



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS  
CURSO DE FARMÁCIA

Marcos Rizzon Santos

**Nanotecnologia aplicada à Medicina Veterinária**

Florianópolis

2023

Marcos Rizzon Santos

## **Nanotecnologia aplicada à Medicina Veterinária**

Trabalho de Conclusão de Curso submetido ao curso de Farmácia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientador(a): Profa. Dra. Elenara Maria Teixeira Lemos Senna

Florianópolis

2023

Santos, Marcos Rizzon  
Nanotecnologia aplicada à Medicina Veterinária / Marcos  
Rizzon Santos ; orientadora, Elenara Maria Teixeira Lemos Senna,  
2023.  
40 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) - Universidade  
Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde,  
Graduação em Farmácia, Florianópolis, 2023.

Inclui referências.

1. Farmácia. 2. Nanotecnologia. 3. Medicina Veterinária. 4.  
Nanomedicina. 5. Nanopartículas. I. Senna, Elenara Maria  
Teixeira Lemos. II. Universidade Federal de Santa Catarina.  
Graduação em Farmácia. III. Título.

Marcos Rizzon Santos

**Nanotecnologia aplicada à Medicina Veterinária**

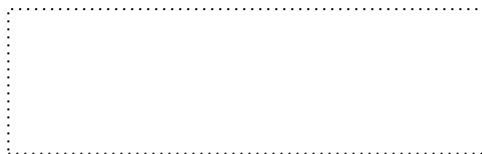
Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do título de Bacharel em Farmácia e aprovado em sua forma final pelo Curso de Farmácia.

Florianópolis, 29 de novembro de 2023.



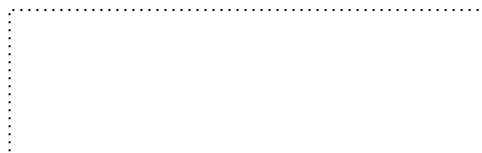
Coordenação do Curso

**Banca examinadora**



Profa. Dra. Elenara Maria Teixeira Lemos Senna

Orientadora



Profa. Dra. Mariele Paludetto Sanches

Instituição UFSC



Prof. Dr. Carlos Rogério Tonussi

Instituição UFSC

Florianópolis, 2023.

## RESUMO

A nanotecnologia pode ser definida como a manipulação de materiais ou estruturas em escala nanométrica com os fins mais variados possíveis. A nanomedicina trata da nanotecnologia voltada para a área da saúde, que aqui nesse trabalho se foca nas ciências farmacêuticas, com a pesquisa e desenvolvimento de produtos, e na medicina veterinária, que aplica o conhecimento diretamente na saúde dos animais. O objetivo do estudo foi fazer um levantamento bibliográfico do estado atual da nanotecnologia aplicada à medicina veterinária a fim de fornecer bases teóricas para a prospecção de produtos nanotecnológicos voltados para a saúde animal. A presente produção acadêmica buscou estudar as principais tecnologias, nanoestruturas e mecanismos envolvidos no tratamento ou diagnóstico de doenças animais nos últimos dez anos e apontar futuras possíveis aplicações na veterinária. Para tanto, foram efetuadas pesquisas em bancos de dados de artigos científicos e órgãos de patentes utilizando termos-chaves combinando a nanotecnologia com a medicina veterinária. Foi observado um crescimento considerável na publicação de patentes dentro dessa temática na última década, que confirma o rápido desenvolvimento dessas tecnologias. As produções acadêmicas possuem grande diversidade quanto às espécies e doenças abordadas, se destacando numericamente as doenças infecciosas. A descrição dos principais artigos encontrados demonstra as vantagens desse campo de estudo no cuidado e bem-estar animal. Apesar de não ser completamente possível apontar ou direcionar com precisão quais doenças ou espécies devem servir como alvo de novas pesquisas acadêmicas e de produtos, fica evidente a existência de várias oportunidades nesse meio, em virtude do baixo percentual de produções voltadas especificamente para os animais.

**Palavras-chave:** Nanotecnologia; Medicina veterinária; Nanopartículas; Nanomedicina; Saúde animal.

## ABSTRACT

Nanotechnology can be defined as the manipulation of materials or structures on a nanometric scale for the most varied purposes. Nanomedicine deals with nanotechnology aimed at the health sector, which in this work focuses on pharmaceutical sciences with research and development of products and veterinary medicine, which applies knowledge directly to animal health. The aim of the study was to carry out a bibliographical survey of the current state of nanotechnology applied to veterinary medicine in order to provide theoretical bases for the prospection of nanotechnological products aimed at animal health. This academic production sought to study the main technologies, nanostructures and mechanisms involved in the treatment or diagnosis of animal diseases over the last ten years and to point out possible future applications in veterinary medicine. To this end, searches were carried out in databases of scientific articles and patent offices using key terms combining nanotechnology with veterinary medicine. There has been a considerable increase in the publication of patents on this subject in the last decade, which confirms the rapid development of these technologies. The academic productions are very diverse in terms of the species and diseases covered, with infectious diseases standing out numerically. The description of the main articles found demonstrates the advantages of this field of study in animal care and welfare. Although it is not entirely possible to pinpoint or direct precisely which diseases or species should be the target of new academic and product research, it is clear that there are plenty opportunities in this field, given the low percentage of productions aimed specifically at animals.

**Keywords:** Nanotechnology; Veterinary medicine; Nanoparticles; Nanomedicine; Animal health.

## SUMÁRIO

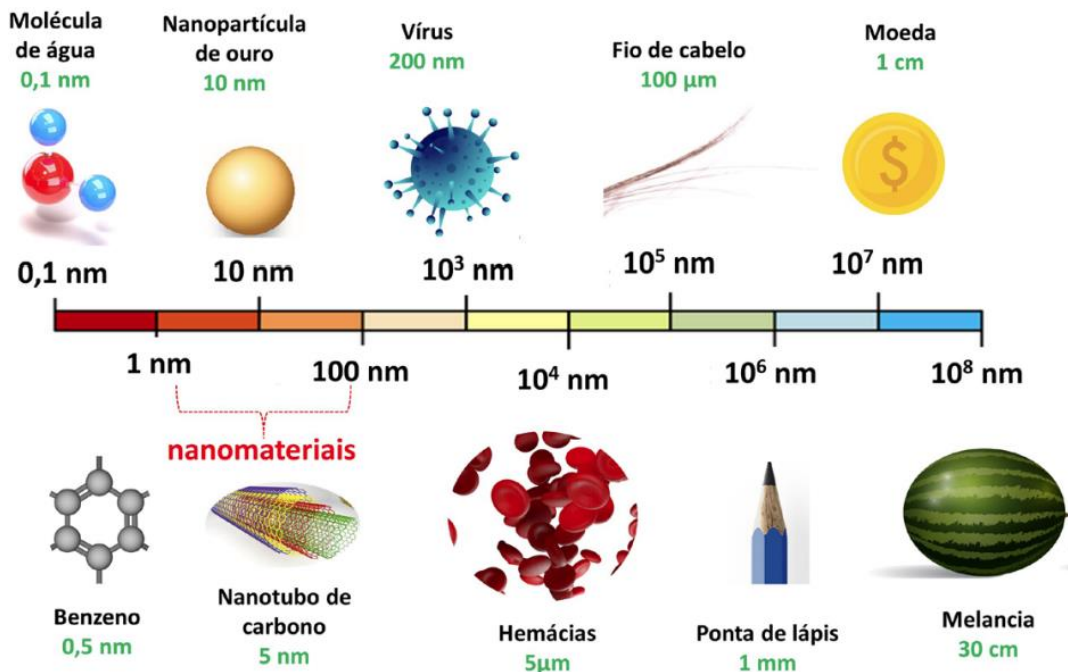
<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>8</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>18</b>
2.1	OBJETIVO GERAL .....	18
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	18
<b>3</b>	<b>METODOLOGIA</b> .....	<b>19</b>
<b>4</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	<b>20</b>
4.1	ANÁLISE DAS PATENTES.....	20
4.2	ANÁLISE DOS ARTIGOS ENCONTRADOS .....	21
<b>4.2.1</b>	<b>Doenças infecciosas bacterianas e virais</b> .....	<b>26</b>
4.2.1.1	<i>Mastite bovina</i> .....	26
4.2.1.2	<i>Peritonite infecciosa felina</i> .....	28
4.2.1.3	<i>Cinomose</i> .....	29
<b>4.2.2</b>	<b>Câncer</b> .....	<b>30</b>
4.2.2.1	<i>Glioma canino</i> .....	30
<b>4.2.3</b>	<b>Parasitoses (Diagnóstico molecular)</b> .....	<b>31</b>
4.2.3.1	<i>Leishmaniose canina</i> .....	31
<b>4.2.4</b>	<b>Reprodução</b> .....	<b>32</b>
4.2.4.1	<i>Castração não cirúrgica</i> .....	32
<b>4.2.5</b>	<b>Outras doenças</b> .....	<b>33</b>
4.2.5.1	<i>Hipertireoidismo felino</i> .....	33
<b>5</b>	<b>CONCLUSÕES</b> .....	<b>35</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>36</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O conceito de nanotecnologia se refere ao desenvolvimento ou à aplicação de métodos e processos que envolvam a visualização, medição, manipulação ou modelamento de estruturas na escala nanométrica, mais especificamente entre um e 100 nanômetros, que resulte em materiais, componentes ou produtos com propriedades inovativas para as mais diversas áreas, que compreendem desde a engenharia, eletrônica e informática até a medicina, farmacologia e agricultura, dentre outros (STIPKOVIC FILHO, 2014).

