. Riccardi C, Guastaldi A. Nanoregulação: Avaliação dos cenários internacional e brasileiro. Currículo Lattes. 2013;135–62.
191. Ministério da Ciência T, Comunicações I e. Instrução Normativa nº 11, de 2 de agosto de 2019 Estabelece os requisitos para ingresso, critérios e procedimentos de acompanhamento, funcionamento e exigências para continuidade do vínculo dos Laboratórios ao Sistema Nacional de Laboratórios em Nanotecn. 2019;
192. Ministério da Ciência , Tecnologia I e C. Portaria nº 2.376, de 16 de maio de 2019 Altera a Portaria MCTI N° 245, de 5 de abril de 2012, que institui o Sistema Nacional de Laboratórios em Nanotecnologias - SisNANO. 2019.
193. Francine Barbosa S. A nanotecnologia como plataforma tecnológica para a inovação. Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação M, editor. Brasília: Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação; 2012. 79 p.
194. Gottschalk Nolasco L, dos Santos N. Avanços Nanotecnológicos E Os Desafios Regulamentares - 10.12818/P.0304-2340.2017V71P375. Vol. 71, Revista da Faculdade de Direito da UFMG. 2017. 375–420 p.
195. Marco Antonio Utrera Martines, Nivaldo dos Santos LGN. Propostas Estratégicas De Gestão De Riscos Para a Nanotecnologia. Rev Quaestio Iuris [Internet]. 2016;9(4):2450–88. Available from: <http://www.e-publicacoes.uerj.br/index.php/quaestioiuris/article/view/22064>
196. Engelmann W. Nanotecnologias e direitos humanos. 2018;441–87.
197. Passos F, Massabni AC, Barboza RAB. The impact of covid 19 on changing the brazilian regulatory framework applied to products and processes in the area of biotechnology. Rev Juridica. 2020;5(62):635–52.

198. Tobler JP. Bases regulatórias para a avaliação da segurança de medicamentos oncológicos à base de nanotecnologia . 2014;1–143.
199. Tobler JP, Rocha HVA. Bases regulatórias para a avaliação da segurança de medicamentos à base de nanotecnologia. *Vigilância Sanitária em Debate*. 2020;8(2):64–74.
200. OECD. O for EC and D-. Database on research into the safety of manufactured nanomaterials. [Internet]. 2009 [cited 2021 Jun 20]. Available from: <http://webnet.oecd.org/NANOMATERIALS/Pagelet/Front/Default.aspx>
201. de Melo ARL, da Silva TCS, Medeiros AFD, de Azevedo Sorage SM, de Souza LF. A terapêutica com nanomedicamentos: um olhar para o envelhecimento. In: 13º Congresso Brasileiro dos Conselhos de Enfermagem. 2010.
202. Moghimi SM, Hunter AC, Murray JC. Nanomedicine: current status and future prospects. *FASEB J*. 2005;19(3):311–30.
203. Puri A, Loomis K, Smith B, Lee J-H, Yavlovich A, Heldman E, et al. Lipid-based nanoparticles as pharmaceutical drug carriers: from concepts to clinic. *Crit Rev Ther Drug Carr Syst*. 2009;26(6).
204. Vieira DB, Gamarra LF. Advances in the use of nanocarriers for cancer diagnosis and treatment. *Einstein (Sao Paulo)*. 2016;14:99–103.
205. Asai T. Nanoparticle-mediated delivery of anticancer agents to tumor angiogenic vessels. *Biol Pharm Bull*. 2012;35(11):1855–61.
206. Bobo D, Robinson KJ, Islam J, Thurecht KJ, Corrie SR. Nanoparticle-Based Medicines: A Review of FDA-Approved Materials and Clinical Trials to Date. *Pharm Res*. 2016;33(10):2373–87.
207. Clinical Trial. Database of publicly and privately supported clinical studies of human participants conducted around the world. [Internet]. Available from: <http://www.clinicaltrial.gov>.
208. Ferreira AP. An assessment of occupational health risks in female hairdressers forefront to xenobiotics. *Brazilian J Pharm*. 2013;94(3):190–8.
209. Engelmann W, Hohendorff R Von. Das Nanopartículas aos Riscos em grande escala: os desafios e as possibilidades do emprego da precaução na implantação das nanotecnologias. In: Orgs Pereira R, Winckler S Desafios socioambientais para a construção de um marco regulatório específico para a nanotecnologia no Brasil: anais do I Congresso Sul Brasileiro sobre Direito e Nanotecnologia ebook/São Leopoldo: Karywa. 2014.
210. Ferreira AP, da Silva Sant'Anna L. A Nanotecnologia e a Questão da sua Regulação no Brasil: Impactos à Saúde e ao Ambiente. *Rev Uniandrade*. 2015;16(3):119–28.
211. Kayser O, Lemke A, Hernandez-Trejo N. The impact of nanobiotechnology on the