O termo “nano” se origina da língua grega e significa anão, sendo o nanômetro correspondente à bilionésima parte do metro ou  $10^{-9}$  m. Colocando a medida de um nanômetro em perspectiva (Figura 1), a ponta de um fio de cabelo humano tem a espessura aproximada de  $100\ \mu\text{m}$ , que corresponde à  $100000\ \text{nm}$ , enquanto que um vírus tem tipicamente o tamanho de até  $200\ \text{nm}$ , uma nanopartícula de ouro mede aproximadamente  $10\ \text{nm}$  e uma molécula de água  $0,1\ \text{nm}$  (SANFELICE; PAVINATTO; CORRÊA, 2022).

Figura 1 - Dimensões de objetos conhecidos em escala nanométrica.



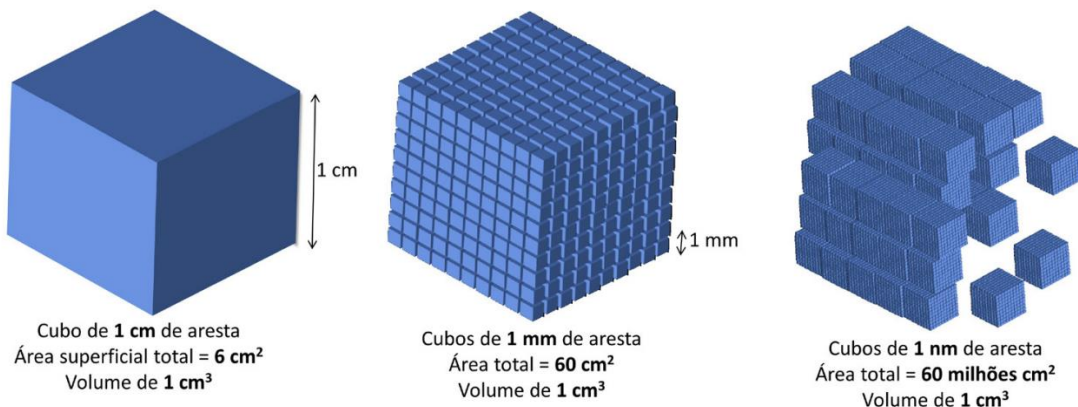
Fonte: Sanfelice, Pavinatto e Corrêa (2022).



O desenvolvimento de materiais em escala nanométrica teve como fonte de inspiração a ideia visionária expressa pelo físico americano Richard Feynman, detentor do Prêmio Nobel em física, em uma palestra no Instituto de Tecnologia da Califórnia em 1959 chamada “*There is plenty of room at the bottom*” na qual propunha que, através da manipulação dos átomos, a humanidade seria capaz de alterar as estruturas dos materiais, resultando em insumos com novas propriedades (CADIOLI; SALLA, 2006).

As diferenças nas propriedades físicas e químicas dos nanomateriais, constituídos por nanopartículas tecnologicamente manufaturadas, com relação aos materiais em escala micro ou macroscópica podem ser explicadas, sobretudo, pelo considerável acréscimo da razão entre a área de superfície do material com o seu volume (Figura 2). Esse aumento resulta em um aumento na energia da superfície do material, de modo que esse passa a ser mais reativo, vide o fato de que os átomos presentes na superfície apresentam menor número de coordenação e, assim, uma menor estabilidade em comparação aos átomos do interior, que são suportados pelos átomos vizinhos de todos os planos (SANFELICE; PAVINATTO; CORRÊA, 2022).

Figura 2 - Representação do aumento da razão área de superfície/volume em um nanomaterial.



Conforme mostrado na figura, um cubo com arestas de 1 cm possui uma área de superfície de 6 cm<sup>2</sup> e volume de 1 cm<sup>3</sup>. Quando o cubo é dividido em cubos com arestas menores, de 1 mm, seu volume permanece o mesmo, entretanto sua área de superfície total terá aumentado para 60 cm<sup>2</sup>. Continuando a dividir esse mesmo cubo em partes ainda menores, partindo para arestas de 1 nm, com ainda o mesmo volume, a área total agora será de 60000000 cm<sup>2</sup>.

Fonte: Sanfelice, Pavinatto e Corrêa (2022).

A nanomedicina é o que entendemos como a aplicação da nanotecnologia na saúde, e explora as propriedades dos materiais em escala nanométrica para fins de

prevenção (vacinas), diagnóstico (imagem e molecular) e tratamento de doenças (nanomedicamentos) (SANTOS, 2011). No contexto dos medicamentos, a nanomedicina envolve o uso de carreadores, ou nanocarreadores, os quais são constituídos de nanopartículas biocompatíveis como sistemas de entrega de compostos ativos. O emprego da nanotecnologia na área farmacêutica permite construir sistemas de liberação modificada de fármacos, com melhorias nas propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas, cujos benefícios incluem o direcionamento do fármaco para ação em um alvo terapêutico específico, a redução da dose com consequente diminuição da toxicidade, o aumento da estabilidade do agente terapêutico, e o aumento da biodisponibilidade (SANTOS *et al.*, 2021).

As nanopartículas empregadas na liberação de fármacos podem ser classificadas em diferentes categorias, dependendo da sua composição química, morfologia e aplicações. Tais sistemas incluem as nanopartículas poliméricas, como as nanoesferas, nanocápsulas, micelas poliméricas e dendrímeros, as nanopartículas lipídicas, como lipossomas, nanoemulsões e nanopartículas lipídicas sólidas, as nanopartículas metálicas (ouro, prata), e as nanopartículas inorgânicas (sílica mesoporosa) (Figura 3) (MAZDAEI; ASARE-ADDO, 2022). Estes diferentes tipos de nanopartículas possuem um amplo espectro de propriedades e aplicações no âmbito da saúde, como listado no Quadro 1 (JAFARY; MOTAMEDI; KARIMI, 2023).

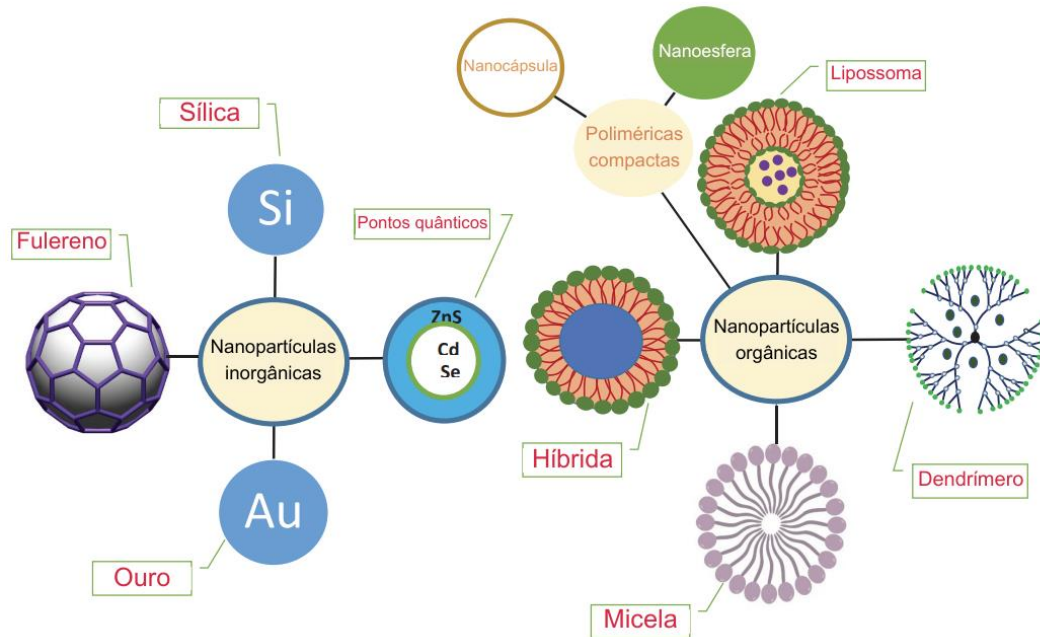
Quadro 1 - Propriedade e aplicações das nanopartículas na medicina.

<b>Nanopartícula</b>	<b>Características</b>	<b>Exemplos de aplicações</b>
Nanopartículas poliméricas (nanoesferas e nanocápsulas)	Constituídos de materiais poliméricos geralmente biodegradáveis e biocompatíveis, podendo apresentar uma estrutura matricial (nanoesfera) ou reservatório (nanocápsulas)	Farmacoterapia, engenharia de tecidos, liberação de fármacos, terapia genética para tumores.
Micelas poliméricas	Constituídas por polímeros anfífilos, com porção hidrofílica e porção hidrofóbica, que se autoagregam formando partículas de tamanhos variados.	Liberação de fármacos.
Lipossomas	Sistemas vesiculares, constituído de bicamadas lipídicas unilamelares e multilamelares. Possibilidade de associar fármacos	Liberação de fármacos e ácidos nucleicos.

	hidrofílicos e lipofílicos. Facilidade de modulação de tamanho e carga superfície, capacidade de funcionalização.	
Dendrímeros	Macromoléculas sintéticas, ramificadas, de massa molecular de tamanho variável, estrutura uniforme, boa solubilidade em água, biocompatíveis e não imunogênico.	Liberação de fármacos e ácidos nucleicos terapia fotodinâmica, diagnóstico de doenças.
Nanoemulsões	Dispersão óleo em água cineticamente estável, biocompatível, biodegradável.	Liberação de fármacos, terapia fotodinâmica
Nanopartículas lipídicas sólidas	Dispersão de lipídios sólidos em meio aquoso, biocompatíveis, biodegradáveis e estáveis.	Liberação de fármacos.
Nanopartículas de sílica mesoporosa	Forma de sílica que se caracteriza por sua estrutura mesoporosa, ou seja, possui poros que variam de 2 nm a 50 nm de diâmetro. Possibilidade de controle de cinética e de carga, dissolução facilitada de fármacos e grande volume de poros.	Liberação de fármacos e ácidos nucleicos
Nanopartículas metálicas	Constituídas por um único elemento metálico. Segura, fácil de produzir, custos racionalizados, curto tempo de síntese, permeabilidade.	Biossensores, imunossensores, bioimagem, entrega de genes, hipertermia, marcação de células e liberação de fármacos.
Pontos quânticos	Partículas de semicondutores extremamente pequenas, com propriedades ópticas e elétricas que diferem daquelas dos semicondutores de tamanho macroscópico. Alta fotoestabilidade, resistência ao fotobranqueamento.	Ideal para o uso em imagem, sondas fluorescentes, biossensores de baixo custo e alta sensibilidade.

Fonte: adaptado de Jafary, Motamedi e Karimi (2023) e Mazdaei e Asare-addo (2022).

Figura 3 - Representação dos diferentes tipos de nanopartículas.

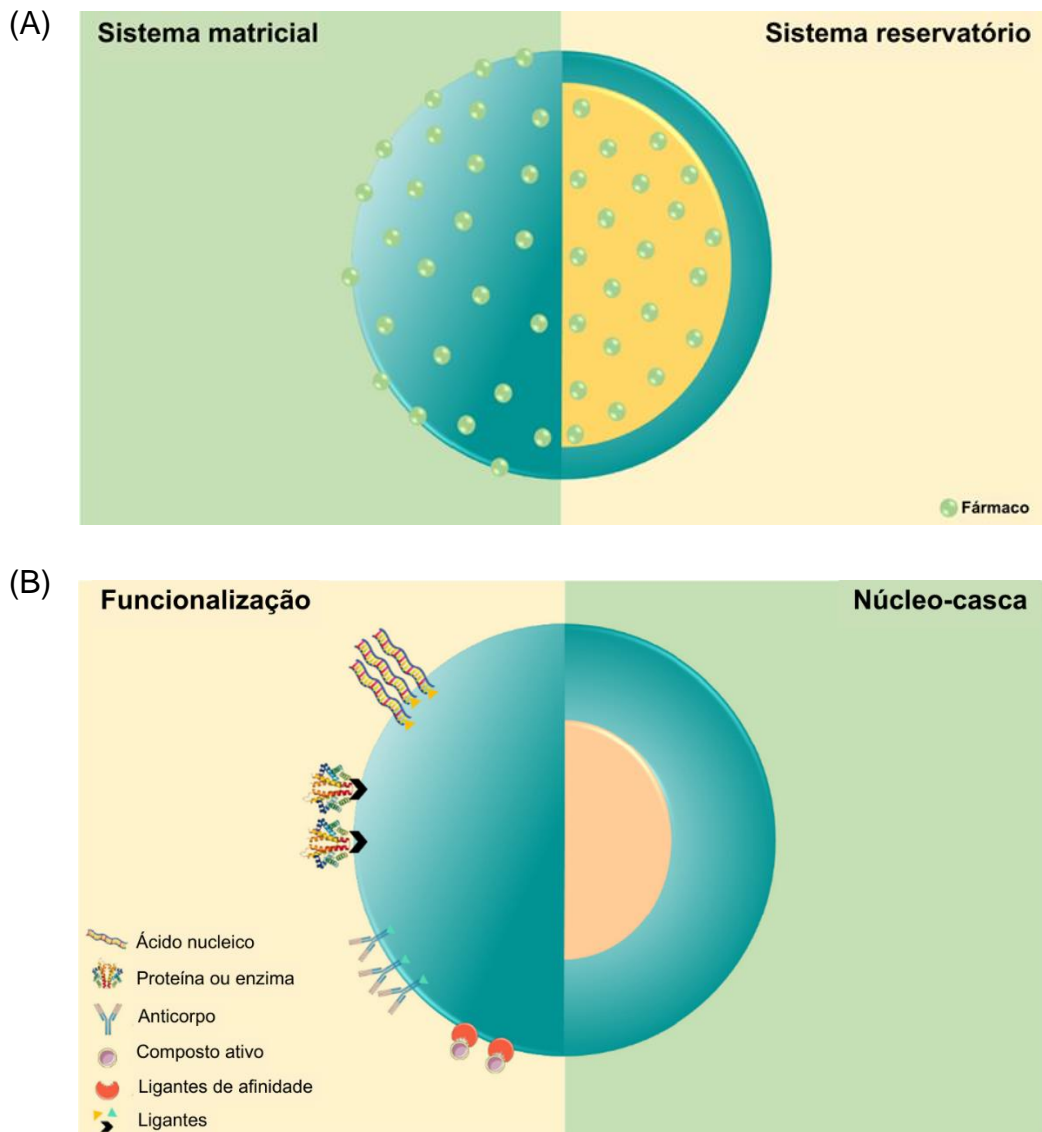


Fonte: Adaptado de Mazdaei e Asare-addo, 2022.

Aproximadamente 40% das novas moléculas testadas pela indústria farmacêutica são consideradas desafiadoras para o tratamento de doenças por apresentar limitada biodisponibilidade, resultante da baixa solubilidade aquosa ou baixa permeabilidade através das membranas plasmáticas, ou por gerar uma elevada toxicidade. Sistemas de liberação nanométricos (i.e., nanocarreadores) podem ser úteis para contornar estas limitações. Neste sentido, a melhoria do perfil de liberação de fármacos disponibilizada pelo desenvolvimento de nanocarreadores se baseia em três pontos-chave: o efetivo encapsulamento do fármaco (que pode aprimorar sua estabilidade), o bem-sucedido alcance do nanocarreador no alvo terapêutico, e a bem-sucedida liberação do fármaco no local de ação (PRASAD *et al.*, 2021).

Nos nanocarreadores, os fármacos podem ser inseridos em um sistema reservatório ou dispersos em uma matriz (Figura 4A). Com o objetivo de melhorar a segurança e eficiência de direcionamento a células, órgãos ou tecidos alvos. A superfície dos nanocarreadores pode ser funcionalizada com ligantes específicos a receptores expressos na superfície das células. Sistemas do tipo núcleo-casca (*core-shell*) também podem ser obtidos, sendo que os compostos ativos de interesse podem estar localizados no núcleo, adsorvidos e/ou ligados à superfície, ou em ambos (Figura 4B) (CARVALHO *et al.*, 2020).

Figura 4 – (A) Representação de um sistema matricial e reservatório. (B) Representação de nanopartículas com a superfície funcionalizada e do tipo núcleo-casca (*core-shell*).

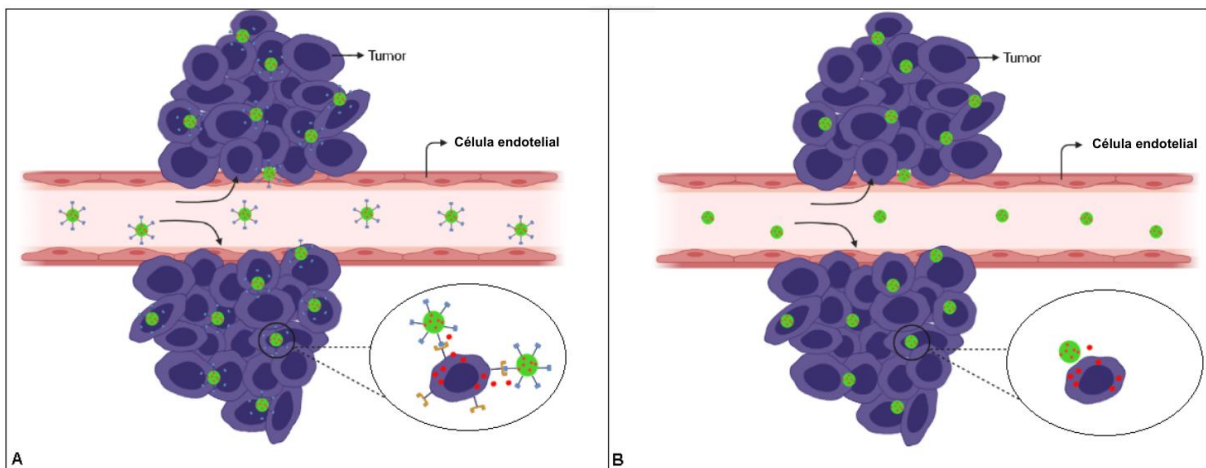


Fonte: Adaptado de Carvalho e colaboradores (2020).

Quanto à capacidade de vetorização do fármaco para o sítio de ação, os nanocarreadores podem ser classificados como sistemas ativos ou passivos. Nos sistemas ativos o direcionamento ocorre através do estabelecimento de interações entre ligantes inseridos na superfície dos nanocarreadores ou do próprio fármaco e os receptores específicos do alvo terapêutico. Isso pode ser exemplificado como no caso da ligação de anticorpos monoclonais, transferrinas ou peptídeos associados à superfície das partículas com receptores altamente expressos nas células tumorais, (Figura 5A). Nos sistemas passivos, os nanocarreadores se acumulam

espontaneamente em certos tecidos, em função das suas características de tamanho e propriedades superficiais. Um exemplo, é o efeito de retenção e permeabilidade aumentada presente nos tecidos tumorais, em decorrência da vasculatura defeituosa que irriga os tumores e a ausência de drenagem linfática (Figura 5B) (IANISKI *et al.*, 2021).