- development of new drug delivery systems. *Curr Pharm Biotechnol*. 2005;6(1):3–5.
212. da Silva LH, Viana AR, Baldissera MD, Nascimento K, Sagrillo MR, Luchese C. Revisão bibliográfica sobre relações entre nanomateriais, toxicidade e avaliação de riscos: a emergência da nanotoxicologia. *Discip Sci Saúde*. 2014;15(1):19–30.
213. de Lêdo JCS, Hossne WS, Pedroso MZ. Introdução as questões bioéticas suscitadas pela nanotecnologia. 2007;
214. Stone V, Donaldson K. Signs of stress. *Nat Nanotechnol*. 2006;1(1):23–4.
215. Elsaesser A, Howard CV. Toxicology of nanoparticles. *Adv Drug Deliv Rev*. 2012;64(2):129–37.
216. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guia para a condução de estudos não clínicos de toxicologia e segurança farmacológica necessários ao desenvolvimento de medicamentos. 2013.
217. Oberdörster E. Manufactured nanomaterials (fullerenes, C60) induce oxidative stress in the brain of juvenile largemouth bass. *Environ Health Perspect*. 2004;112(10):1058–62.
218. Pellin D, Engelmann W. El principio legal de precaución en escenario de riesgo nanotecnológico. *Cad derecho actual* [Internet]. 2017;6:9–29. Available from: <http://www.cadernosdedereitoactual.es/ojs/index.php/cadernos/article/view/121>
219. Nascimento JC, Draganov PB. História da qualidade em segurança do paciente. *História da Enferm Rev eletrônica*. 2015;6(2):299–309.
220. Beck U. La sociedad del riesgo mundial: en busca de la seguridad perdida. 2008.
221. NANOETHICS. Studies of New and Emerging Technologies. [Internet]. 2017. Available from: <https://link.springer.com/journal/11569>
222. Schulz P. A encruzilhada da nanotecnologia: inovação, tecnologia e riscos. In: *A encruzilhada da nanotecnologia: inovação, tecnologia e riscos*. 2009. p. 125.
223. Martins PR, Dulley R. Nanotecnologia, sociedade e meio ambiente. 2008.
224. Levi-Faur D, Comaneshter H. The risks of regulation and the regulation of risks: the governance of nanotechnology. *New Glob Front Regul age Nanotechnol*. 2007;149–65.
225. Medeiros ES, Paterno LG, Mattoso LHC. Nanotecnologia: introdução, preparação e caracterização de nanomateriais e exemplos de aplicação. *Nanotecnologia*. 2006;1:208.
226. Food and Drug Administration F. Considerations on a definition of nanomaterial for regulatory purposes. 2014.
227. Food and Drug Administration F. Nanotechnology Regulatory Science Research Plan [Internet]. 2013. Available from: <https://www.fda.gov/science-research/nanotechnology-programs-fda/2013-nanotechnology-regulatory-science-research-plan>
228. European C. User guide for micro , small and medium-sized enterprises ( SMEs ).

- 2016;44(726). Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/user-guide-micro-small-medium-sized-enterprises\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/user-guide-micro-small-medium-sized-enterprises_en.pdf)
229. Lenz G. Nanotecnologia: Avaliação e análise dos possíveis impactos à saúde ocupacional e segurança do trabalhador no manuseio, síntese e incorporação de nanomateriais em compósitos refratários de matriz cerâmica. 2008.
230. Standing G. The International Labour Organization. *New Polit Econ*. 2010;15(2):307–18.
231. Abdi ABDDI. Cartilha Sobre Nanotecnologia. *Cart Sobre Nanotecnologia [Internet]*. 2010;1–52. Available from: <http://livroaberto.ibict.br/handle/1/572>
232. European Agency for Safety and Health. Risk perception and risk communication with regard to nanomaterials in the workplace. *Literature Review*. 2012. 1–118 p.
233. Figueras, Albert; Napchan, Berta Monica; Mendes GB. *Farmacovigilância: ação na reação*. Paulo S da S de S, editor. São Paulo; 2002. 151 p.
234. Alencar T de OS. *A Reforma Sanitária Brasileira e a Questão Medicamentos/Assistência Farmacêutica*. 2016;439. Available from: <https://repositorio.ufba.br/ri/bitstream/ri/21619/1/Tese.TatianeAlencar.2016.pdf>
235. Capucho HC, Cassiani SHDB. The need to establish a national patient safety program in brazil. *Rev Saude Publica*. 2013;47(4):791–8.
236. Cassiani SH de B, Capucho HC, Carvalho FD. *Farmacovigilância: gerenciamento de riscos da terapia medicamentosa para a segurança do paciente*. 1st ed. Yendis, editor. 2011. 225 p.
237. Ferreira MD. *Queixas técnicas de medicamentos: panorama das notificações no Brasil*. 2017.
238. Estepa M, Moyano MC, Pérez C, Crespo R. Eficacia de los programas de seguridad del paciente. *Enferm Nefrol*. 2016;19(1):63–75.
239. Sanitária BAN de V. *Assistência Segura - Uma Reflexão Teórica Aplicada à Prática*. ANVISA; 2017. p. 168.
240. Organização Mundial da Saúde. *Conceptual Framework for the International Classification for Patient Safety*. 2009.
241. Paese F, Teresinha G, Dal M, Universidade E, Santa F De, Ufsc C, et al. *Cultura Da Segurança Do Paciente Na Atenção Primária À Saúde Patient Safety Culture in Primary Health Care*. *Texto Context Enferm*. 2013;22(2):302–10.
242. Marchon SG, Junior WVM. *Segurança do paciente na atenção primária à saúde*. *Cogitare enferm [Internet]*. 2016;21(2):1–8. Available from: <http://fi-admin.bvsalud.org/document/view/45fnw%0Ahttp://fi-admin.bvsalud.org/document/view/p6az7>
243. Pfaffenbach G, Carvalho OM, Bergsten-Mendes G. Drug adverse reactions leading to hospital admission. *Rev Assoc Med Bras*. 2002;48(3):237–41.