Figura 5 - Representação da (A) vetorização ativa e (B) vetorização passiva de fármacos associados aos nanocarreadores.



Fonte: Adaptado de Ianiski e colaboradores (2021).

Ainda, a liberação do fármaco a partir do nanocarreador no alvo terapêutico pode ocorrer espontaneamente ou após um estímulo que promove modificações na estrutura da partícula. Aqueles desenvolvidos para disponibilizar o fármaco a partir de algum estímulo são denominados estímulo-responsivos e podem ser acionados por diferentes fatores, tais como temperatura, pH, campo elétrico ou magnético, eletrólitos ou luz (CARVALHO *et al.*, 2020).

As dimensões das nanopartículas e suas demais propriedades físico-químicas têm um impacto importante a ser considerado em análises de toxicidade, haja visto que estas estão diretamente ligados à capacidade do fármaco deslocar no organismo, transpor barreiras biológicas, se acumular em tecidos, ser metabolizado e excretado. Nanopartículas de dimensões entre 5 e 200 nm tendem a permanecer na circulação sanguínea por mais tempo e podem extravasar através de fenestrações do endotélio do fígado e se acumular nesse órgão. Além disso, através da interação com proteínas séricas ou modificação de carga, é possível que nanopartículas se agreguem de modo a obstruir os capilares sanguíneos, aumentando a chance de embolismo.

Nanopartículas metálicas, por sua vez, são capazes de atravessar a barreira intrauterina em determinados contextos, como observado em camundongos expostos a nanopartículas de dióxido de titânio, em que foi notada reabsorção embrionária e restrição do crescimento fetal com acúmulo no fígado, testículos e cérebro, que resultou em prejuízo nas funções cognitivas da prole. Dito isso, é de suma importância que os aspectos toxicológicos da nanotecnologia não sejam negligenciados em todas as etapas de desenvolvimento, produção, regulação e aplicação da nanotecnologia na saúde (DOMINGUES *et al.*, 2022).

A nanotecnologia é uma área de grande impacto científico e econômico que tem crescido consideravelmente, fato que pode ser constatado pelo número de publicações na base de dados *Web of Sciences*. Enquanto no ano de 2000 foram encontradas cerca de 600 publicações usando o termo de busca “*nanotechnology*”, este número chegou a cerca de 15000 por ano nos últimos anos, alcançando um pico de cerca de 26000 só em 2018. Do ponto de vista do impacto econômico, a aplicação da nanotecnologia no desenvolvimento de produtos e processos encontra-se em plena expansão, haja visto que o mercado global dos nanomateriais, que era estimado em 7,1 bilhões de dólares no ano de 2020, possui previsão de perfazer até 13,6 bilhões de dólares em 2027, o que representa um crescimento esperado de mais de 91% em 7 anos. Restringindo essa análise somente à nanomedicina e limitando a observação aos Estados Unidos da América, estima-se que o mercado nesse país, que era da ordem de 219 milhões de dólares em 2020, deva atingir os valores de 461 milhões de dólares em 2026 (DOMINGUES *et al.*, 2022).

Um setor da economia que tem se destacado na última década é o chamado mercado *pet*, que se define como o setor comercial nos animais de companhia. Esse ramo do mercado tem passado por grandes transformações nas últimas décadas com o evidente crescimento do fenômeno de antropomorfização, que vem a ser a humanização dos animais de companhia. Com o estreitamento da relação de benefício mútuo entre humanos e animais, esses passam a fazer parte integrante da família das pessoas, o que por sua vez significa que maior atenção e cuidados são dispensados aos *pets* hoje do que em qualquer outro momento histórico (CAMPOS, 2017).

Em termos numéricos, o fenômeno supracitado representa um grande aumento na população dos animais de companhia e igualmente um aumento nos

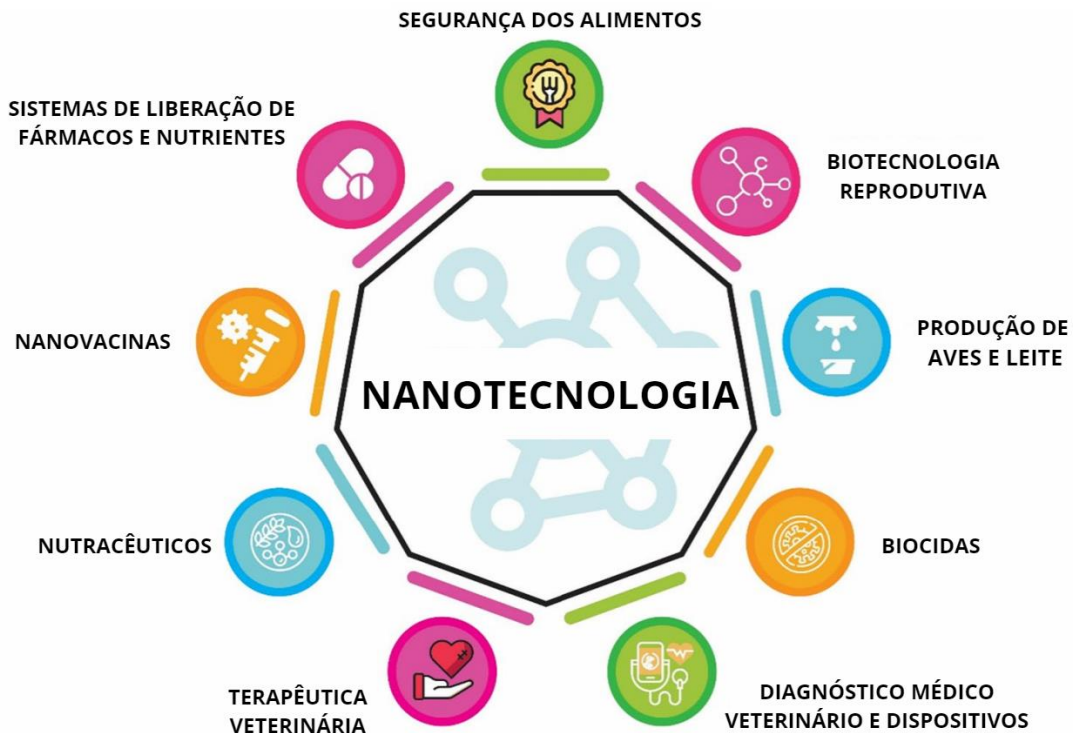
gastos com tratamentos e a saúde dos *pets* em geral. A população estimada de cães no Brasil focado subiu de 65,5 milhões em 2021 para 67,8 milhões em 2022, acompanhada da população de gatos que foi de 31,6 milhões para 33,6 milhões no mesmo período. Isso representa, portanto, um crescimento de 3,5% na população de cães e de 6% na população de gatos em um ano. A indústria *pet* em geral, que movimentou quase 42 milhões de reais no país em 2022, cresceu 17,20% neste ano, sendo o segmento veterinário responsável por 12% do total e o segmento de cuidados (hoteleria, banho e tosa, entre outros) responsável por outros 16,5% (ABINPET, 2023).

A atividade pecuária, que se define como a exploração de recursos dos ditos animais de produção para a produção de carne, leite e ovos, é uma atividade econômica de grande importância para o Brasil, com faturamento em 2022 de 374 bilhões de reais de acordo com o Ministério da Agricultura e Pecuária (MAPA). Segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), em 2020 o Brasil era o terceiro maior produtor mundial de carne de frango e o segundo produtor mundial de carne bovina, além de ser o maior exportador no mundo de ambas as modalidades. Em relatório de projeções do agronegócio para a próxima década, o MAPA afirma que é esperado um crescimento de 22,4% na produção e de 30,8% nas exportações de carnes, também acompanhado do crescimento na produção de leite que pode chegar a 2,7%. Tais valores destacam a relevância do setor e dos cuidados necessários com esses animais, diretamente ligados à produtividade e à segurança sanitária, fatores de atenção da medicina veterinária nesse campo (AGÊNCIA BRASIL, 2023; CNA, 2021; MAPA, 2023).

A nanotecnologia também tem despontado como ferramenta na medicina veterinária, ciência médica especializada na saúde e bem-estar dos animais. A aplicação da nanotecnologia nesta área se apresenta de forma extremamente versátil e interligada aos seus avanços na medicina humana. A multiplicidade de áreas de estudo ligadas à saúde animal efetivamente permite que sejam cobertos aspectos que vão desde os cuidados com o bem-estar na produção animal, a segurança de alimentos, o aprimoramento de novas tecnologias de diagnóstico e tratamento de doenças complexas em animais de companhia (Figura 6). A produção de vacinas, de biocidas e o desenvolvimento de sistemas de entrega de fármacos mais eficientes também são áreas de destaque nesse campo (ALI *et al.*, 2021).



Figura 6 - Aplicações da nanotecnologia na medicina veterinária.



Fonte: Adaptado de Ali e colaboradores (2021).

Dentro da medicina veterinária, as nanopartículas podem ser introduzidas com o objetivo tratar várias enfermidades, incluindo as infecções causadas por patógenos intracelulares, parasitas sanguíneos e outros agentes causadores de infecções crônicas. A associação de anticorpos às nanopartículas possibilita o seu uso em inúmeras aplicações diagnósticas e terapêuticas. No que diz respeito às nanovacinas, seu desenvolvimento permite substituir adjuvantes usualmente utilizados e prolongar a duração do efeito protetivo. Aplicações adicionais incluem a nutrição animal, a reprodução animal e a segurança e efetividade de produtos como xampus e loções para animais de companhia (PRASAD *et al.*, 2021).

Considerando o exposto acima, este trabalho tem como objetivo realizar uma revisão bibliográfica sobre o estado atual do desenvolvimento da nanotecnologia aplicada à medicina veterinária. Os tipos de nanoestruturas usadas no tratamento e diagnóstico de doenças animais, suas propriedades e benefícios serão descritos e discutidos. Os resultados levantados neste trabalho poderão servir como fonte para prospecção de produtos nanotecnológicos que possibilite mapear desenvolvimentos científicos e tecnológicos futuros na área de saúde animal.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO GERAL**

Realizar levantamento bibliográfico sobre o estado atual da aplicação da nanotecnologia na medicina veterinária de modo a fornecer bases para a prospecção de produtos nanotecnológicos voltados para a saúde animal.

### **2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- I. Identificar as principais aplicações da nanotecnologia na medicina veterinária nos últimos 10 anos.
- II. Descrever os tipos de nanoestruturas aplicadas e/ou testadas no tratamento e diagnóstico de doenças animais.
- III. Identificar futuras possíveis aplicações da nanotecnologia na medicina veterinária.
- IV. Prover uma base de dados de nanotecnologia com uso veterinário para facilitar a prospecção de novas oportunidades em produção e desenvolvimento de produtos veterinários.

### 3 METODOLOGIA

Neste trabalho foi realizada uma revisão bibliográfica sobre a aplicação da nanotecnologia no diagnóstico e tratamento de doenças em animais, usando as bases de dados informatizadas *CAB Direct* e *PubMed*. Para refinamento da busca foram empregadas as seguintes palavras-chaves associadas à nanotecnologia: “*nanotechnology*”, “*nanomedicine*”, “*nanoparticles*”, e “*nanocarriers*” e as seguintes palavras-chaves relacionadas à medicina veterinária: “*veterinary*”, “*companion animals*”, “*animal production*” e “*animal health*”. Cada busca utilizou a combinação de um dos termos ligado à nanotecnologia juntamente com operador booleano *AND* e um dos termos relativo à medicina veterinária. Todos os pares de combinações de termos foram utilizados na pesquisa. Não foram considerados como resultados da pesquisa os artigos que são apenas citados dentro dos artigos encontrados pelas buscas com as palavras-chaves nos bancos de dados.

Os critérios de inclusão dos artigos para seu uso no trabalho foram: serem localizáveis nos bancos de dados por meio das formulações lógicas de pesquisa mencionadas anteriormente, apresentarem uma conexão temática entre nanotecnologia e medicina veterinária e terem sido publicado no período dos últimos 10 anos. Já os critérios de exclusão foram: temática do artigo não condizente com a aplicação da nanotecnologia na saúde animal e ausência das palavras-chave no corpo textual do artigo.

A busca pelas patentes foi igualmente realizada usando a base de patentes informatizada disponível no Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI) e no Escritório Americano United States Patent and Trademark Office (USPTO). Estas bases de dados disponibilizam dados bibliográficos dos pedidos de patentes depositados no Brasil e nos Estados Unidos.

A partir da leitura e análises dos resumos, foram selecionadas as publicações mais relevantes para trabalho, seguindo os critérios de inclusão e exclusão. Após essa pré-seleção, os trabalhos que se encaixam no tema da revisão foram lidos na íntegra, e foi feita a extração e a análise dos dados.

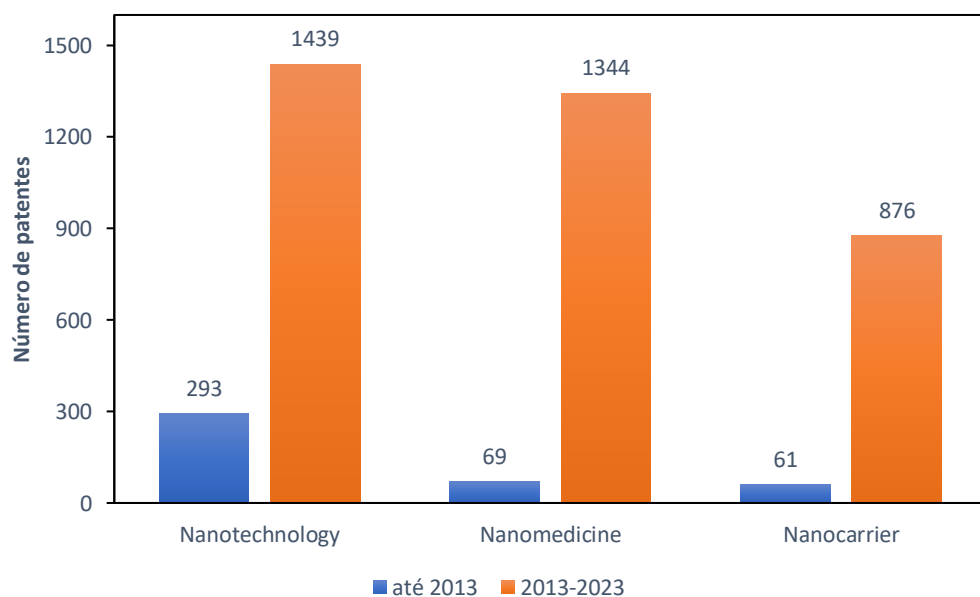
## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.1 ANÁLISE DAS PATENTES

A pesquisa por patentes que englobam as combinações de termos referentes à nanotecnologia adicionados dos referentes à medicina veterinária no sistema de buscas do INPI, sejam em inglês ou em português, revelou a diminuta presença de documentação que concentre esses dois tópicos em uma única patente. Conta de apenas um registro referente ao desenvolvimento de revestimento *diamond-like carbon* para fios metálicos que são descritos com possibilidade de uso na odontologia humana ou medicina veterinária, mas que tem como temática central seu uso em instrumentos musicais.

Na agência americana USPTO constam, dos últimos 10 anos, 1439 patentes contendo o termo “*nanotechnology*” combinado com “*veterinary*”. Como esperado, diferentes termos produzem variações numéricas nos resultados de acordo com sua especificidade. Entretanto, é possível observar o crescimento no número de publicações nesse período em relação ao início das submissões de patentes relacionadas a esse tema, utilizando quaisquer combinações de termos como métrica (Figura 7).

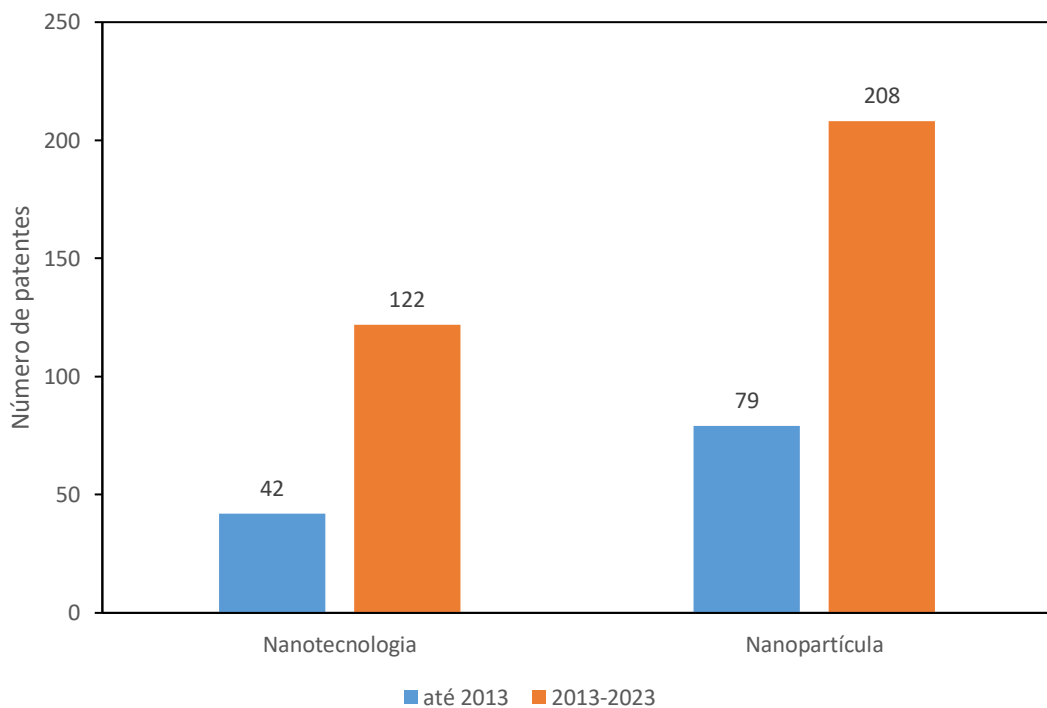
Figura 7 - Patentes encontradas na USPTO adicionadas ao termo “*veterinary*”.



Fonte: elaborado pelo autor.

Limitando a pesquisa na base de dados do INPI para termos ligados apenas à nanotecnologia a fim de estabelecer uma perspectiva comparativa, ainda que sabidamente assimétrica, também é evidenciado crescimento no número de publicações na última década, independente da escolha de termo para busca (Figura 8). Diferentemente do que ocorre com a USPTO, no INPI o termo “nanomedicina” é minoritário em todos os períodos, sendo encontrado em apenas 6 patentes no total, razão de não estar mencionado na figura.

Figura 8 - Patentes depositadas encontradas no INPI com termos “nanotecnologia” e “nanopartícula” nos últimos 10 anos.



Fonte: elaborado pelo autor.