244. Dias MF, Souza NR De, Oliveira M, Santos M. Vigilância Sanitária e Gerenciamento do Risco em Medicamentos. *Fármacos Medicam*. 2005;(3):28–30.
245. Blanch B. Definitions, principles, and concepts of pharmacoepidemiology and pharmacovigilance. *Encycl Pharm Pract Clin Pharm*. 2019;329–43.
246. Linda T. Kohn, Janet M. Corrigan MSD. *To Err is Human: Building a Safer Health System*. Institute of Medicine (US) Committee on Quality of Health Care in America; 2000.
247. Isaacs AN, Ch K, Delhiwale N, Taylor K, Kent B. Hospital medication errors : a cross sectional study. 2021;
248. Cabrita J, Martins AP. A Farmacoepidemiologia Observacional na Avaliação da Segurança e Efetividade do Medicamento. *Rev Port Farm*. 2017;96–106.
249. Cassiani SHDB. Patient safety and the paradox in medication use. *Rev Bras Enferm*. 2005;58(1):95–9.
250. Reis CT, Martins M, Laguardia J. A segurança do paciente como dimensão da qualidade do cuidado de saúde: um olhar sobre a literatura TT - Patient safety as a dimension of the quality of health care: a look at the literature. *Ciênc saúde coletiva [Internet]*. 2013;18(7):2029–36. Available from: [http://www.scielo.br/pdf/csc/v18n7/18.pdf%0Ahttp://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1413-81232013001500018](http://www.scielo.br/pdf/csc/v18n7/18.pdf%0Ahttp://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232013001500018)
251. Dhingra-Kumar N, Brusaferrero S, Arnoldo L. Patient Safety in the World. *Textbook of Patient Safety and Clinical Risk Management*. 2021. 93–98 p.
252. Mendes W, Pavão ALB, Martins M, Moura MDLDO, Travassos C. Características de eventos adversos evitáveis em hospitais do Rio de Janeiro. *Rev Assoc Med Bras*. 2013;59(5):421–8.
253. Oliveira RM, Leitão IMT de A, Silva LMS da, Figueiredo SV, Sampaio RL, Gondim MM. Strategies for promoting patient safety: from the identification of the risks to the evidence-based practices. *Esc Anna Nery - Rev Enferm*. 2014;18(1):122–9.
254. Neto AV de L, Silva JP de S, Araújo IDT de, Nunes VM de A. Produção científica em saúde coletiva pós-implantação do Programa Nacional de Segurança do Paciente. *Rev Bras em Promoção da Saúde*. 2021;34:10–1.
255. Gouvêa CSD de, Travassos C. Indicadores de segurança do paciente para hospitais de pacientes agudos: revisão sistemática. *Cad Saude Publica*. 2010;26(6):1061–78.
256. Aranaz JM, Moya C. Patient safety and health care quality. *Rev Calid Asist [Internet]*. 2011;26(6):331–2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cali.2011.10.001>
257. Boulanger J, Keohane C, Yeats A. Role of Patient Safety Organizations in Improving Patient Safety. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2019;46(2):257–67.
258. Braga CS, da Silva Cunha KC, da Costa Pereira QV, Peixoto EM. Eventos adversos

- relacionados à assistência à saúde no Brasil: Estudo ecológico no período 2014-2018. *Res Soc Dev.* 2021;10(5):e23710514956–e23710514956.
259. Mota DM. Evolução e resultados do sistema de farmacovigilância do Brasil. 2017.
260. Dukes MNG. The Importance of Adverse Reactions in Drug Regulation. *Drug Saf.* 1990;5(1):3–6.
261. Maia CS, Freitas DRC de, Gallo LG, Araújo WN de. Notificações de eventos adversos relacionados com a assistência à saúde que levaram a óbitos no Brasil, 2014-2016. *Epidemiol e Serviços Saúde.* 2018;27.
262. Mendes W, Martins M, Rozenfeld S, Travassos C. The assessment of adverse events in hospitals in Brazil. *Int J Qual Heal Care.* 2009;21(4):279–84.
263. Estepa del Árbol M, Moyano Espadero M, Pérez Blancas C, Crespo Montero R. Eficacia de los programas de seguridad del paciente. *Enfermería Nefrológica.* 2016;19(1):63–75.
264. Sousa LAO de, Fonteles MM de F, Monteiro MP, Mengue SS, Bertoldi AD, Pizzol T da SD, et al. Prevalência e características dos eventos adversos a medicamentos no Brasil. *Cad Saude Publica* [Internet]. 2018;34(4):1–14. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-311X2018000405005&lng=pt&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2018000405005&lng=pt&tlng=pt)
265. Furini ACA, Nunes AA, Dallora MEL do V. Notificação de eventos adversos: caracterização dos eventos ocorridos em um complexo hospitalar. *Rev Gaúcha Enferm.* 2019;40.
266. BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. 2012;1–11.
267. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução Normativa nº 20 , de 2 de outubro de 2017. Dispõe sobre procedimentos de inspeção em Boas Práticas Clínicas para ensaios clínicos com medicamentos. 2017;5:5–6.
268. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting - E2A. *Effic Guidel.* 1994;(October):1–12.
269. Souto EB, Silva GF, Dias-Ferreira J, Zielinska A, Ventura F, Durazzo A, et al. Nanopharmaceutics: Part I—Clinical trials legislation and good manufacturing practices (GMP) of nanotherapeutics in the EU. *Pharmaceutics.* 2020;12(2):146.
270. Gava CM. Registro sanitário de medicamentos novos. As normas legais e uma análise do mercado Brasileiro. Diss Mestr apresentada a Esc Nac Saúde Pública Sérgio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz. 2005;113.
271. Bellan N, Andreoli Pinto T de J. Diretrizes do processo de regulamentação sanitária dos medicamentos no Brasil. 2015. 480 p.

272. Organização Mundial da Saúde. A importância da farmacovigilância [Internet]. Monitorização da segurança dos medicamentos. 2005. 48p. Available from: <http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/importancia.pdf>
273. Berti L, Porto L. Nanosseguurança: Guias de boas práticas em nanotecnologia para fabricação e laboratórios. 2016. 256 p.
274. Lucchese G. Globalização e regulação sanitária. Os rumos da Vigilância Sanitária no Brasil. ENSP/FIOCRUZ; 2001.
275. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. The extent of population exposure to assess clinical safety for drugs intended for long-term treatment of non-life-threatening conditions - E1. 1994;
276. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guia de farmacovigilância para detentores de registro de medicamentos. 2010.
277. Maqbool M, Dar MA, Rasool S, Bhat AU, Geer MI. Drug safety and Pharmacovigilance: An overview. *J Drug Deliv Ther.* 2019;9(2-s):543–8.
278. Martins MAF. Desafios e perspectivas na vigilância sanitária Challenges and perspectives in surveillance of post-marketing / use. 2019;7(4):3–9.
279. Teixeira APCP, Leitão LO, Barbosa PFT, Cammarota DMOT, Rocha VLC. Perfil de estabelecimentos de saúde brasileiros participantes da Rede Sentinela. *Vigilância Sanitária em Debate.* 2017;5(4):88.
280. Giordani F, Rozenfeld S, de Oliveira DFM, Versa GLG da S, Terencio JS, Caldeira L de F, et al. Vigilância de eventos adversos a medicamentos em hospitais: Aplicação e desempenho de rastreadores. *Rev Bras Epidemiol.* 2012;15(3):455–67.
281. Silva DA da. Mineração de textos aplicada na previsão e detecção de eventos adversos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. 2017; Available from: <https://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/163453>
282. Scheunemann F. Mineração de dados para descoberta de conhecimento na área de oncologia [Internet]. Vol. 7, Revista Destaques Acadêmicos. 2015. Available from: <https://www.univates.br/bdu/handle/10737/927%5Cnhttp://hdl.handle.net/10737/927>
283. Mota DM, Kuchenbecker R de S. Causalidade em farmacoepidemiologia e farmacovigilância: Uma incursão teórica. *Rev Bras Epidemiol.* 2017;20(3):475–86.
284. Onício Batista Leal Neto. Detecção digital de doenças: estratégias de vigilância participativa e mineração de dados em saúde no Brasil. *J Chem Inf Model.* 2018;53(9):1689–99.
285. Sakaeda T, Tamon A, Kadoyama K, Okuno Y. Data mining of the public version of the FDA adverse event reporting system. *Int J Med Sci.* 2013;10(7):796–803.
286. Botelho SF, Max A, Reis M. Planos de minimização de riscos em farmacovigilância : uma