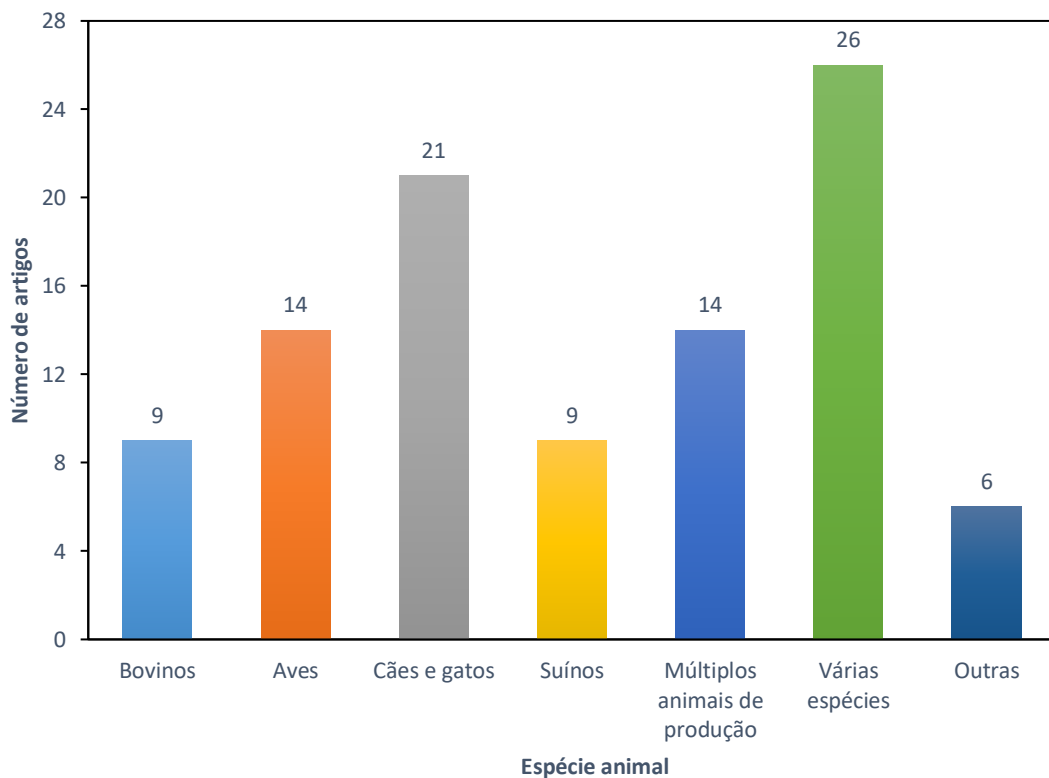
## 4.2 ANÁLISE DOS ARTIGOS ENCONTRADOS

Como resultado das pesquisas executadas nos bancos de dados *PubMed* e *CAB Direct*, foram identificados 99 artigos que se encaixam nos parâmetros designados compreendendo o período dos últimos 10 anos de produção acadêmica. Esta medida representativa corrobora com a observação feita por Chariou e colaboradores (2020), que em busca por artigos referentes à nanotecnologia voltada para a saúde, apontou que somente 3% do total de produções analisadas correspondiam a publicações direcionadas à medicina veterinária. Segundo esses

autores, a medicina humana é a mais prevalente no contexto das nanotecnologias, sendo a temática de 93% dos artigos verificados pelos pesquisadores, acompanhada da área da agricultura que é representada por 4% das publicações.

Em relação às principais espécies animais contempladas nos artigos encontrados (Figura 9), foi observado que a maioria das publicações, totalizando 26, engloba uma variedade de espécies, principalmente devido ao fato de serem, em grande parte, revisões. Cães e gatos, agrupados em uma única categoria devido à sua semelhança em doenças e caracterização como os principais animais de companhia, são os animais mais apresentados como temática específica, estando destacados em 21 trabalhos científicos. Os artigos que se abordam, no mesmo texto, duas ou mais diferentes espécies de animais de produção foram contabilizados na categoria “Múltiplos animais de produção”, totalizando 14 publicações. A aves, englobando ambas de corte e postura são exclusivamente tópico de outros 14 artigos, sendo acompanhadas pelos bovinos e suínos, com 9 publicações dedicadas à cada um dos grupos.

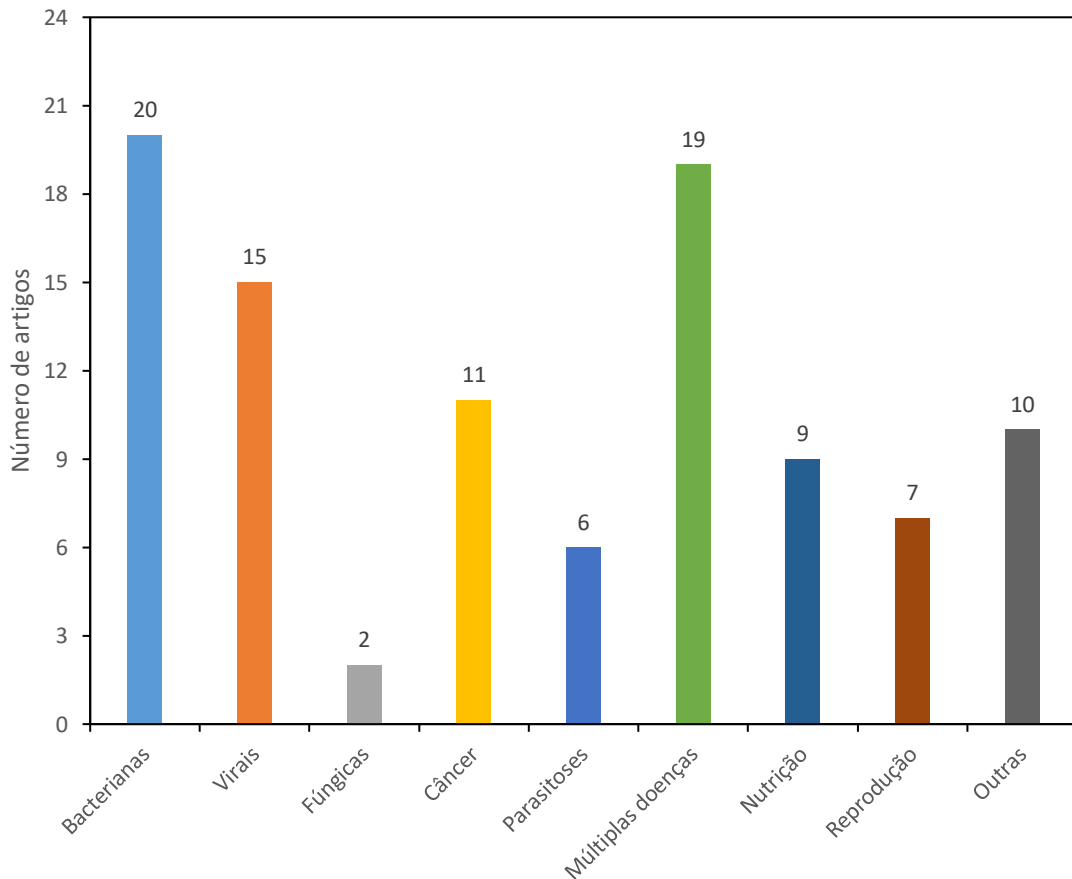
Figura 9 - Espécies animais contempladas nos artigos publicados nos últimos 10 anos nas bases CAB direct and PubMed.



Fonte: elaborado pelo autor.

Quanto ao tratamento terapêutico e outras aplicações que são abordadas nos artigos analisados (Figura 10), se destacam as doenças infecciosas de modo que as de origem bacteriana correspondem à 20 do total e as virais a outros 15. O câncer, de diversos tipos, é tema de 11 das produções seguido pelas parasitoses com 6 publicações. Outros tópicos recorrentes a destacar, que não necessariamente se conectam a doenças específicas, foram aqueles que abordam a nutrição de animais de produção, com 9 publicações e aqueles referentes à reprodução, presentes em 7 artigos. Os artigos que têm como temática mais de uma doença no mesmo texto foram classificados e contados somente no grupo “Múltiplas doenças”.

Figura 10 – Tipos de doenças e outras aplicações da nanotecnologia na medicina veterinária contemplados nos artigos publicados nos últimos 10 anos, disponíveis nas bases CAB direct e PubMed.



Fonte: elaborado pelo autor.

Se observa também que dentre os 63 artigos que contemplam a aplicação da nanotecnologia na medicina veterinária, 20 se referem ao desenvolvimento de

vacinas, 30 abordam tratamentos medicamentosos e 13 apresentam métodos de diagnósticos.

Desconsiderando os artigos de revisão devido à multitudine de espécies, doenças e nanotecnologias referenciadas em um mesmo texto, foram listados os artigos originais encontrados e organizados por espécie, nanotecnologia e aplicação (Quadro 2). Essa organização visa permitir a visualização geral dos principais resultados oriundos da pesquisa nos bancos de dados.

Quadro 2 – Relação dos artigos encontrados sobre a aplicação da nanotecnologia na medicina veterinária por espécie animal, tipo de nanopartícula e utilização.

<b>Espécie</b>	<b>Aplicação</b>	<b>Tipo de nanopartícula</b>	<b>Fármaco/Agente terapêutico</b>	<b>Referência</b>
Cães	Câncer (Rastreamento)	Lipossoma	Nanotrast-CF800	Wan <i>et al.</i> , 2021.
	Raiva (Vacina)	Lipopolíplex núcleo-casca	RNA viral	Wan <i>et al.</i> , 2023.
	Cinomose	Nanopartículas de prata	Prata coloidal	Gastelum-Leyva <i>et al.</i> , 2022.
	Glioma	Oxido de ferro	Cetuximabe	Freeman <i>et al.</i> , 2018.
	Castração	Carreador lipídico nanoestruturado	Mangostão	Yostawonkul <i>et al.</i> , 2017.
		Carreador lipídico nanoestruturado	Flutamida	Tanyapanyachon <i>et al.</i> , 2023
	Leishmaniose (Diagnóstico)	Nanopartículas de ouro	Sonda DNA	Andreadou <i>et al.</i> , 2014.
	Otite externa	Nanopartículas de prata	Prata	Seo <i>et al.</i> , 2021
Câncer de cabeça e pescoço (Diagnóstico)	Nanopartículas de óxido de ferro	Ferumoxitol	Griffin <i>et al.</i> , 2019.	
Cães e gatos	Câncer de mama	Nanopartículas de ouro	Nanobastões de ouro	Abdoon <i>et al.</i> , 2016.



Gatos	Hipertireoidismo	Dendrímeros	Metimazol	Böhm <i>et al.</i> , 2020.
	Peritonite infecciosa	Nanopartículas poliméricas	Difilina	Hu <i>et al.</i> , 2017.
Bovinos	Mastite	Nanopartículas poliméricas	Biguanida	Leite <i>et al.</i> , 2021.
		Nanosuspensão	Cefquinoma	Mao <i>et al.</i> , 2022.
	Diarreia viral bovina (Vacina)	Sílica mesoporosa	Proteína viral	Mody <i>et al.</i> , 2015.
	Febre do vale do Rift (Diagnóstico)	Nanopartículas de ouro	Sonda RNA	Zaher <i>et al.</i> , 2017.
	Brucelose (Diagnóstico)	Nanopartículas de ouro	Anticorpos policlonais	Prakash <i>et al.</i> , 2021.
	Anaplasmosse (Vacina)	Sílica mesoporosa	Proteína viral	Zhao <i>et al.</i> , 2017.
Suínos	Influenza (Vacina)	Nanopartículas de alfa-d-glucana	Peptídeos de epítomos	Renu <i>et al.</i> , 2020.
		Nanopartículas poliméricas	Vírus inativado	Dhakar <i>et al.</i> , 2019.
		Nanopartículas de quitosana	Vírus inativado	Dhakar <i>et al.</i> , 2018.
		Lipossoma	Peptídeos de epítomos	Dhakar <i>et al.</i> , 2018.
	Síndrome reprodutiva e respiratória (Vacina)	Nanopartículas poliméricas	Vírus inativado	Binjawadagi <i>et al.</i> , 2014.
	Triquinose (Diagnóstico)	Nanopartículas de európio	Antígenos	Wang <i>et al.</i> , 2021.
Aves	Salmonelose (Vacina)	Nanopartículas de quitosana conjugadas com manose	Proteína viral	Han <i>et al.</i> , 2020.
		Nanopartículas de quitosana	Proteína viral	Renu <i>et al.</i> , 2020.

	Influenza (Vacina)	Nanopartículas de selênio	Vírus inativado	Yehia <i>et al.</i> , 2022.
	Reprodução	Nanoemulsões	Astaxantina	Najafi <i>et al.</i> , 2020.
	Desinfecção/erradicação de biofilmes	Nanocompósitos de prata e cobre	Prata e cobre coloidal	Elsayed <i>et al.</i> , 2020.
Coelhos	Nutrição	Nanopartículas de selênio	Espirulina	El-ratel <i>et al.</i> , 2023.
		Nanopartículas de óxido de zinco	Zinco	Hassan <i>et al.</i> , 2023.
Caprinos	Peste dos pequenos ruminantes	Nanopartículas de prata	Prata	Khandelwal <i>et al.</i> , 2014.
Porquinho-da-índia	Brucelose	Nanopartículas de quitosana e alginato de sódio	Doxiciclina	Abo El-ela <i>et al.</i> , 2020
Equinos	Bactericida	Nanopartículas de prata	Prata	Frippiat <i>et al.</i> , 2021

Fonte: elaborado pelo autor.

Abaixo são descritos os principais artigos selecionados de acordo com a prevalência temática e destaque como produção científica, a partir da busca realizada, separados por enfermidade.

#### 4.2.1 Doenças infecciosas bacterianas e virais

##### 4.2.1.1 Mastite bovina

A mastite bovina é definida como uma inflamação das glândulas mamárias dos bovinos, sendo uma das doenças mais comuns e prejudiciais que afetam o gado leiteiro. Pode ter como causa fatores fisiológicos, traumáticos, metabólicos ou agentes infecciosos como bactérias, vírus e fungos. As bactérias são os causadores mais comuns, sendo estimado que estejam envolvidas 90% das ocorrências da doença. Essa infecção nos úberes das vacas também pode ser aguda ou crônica e afetar uma ou várias glândulas mamárias. Seus principais sintomas da mastite bovina incluem

inchaço, vermelhidão, dor e aumento da temperatura na região afetada. Do ponto de vista do bem-estar animal, sua presença resulta em desconforto, dor e estresse para o animal, podendo culminar na perda da função da glândula mamária e até mesmo na morte do animal em infecções sistêmicas. A produção de leite da vaca pode diminuir significativamente e a qualidade do leite pode ser afetada, tornando-o inadequado para o consumo humano (MASSOTE *et al.*, 2019).

Relacionado às perdas econômicas no âmbito mundial aproximadamente da ordem de 35 bilhões de dólares anuais, a mastite tem como tratamento de primeira escolha o uso de antibióticos para combater a infecção, juntamente com medidas de manejo, como ordenha higiênica e cuidados com o ambiente, a fim de prevenir a propagação da doença. As principais espécies de bactérias envolvidas nessa infecção são: *Staphylococcus aureus*, *Mycoplasma spp.*, *Streptococcus uberis*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae*. De acordo com a literatura, 50% dos casos infecciosos são causados pela *S. aureus* e apenas de 10 a 30% desses casos são tratáveis com antibióticos. Em parte, essa limitação ocorre devido ao desenvolvimento de resistência bacteriana e restrições ao uso de antibióticos em animais de produção (EL-SAYED; KAMEL, 2021).

A cefquinoma, antibiótico da classe das cefalosporinas, utilizado para tratamento da mastite, em sua apresentação padrão consiste em uma suspensão oleosa injetável via intramuscular que necessita ser aplicada uma vez ao dia e que tem como limitações sua baixa estabilidade, baixa biodisponibilidade e o efeito adverso de irritação muscular no local de aplicação. Como alternativa ao problema, Mao *et al.* (2022) desenvolveram uma formulação que se baseia na nanosuspensão oleosa do fármaco a fim de contornar esses entraves. As nanosuspensões oleosas de cefquinoma foi preparada por moagem, empregando Labrafac™ PG como fase oleosa e Labrasol® como estabilizante. Estudos farmacocinéticos em ratos mostraram que formulação Nano tecnológica foi capaz de aumentar em aproximadamente 58% a biodisponibilidade do fármaco com relação ao medicamento injetável convencional, quando administrados pela via intramuscular. A otimização da formulação resultou em uma suspensão de viscosidade adequada, sem a ocorrência de dor no local da administração.

A prevenção também é fundamental para reduzir a incidência de mastite e inclui práticas de ordenha adequadas, higiene, manejo e monitoramento regular da saúde

das vacas. Nesse ponto, a desinfecção dos úberes antes e depois da atividade de ordenha é uma importante medida para evitar a infecção dos animais nesse órgão. Para tanto, são utilizados desinfetantes tais como digluconato de clorexidina, dicloroisocianurato de sódio e iodopovidona. Leite e colaboradores (2021) desenvolveram nanopartículas de polihexanida biguanida e avaliaram a atividade desinfetante contra *S. aureus* causadores de mastite, comparando os resultados com demais desinfetantes utilizados comercialmente. A partir de ensaio de microdiluição *in vitro*, foi observado que a nanoformulação de biguanida apresentou o menor valor de concentração ( $< 0,03 \mu\text{g/mL}$ ) para inibir o crescimento de 90% dos microrganismos, seguido da clorexidina ( $\geq 0,25 \mu\text{g/mL}$ ), biguanida padrão ( $\geq 0,5 \mu\text{g/mL}$ ), dicloroisocianurato ( $\geq 500 \mu\text{g/mL}$ ), e iodopovidona ( $\geq 8000 \mu\text{g/mL}$ ). Esses resultados demonstram que a biguanida nanoparticulada pode vir a ser uma boa candidata à agente desinfetante na prática de ordenha.

#### 4.2.1.2 Peritonite infecciosa felina

A peritonite infecciosa felina (PIF) tem como agente causador um coronavírus felino com mutações que favorecem tropismo aos macrófagos, chamado de vírus da peritonite infecciosa felina (FIPV). Não existem no momento vacinas para a PIF, que é considerada incurável e, portanto, uma das mais sérias e fatais doenças virais em felinos domésticos. A fusão do vírus com as membranas endossomais das células hospedeiras, facilitada por um baixo pH, é um evento importante para a cascata de infecção. A enzima ATPase Vacuolar (V-ATPase) produzida pelos coronavírus felinos é identificada como um fator responsável pela diminuição do pH, uma vez que bombeia prótons para dentro dos compartimentos endossomais. Nesse cenário, a difilina, um componente natural da planta *Cleistanthus collinus* foi identificada como um potente inibidor da V-ATPase (HU *et al.*, 2017).