- ação de saúde pública para promoção da segurança de medicamentos Pharmacovigilance risk mitigation plans : action in public health to promote the safe use of medication. :3897–906.
287. Pacheco BLP. Histórico da Legislação Sanitária em Farmacovigilância. 2014.
288. Bettencourt J, Alba E, Soares S. Perfil das Intoxicações no serviço de Urgência do Hospital Dr . Nélio Mendonça , E.P.E Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia Comunitária, Farmácia Hospitalar e Investigação. 2020;
289. Montané E, Santesmases J. Adverse drug reactions. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2020;154(5):178–84. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2019.08.007>
290. Ball G, Kurek R, Hendrickson BA, Buchanan J, Wang WW, Duke SP, et al. Global Regulatory Landscape for Aggregate Safety Assessments: Recent Developments and Future Directions. *Ther Innov Regul Sci* [Internet]. 2020;54(2):447–61. Available from: <https://doi.org/10.1007/s43441-019-00076-4>
291. Jones JK, Kingery E. History of Pharmacovigilance. *Mann’s Pharmacovigil Third Ed.* 2014;11–24.
292. Moscou K, Kohler JC, MaGahan A. Governance and pharmacovigilance in Brazil: A scoping review. *J Pharm Policy Pract* [Internet]. 2016;9(1):1–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s40545-016-0053-y>
293. Martins C. Estudo comparativo das normas que regem o uso de seres humanos e de animais no ensino e na pesquisa biomédica. 2019;
294. Leal LF, Mota DM. Thalidomide surveillance and pharmacovigilance in Brazil—an overview. *Vigilância Sanitária em Debate Soc Ciência Tecnol (Health Surveill under Debate Soc Sci Technol em Debate.* 2021;9(2):14–20.
295. Saúde OM da. Organisation mondiale de la santé. Série de rapports techniques. No. 425. Pharmacovigilance internationale : rôle de l’hôpital. Rapport d’une réunion de l’OMS. Genève: Organisation mondiale de la santé; 1969. Report of a meeting held in 1968. 1969.
296. Aronson JK. Post-marketing drug withdrawals: pharmacovigilance success, regulatory problems. *Therapies.* 2017;72(5):555–61.
297. España G de investigacion en atencion farmaceutica. U de G. Tercer consenso de granada sobre problemas relacionados con medicamentos (PRM) y resultados negativos asociados a la medicación (RNM). *Ars Pharm.* 2007;48(1):5–17.
298. De Abajo FJ. Improving pharmacovigilance practice beyond spontaneous reporting. 18, 203–206. 2004. WHO Drug Inf.
299. Mota DM, Vigo Á, Kuchenbecker R de S. Formulários de notificação de reações adversas a medicamento nos sistemas de farmacovigilância do Brasil e outros doze países latino-americanos: análise comparativa. *Cien Saude Colet.* 2021;26:1245–57.

300. Ministério da Saúde. Portaria nº 696, de 9 de maio de 2001. Institui o Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos (CNMM). 2001;
301. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Portaria Conjunta nº 92, de 9 de outubro de 2008. Dispõe sobre o estabelecimento de mecanismo de articulação entre a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, a Secretaria de Vigilância em Saúde e o Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde da . 2008;9–11. Available from: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/svs/2008/poc0092\\_09\\_10\\_2008.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/svs/2008/poc0092_09_10_2008.html)
302. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diretrizes para o Gerenciamento do Risco em Farmacovigilância. Anvisa Brasília; 2008.
303. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 4, de 10 de fevereiro de 2009. Dispõe sobre as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano. 2009;1–5.
304. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução Normativa nº 4, de 11 de maio de 2009. Dispõe sobre o Guia de Inspeção em Boas Práticas Clínicas. 2009;
305. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 2 , de 25 de janeiro de 2010. Dispõe sobre o gerenciamento de tecnologias em saúde em estabelecimentos de saúde. 2010;4–7.
306. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Portaria nº 529, de 1 de abril de 2013. Institui o Programa Nacional de Segurança do Paciente (PNSP). 2013;2–5.
307. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - RDC nº 36, de 25 de julho de 2013. Institui ações para a segurança do paciente em serviços de saúde e dá outras providências. 2013;1–4.
308. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Farmacovigilância: VigiMed faz dois anos de existência e comemora resultados [Internet]. 2021 [cited 2021 Jun 20]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/vigimed-faz-dois-anos-de-existencia-e-comemora-resultados>
309. Gellad WF, Kesselheim AS. Accelerated approval and expensive drugs-a challenging combination. *N Engl J Med*. 2017;376(21):2001–4.
310. Öztürk-Atar K, Eroğlu H, Gürsoy RN, Çalış S. Current Advances in Nanopharmaceuticals. *J Nanosci Nanotechnol*. 2019;19(7):3686–705.
311. Organização Mundial da Saúde. World Health Organization (WHO) Collaborating Centre for International Drug Monitoring. Uppsala monitoring Centre. Making medicines safer [Internet]. Available from: <https://www.who-umc.org/about-us/who-we-are/>
312. Hand DJ. Principles of data mining. *Drug Saf*. 2007;30(7):621–2.
313. Friedrichs S. Report on statistics and indicators of biotechnology and nanotechnology. OECD

Sci Technol Ind Work Pap. 2018;06.

314. Reports and Data, Nanomedicine market. 2019.
315. Zhu S, Li L, Gu Z, Chen C, Zhao Y. 15 Years of Small: Research Trends in Nanosafety. *Small* [Internet]. 2020 Sep;16(36):e2000980. Available from: <https://doi.org/10.1002/sml.202000980>
316. Adami ER, Chemin MRC, França BHS. Aspectos éticos e bioéticos da pesquisa clínica no Brasil. *Estud Biol*. 2014;36.
317. Barata-Silva C, Hauser-Davis RA, Silva ALO da, Moreira JC. Desafios ao controle da qualidade de medicamentos no Brasil. *Cad Saúde Coletiva* [Internet]. 2017;25(3):362–70. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1414-462X2017000300362&lng=pt&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1414-462X2017000300362&lng=pt&tlng=pt)
318. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Nota técnica nº 1/2021/sei/comep/anvisa. 2021.
319. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Portaria nº 3.459, de 26 de Julho de 2019. Institui a Iniciativa Brasileira de Nanotecnologia, como principal programa estratégico para incentivo da Nanotecnologia no país. [Internet]. 2019. Available from: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-n-3.459-de-26-de-julho-de-2019-209514505>
320. Emily M, Ioanna N, Scott B, Beat F. Reflections on FDA Draft Guidance for Products Containing Nanomaterials: Is the Abbreviated New Drug Application (ANDA) a Suitable Pathway for Nanomedicines? *AAPS J*. 2018;20(5):1–6.
321. CEE. Segunda revisão regulamentar relativa a “nanomateriais.” 2012;2012–20.
322. Foulkes R, Man E, Thind J, Yeung S, Joy A, Hoskins C. The regulation of nanomaterials and nanomedicines for clinical application: Current and future perspectives. *Biomater Sci*. 2020;8(17):4653–64.
323. Oomen AG, Steinhäuser KG, Bleeker EAJ, van Broekhuizen F, Sips A, Dekkers S, et al. Risk assessment frameworks for nanomaterials: Scope, link to regulations, applicability, and outline for future directions in view of needed increase in efficiency. *NanoImpact* [Internet]. 2018;9(September 2017):1–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.impact.2017.09.001>
324. Liberti L, McAuslane N, Stolk P, Breckenridge A, Leufkens H. A Proposed Framework for a Globally Applicable Pragmatic Approach to Using Facilitated Regulatory Pathways. *Ther Innov Regul Sci*. 2018;
325. Vencken SF, Greene CM. A review of the regulatory framework for nanomedicines in the European Union [Internet]. *Inorganic Frameworks as Smart Nanomedicines*. Elsevier Inc.; 2018. 641–679 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-813661-4.00015-8>

326. Rycroft T, Larkin S, Ganin A, Thomas T, Matheson J, Van Grack T, et al. A framework and pilot tool for the risk-based prioritization and grouping of nano-enabled consumer products. *Environ Sci Nano*. 2019;6(1):356–65.
327. Agrahari V, Agrahari V. Facilitating the translation of nanomedicines to a clinical product: challenges and opportunities. *Drug Discov Today* [Internet]. 2018;23(5):974–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.drudis.2018.01.047>
328. Bos PMJ, Gottardo S, Scott-Fordsm JJ, van Tongeren M, Semenzin E, Fernandes TF, et al. The Marina risk assessment strategy: A flexible strategy for efficient information collection and risk assessment of nanomaterials. *Int J Environ Res Public Health*. 2015;12(12):15007–21.
329. Dorđević S, Gonzalez MM, Conejos-Sánchez I, Carreira B, Pozzi S, Acúrcio RC, et al. Current hurdles to the translation of nanomedicines from bench to the clinic. *Drug Deliv Transl Res* [Internet]. 2021; Available from: <https://doi.org/10.1007/s13346-021-01024-2>
330. Giubilato E, Cazzagon V, Amorim MJB, Blosi M, Bouillard J, Bouwmeester H, et al. Risk Management Framework for Nano-Biomaterials Medicinal Products. *Materials (Basel)* [Internet]. 2020;13(August):4532. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0304389420321385>
331. Inmetro. Guias OECD - normas, guias e procedimentos para avaliação de produtos nanotecnologia [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 11]. Available from: <https://ead.inmetro.gov.br/course/view.php?id=15>
332. Dave V, Sur S, Gupta N. Current Framework, Ethical Consideration and Future Challenges of Regulatory Approach for Nano-Based Products. *Nanopharmaceutical Adv Deliv Syst*. 2021;447–72.
333. Halamoda-Kenzaoui B, Baconnier S, Bastogne T, Bazile D, Boisseau P, Borchard G, et al. Bridging communities in the field of nanomedicine. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2019;106(December 2018):187–96.
334. Peters T, Soanes N, Abbas M, Ahmad J, Delumeau J-C, Herrero-Martinez E, et al. Effective Pharmacovigilance System Development: EFPIA-IPVG Consensus Recommendations. *Drug Saf*. 2021;44(1):17–28.
335. Jain AK, Thareja S. In vitro and in vivo characterization of pharmaceutical nanocarriers used for drug delivery. Vol. 47, *Artificial Cells, Nanomedicine and Biotechnology*. 2019. p. 524–39.
336. Gelfuso GM, Matos BN, Arede CA, Cunha-Filho MS, Oliveira PM, Gratieri T. Preparações farmacêuticas e cosméticas com uso de nanotecnologia. *Brasília Médica*. 2015;52(1):8–20.
337. Neto LMM. Uso de Nanopartículas Metálicas na Vacinologia: Implicações para o

Desenvolvimento de Vacinas contra Doenças Infecciosas . 2018;

338. Xing H, Hwang K, Lu Y. Recent developments of liposomes as nanocarriers for theranostic applications. *Theranostics*. 2016;6(9):1336.
339. Nourizadeh H, Doostkam M. *Nano-pharmaceutical Products*. 2021.
340. Ekladios I, Colson YL, Grinstaff MW. Polymer–drug conjugate therapeutics: advances, insights and prospects. *Nat Rev Drug Discov* [Internet]. 2019;18(4):273–94. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41573-018-0005-0>

## XII. Anexo 1

Lista de produtos de base nanotecnológica aprovados pelas diferentes agências regulatórias, juntamente com suas indicações de uso terapêutico (118,206,329,335–340).

Nome Comercial	Fármaco	Nanocarreador	Indicação
Abelcet (Sigma-Tau)	Anfotericina B	Lipossoma	Infecções fúngicas
Abraxane (Celgene)	Paclitaxel	Nanopartícula polimérica	Câncer de mama metastático, câncer de pâncreas
Adagen (Leadiant Biosciences)	Pegademase bovino	Nanopartícula polimérica	Reposição enzimática em pacientes com imunodeficiência adquirida
Adcetris (Seattle Genetics)	Brentuximab	Nanopartícula polimérica	Linfoma Não-Hodgkin
Adynovate (Shire)	Fator VIII antihemofílico peguilado	Nanopartícula polimérica	Hemofilia
AmBisome (Gilead Sciences)	Anfotericina B	Lipossoma	Infecções fúngicas
Amphotec (Alkopharma)	Amphotec (Alkopharma)	Nanopartícula lipídica	Infecções fúngicas, meningite criptocócica e leishmaniose
Aristada (Alkermes Pharma)	Aripiprazol	nanocristais	Esquizofrenia
Avinza (Pfizer)	Sulfato de morfina	nanocristais	Tratamento da dor crônica, analgesia
Cimzia (UCB)	Certolizumab pegol	Nanopartícula polimérica	Doença de Crohn, artrite reumatóide, artrite psoriática, espondilite anquilosante
Combixen (AMAG)	Ferumoxtran-10	Nanopartícula magnética	Agente de contraste para exame de imagem de metástase de linfonodo
Copaxone (Teva)	Acetato de glatirâmer	Nanopartícula polimérica	Esclerose múltipla
Curosurf (Chiesi USA)	Alfaproractante	Lipossoma	Síndrome do desconforto respiratório
DaunoXome (Galen)	Daunorrubicina	Lipossoma	Sarcoma de Kaposi , leucemia
Definity (Lantheus Medical Imaging)	Lipossoma	Lipossoma	Agente de contraste
DepoCyt (Sigma-Tau)	Citarabina	Lipossoma	Meningite linfomatosa
DepoDur (Pacira Pharmaceuticals)	Sulfato de morfina	Lipossoma	Tratamento da dor crônica, analgesia

Dexferrum (American Regent)	Ferro dextrano	Nanopartícula de óxido de ferro	Tratamento de deficiência de ferro em pacientes com doenças renais
Diprivan (AstraZeneca)	Propofol	nano-emulsão	anestésico
Doxil (Janssen)	Doxorubicina	Lipossoma	Câncer de ovário, sarcoma de Kaposi e mieloma múltiplo
Durezol (Novartis)	Difluprednato	nano-emulsão	Inflamação ocular e uveíte
Eligard (Tolmar)	Acetato de leuprolida	Nanopartícula polimérica	Câncer de próstata
Elyzol (camurus)	Metronidazol	Nanogel	Periodontite
Emend (Merck)	Aprepitanto	Nanocristais	Antiemético
EquivaBone (Zimmer Biomet)	Hidroxiapatita	Nanocristais	Restaurações ósseas
Estrasorb (Novavax)	Estradiol	Micelas poliméricas	Vasomotor symptoms in menopause
Exparel (Pacira BioSciences)	Bupivacaína	Lipossoma	Analgesia pós-operatória
Feraheme (AMAG Pharmaceuticals)	Ferumoxytol	Nanopartícula de óxido de ferro	Tratamento de deficiência de ferro em pacientes com doenças renais
Feridex (AMAG Pharmaceuticals)	Ferumoxides	Nanopartícula magnética	Agente de contraste - fígado
Ferrlicit (Sanofi Avertis)	Gluconato férrico	Nanopartícula de óxido de ferro	Anemia ferropriva
Focalin (Novartis)	Dexmetilfenidato	Nanocristais	Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade.
Fosrenol (Takeda Pharms)	Carbonato de lantânio	Nanopartícula magnética	Estágio final de doença renal
GastroMARK (AMAG pharmaceuticals)	ferumoxsil	Nanopartícula magnética	Agente de contraste para exame de imagem
Genexol-PM (Samyang Biopharm)	Paclitaxel	Micelas poliméricas	Câncer de mama e de pulmão
Ikervis (Santen Pharmaceutical)	Ciclosporina A	Nanoemulsão	Síndrome do olho seco
Infed (Actavis Pharma)	Ferro dextrano	Nanopartícula de óxido de ferro	Tratamento de deficiência de ferro em pacientes com doenças renais
Inflexal (Crucell Spain)	haemagglutinin and neuraminidase, virossomo	Lipossoma	Vacina para influenza
Invega Sustenna (Janssen)	Paliperidona	Nanocristais	Esquizofrenia
Inveltys (KALA pharmaceuticals)	Etabonato de Loteprednol	Nanosuspensão	inflamação Oftálmica pós-operatória
Krystexxa (Horizon)	Pegloticase	Nanopartícula polimérica	Gota crônica
Macugen (Bausch and Lomb)	pegaptanibe sódico	Nanopartícula polimérica	Degeneração macular
Marqibo (Spectrum Pharmaceuticals)	Sulfato de vincristina	Lipossoma	Leucemia linfóide aguda
Megace ES (Par Pharmaceuticals)	Megestrol	Nanocristais	Câncer de mama

Mepact (Takeda)	Mifamurtida	Lipossoma	Osteosarcoma
MiKasome (NeXstar Pharmaceutical)	Amicacina	Lipossoma	infecções causadas por bactérias Gram-negativas
Mircera (Hoffman-La Roche)	Betaepoetina-metoxipolietilenoglicol	Nanopartícula polimérica	Anemia por doença renal crônica em pacientes pediátricos
Myocet (Teva Pharmaceuticals)	Doxorrubicina	Lipossoma	Câncer de mama
NanOss (RTI Surgical)	Hidroxiapatita	Nanocristais	Substituto ósseo sintético
Nanotherm (MagForce)	Partícula de óxido de ferro	Nanopartícula de óxido de ferro	Terapia do câncer
Neulasta (Amgen)	Pegfilgrastim	Nanopartícula polimérica	redução na duração da neutropenia decorrente de quimioterapia
Oncaspar (Baxalta U.S.)	Pegaspargase	Nanopartícula polimérica	leucemia linfoblástica aguda
Onivyde (Merrimack)	Irinotecano	Lipossoma	Câncer pancreático metastático
Onpattro (Alnylam Pharmaceuticals)	siRNA	nanopartícula lipídica	Amiloidose hereditária mediada por TTR
Opaxio (Cell Therapeutics)	Paclitaxel	Nanopartícula polimérica	Hiperfosfatemia
OsSatura (IsoTis Orthobiologics)	Hidroxiapatita	Nanocristais	Reconstituição de problemas ósseos
Ostim (Heraeus Kulzer)	Hidroxiapatita de cálcio	Nanocristais	Reconstituição de problemas ósseos
Pacliall (Panacea)	Paclitaxel	Nanopartículas de PLGA	Câncer
Peg-Intron (Merck)	Interferon alfa-2B peguilado	Nanopartícula polimérica	Hepatite C
Pegasys (Genentech)	Interferon alfa-2A peguilado	Nanopartícula polimérica	Hepatite B, hepatite C
Plegridy (Biogen)	Interferon beta-1A peguilado	Nanopartícula polimérica	Esclerose múltipla
Rapamune (Wyeth Pharmaceuticals)	Rapamicina	Nanocristais	Imunossupressor
Rebinyn (Novo Nordisk)	Fator de coagulação IX (recombinante), glicopeguilado	Nanopartícula polimérica	Hemofilia
Renagel (Sanofi)	Cloridrato de sevelâmer	Nanopartícula polimérica	Insuficiência renal
Resovist (Bayer Schering Pharma)	Ferucarbotran	Nanopartícula magnética	Agente de contraste para exame de imagem de lesão de fígado
Restasis (Allergan)	Ciclosporina	nanoemulsão	Síndrome do olho seco
Ritalin LA (Novartis)	Metilfenidato	Nanocristais	Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade.
Ryanodex (Eagle Pharmaceuticals)	Dantrolene	Nanocristais	hipotermia maligna
Smancs (Astellas Pharma)	Neocarzinostatina	Nanopartícula polimérica	Carcinoma hepatocelular
Somavert (Pfizer)	Pegvisomanto	Nanopartícula polimérica	Acromegalia
Sublocade (Indivior)	Buprenorfina	Nanopartícula polimérica	Transtorno de uso de opióides
Sucrofer (Claris Life Sciences)	Sacarato de hidróxido férrico	Nanopartícula de óxido de ferro	Deficiência de ferro

Survanta (AbbVie)	Beractanto	Lipossoma	Síndrome do desconforto respiratório
Tocosol (Oncogenex Technologies)	Paclitaxel	Nanoemulsão	vários tumores
Tozinameran (BioNTech SE and Pfizer)	RNA mensageiro sintético codificando a proteína spike do SARS-CoV-2	Nanopartícula lipídica	Prevenção do COVID-19
Tricor (AbbVie)	Fenofibrato	Nanocristais	hipercolesterolemia
Triglide (Skye Pharma)	Fenofibrato	Nanocristais	hipercolesterolemia
Venoferr (American Regent)	Ferro coberto com sacarose	Nanopartícula de óxido de ferro	Tratamento de deficiência de ferro em pacientes com doenças renais
Visudyne (Bausch and Lomb)	Verteporfina	Lipossoma	Neovascularização coroidiana subfoveal
Vitoss (Stryker)	Fosfato de Cálcio	Nanocristais	Reconstituição de problemas ósseos
Vyxeos (Jazz Pharmaceuticals)	Daunorrubicina and Citarabina	Lipossoma	Leucemia mieloide aguda
Zanaflex (Acorda)	Tizanidina	Nanocristais	Relaxante muscular
Zevalin (Casi Pharmaceuticals)	Ibritumomab tiuxetan	Nanopartícula polimérica	Linfoma não Hodgkin
Zilretta (Flexion Therapeutics)	acetonido de triancinolona	Nanopartícula polimérica	Osteoartrite