Pesquisadores então desenvolveram uma formulação de difilina encapsulada em nanopartículas poliméricas constituídas de ácido polilático-co- glicólico conjugado ao polietilenoglicol (PLGA-PEG) com objetivo de estabelecer um tratamento antiviral para a PIF. As nanopartículas de PLGA-PEG foram selecionadas por serem biocompatíveis e apresentarem a capacidade de incorporar um fármaco hidrofóbico, como a difilina, eliminando a necessidade do uso de solventes orgânicos, além de

facilitar a captura intracelular por endocitose, favorecendo a entrega do fármaco ao alvo terapêutico. Estudos *in vitro* mostraram que as nanopartículas de PLGA-PEG contendo a difilina apresentam um perfil de segurança melhorado, além de uma atividade inibitória aumentada contra o FIPV, quando comparado ao fármaco não encapsulado. Em estudos usando células fcwf-4 infectadas por FIPV, a concentração inibitória de 50% (IC<sub>50</sub>) foi de 9,75 nM para as nanopartículas de PLGA-PEG e de 590 nM para o fármaco não encapsulado. Adicionalmente, as nanopartículas contendo difilina mostraram ser bem toleradas após a administração de altas doses em camundongos. Como desfecho dos experimentos, os pesquisadores destacam a efetividade do composto e afirmam que esse representa uma abordagem de tratamento promissora contra a doença (HU *et al.*, 2017).

#### 4.2.1.3 Cinomose

A cinomose é uma doença cujo agente causador são cepas do RNA-vírus *Canine Distemper Virus* do gênero *Mobillivirus*, relacionado aos vírus do sarampo humano e da peste bovina. Acomete diversas espécies, mas em especial os cães domésticos com três a seis meses de idade. Sua principal via de infecção é o trato respiratório, onde se multiplica e a partir de onde se dissemina pelo sistema linfático para o trato gastrointestinal e o sistema nervoso central (SNC). O acometimento do SNC caracteriza a instauração da cinomose neurológica, que pode levar à uma série de sintomas tais como a mioclonia, que consiste em movimentos espasmódicos rítmicos e repetitivos espontâneos, convulsões, encefalite, dentre outros. De acordo com a severidade do dano ao SNC e a capacidade de defesa do animal, a doença pode ser fatal em poucos dias, evoluir em semanas e tornar-se letal ou ser eventualmente superada. A vacinação é sua melhor medida profilática e atualmente não possui tratamento específico, sendo utilizado somente tratamento de suporte e sintomático (DAS CHAGAS *et al.*, 2023).

Considerando estudos prévios que mostraram a atividade antiviral *in vitro* das nanopartículas de prata (AgNPs) contra o herpes-vírus e vírus da peste dos pequenos ruminantes, Gastelum-Leyva e colaboradores (2022) avaliaram, em teste clínico randomizado e duplo-cego, a eficácia e segurança de AgNPs no tratamento da cinomose. Um total de 207 cães foram utilizados no experimento, os quais foram

divididos em dois grupos: Grupo 1, que não apresentavam sintomas neurológicos e, Grupo 2, já diagnosticados com cinomose neurológica. Os grupos foram então subdivididos, de modo que o Grupo 1a recebeu tratamento de suporte e as nanopartículas de prata pelas vias oral e nasal, enquanto o Grupo 1b recebeu apenas o tratamento de suporte padrão. O mesmo protocolo de administração foi adotado para o Grupo 2, ou seja, dos animais diagnosticados com cinomose neurológica. Como resultado foi observado que dentre os animais com cinomose não neurológica, a taxa de sobrevivência dos cães que receberam as AgNPs foi de 84,6% contra 15,2% dos que não receberam. No caso dos animais com cinomose neurológica instaurada, a taxa de sobrevivência foi de 65,5% para os que receberam as AgNPs e de 0% para os que tiveram somente o tratamento de suporte. Como conclusão, os autores sugerem que essa modalidade terapêutica pode ser considerada como forma de tratamento promissora para cães afetados pelo vírus da cinomose.

## **4.2.2 Câncer**

### *4.2.2.1 Glioma canino*

Os gliomas são tumores cerebrais que se desenvolvem no SNC, podendo ocorrer no cérebro e na medula espinhal. Em cães, são o segundo tipo mais comum de câncer no cérebro, tendo prevalência e prognóstico similares aos gliomas em humanos, com taxa de sobrevivência menor do que um ano. Como alvo terapêutico para os gliomas caninos, foi identificada super expressada a proteína transmembrana chamada receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), que é considerado um fator oncogênico também em glioblastomas em humanos. O medicamento cetuximabe é um anticorpo monoclonal que se liga à EGFR e inibe a transdução de sinal oncogênica que, portanto, é capaz de reduzir a proliferação celular, inibir a angiogênese das células tumorais e promover a apoptose. Considerando prévios estudos que mostraram que nanopartículas de óxido de ferro (IONPs) conjugadas ao cetuximabe exibem atividade antitumoral em modelos de glioma, Freeman e colaboradores (2018) avaliaram o seu efeito no tratamento do glioma canino. Visto que o cetuximabe apresenta limitada capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica, as nanopartículas foram administradas por meio da entrega reforçada por convecção, que consiste na perfusão do nanomedicamento conjugado

através de catéteres diretamente ao cérebro dos cães. A análise volumétrica do tumor mostrou uma redução mediana no volume em 54% após 1 mês de tratamento. No entanto, os autores indicaram que ainda existem limitações a esse tratamento e que mais testes clínicos são ainda necessários, porém, o método de tratamento mostrou ser promissor.

### 4.2.3 Parasitoses (Diagnóstico molecular)

#### 4.2.3.1 *Leishmaniose canina*

Sendo uma doença tropical negligenciada, a leishmaniose, zoonose causada pelos protozoários do gênero *Leishmania*, afeta aproximadamente 12 milhões de pessoas e tem incidência de 1,5 a 2 milhões de novos casos por ano mundialmente. Seus principais métodos de diagnósticos incluem o exame por microscopia direta ou de cultura, detecção de anticorpos através de testes rápidos, e testes moleculares como de Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) e PCR em tempo real. A aplicação dos testes mais avançados, especialmente os métodos moleculares, demanda pessoal especializado, equipamentos sofisticados e, portanto, resulta em custos mais elevados (GEDDA *et al.*, 2021).

Visando reduzir custos e obter sistemas mais compactos e sensíveis que usam pequenas quantidades de amostras, Andreadou *et al.* (2014) desenvolveram um modelo de detecção de *Leishmania spp.* usando nanopartículas de ouro (AuNPs). Sondas de oligonucleotídeos foram obtidas a partir da sequência de nucleotídeos do cinetoplasto que são altamente conservados nas espécies de *Leishmania*. Estas sequências de oligonucleotídeos foram então conjugadas às AuNPs., permitindo o reconhecimento de sequências de nucleotídeos complementares. Ao entrar em contato com o DNA da *Leishmania* as nanopartículas conjugadas mudam de cor, em decorrência da ressonância plasmônica, que consiste numa alteração do índice de refração do material em virtude de mudança na polaridade ou na agregação ou dispersão do nanomaterial. Esse sistema foi testado com amostras de sangue de cães e validado por teste de PCR, resultando em uma sensibilidade de 92% e especificidade de 100%, com o limite de detecção de 11,5 ng/μl de amostra. O método desenvolvido foi descrito como sendo fácil, rápido e acessível, podendo ser

considerado como uma solução diagnóstica para localidades com poucos recursos, especialmente para triagem em áreas endêmicas.

#### **4.2.4 Reprodução**

##### *4.2.4.1 Castração não cirúrgica*

A castração cirúrgica é, na prática veterinária o mais importante método de controle da superpopulação de animais domésticos para evitar ninhadas indesejadas, transmissão de zoonoses e abandono de cães e gatos. Entretanto, o procedimento apresenta riscos anestésicos e cirúrgicos, além de ser custoso quanto aos processos em si e a necessidade de acompanhamento pós-operatório (ALVES; HEBLING, 2020).

Na reprodução, a testosterona é um hormônio essencial no processo de formação da barreira hemato-testicular, a qual promove a produção do esperma. A barreira hemato-testicular é formada por junções de oclusão, junções de aderência e junções gap entre as células de Sertoli, que são células de suporte dos túbulos seminíferos. Na ausência de testosterona, espermatozoides funcionais raramente são desenvolvidos, levando à infertilidade. A flutamida (FLT), um antagonista da testosterona utilizado para o tratamento do câncer de próstata, pode ser considerada uma alternativa como contraceptivo para animais. Porém sua utilização é bastante desafiadora devido à sua baixa biodisponibilidade, que resulta na necessidade de repetidas administrações do medicamento, dada sua baixa solubilidade em água e curta meia-vida, uma vez que seu efeito contraceptivo não é permanente e é revertido ao término da atividade do medicamento no organismo. Nesse contexto, entendendo que carreadores lipídicos nanoestruturados têm grande capacidade de carrear fármacos altamente hidrofóbicos e melhorar sua biodisponibilidade, um grupo de pesquisadores realizou o encapsulamento da flutamida nesse sistema e testou a sua funcionalidade *in vitro*. A formulação de flutamida nanoencapsulada (FLT-NLC) demonstrou um perfil de liberação lento, tendo sido mensurado aproximadamente 60% da concentração liberada em comparação com a FLT não encapsulada após 168 h. Isso sugere a obtenção de uma atividade farmacológica prolongada e possibilidade de diminuição do número de administrações. Para manter a barreira hemato-testicular, a testosterona desempenha um papel importante na síntese de proteínas das junções



oclusivas Claudina-11 (CLDN11) e Ocludina (OCLN). Neste estudo, os autores evidenciaram que a flutamida reduz a expressão do RNAm para CLDN11 e OCLN. Para a CLDN11, metade da dose da flutamida encapsulada foi necessária para a redução da expressão do RNAm, quando comparado ao fármaco livre. Em conclusão, os autores consideram a FLT-NLC uma abordagem promissora agente para castração não cirúrgica na prática veterinária (TANYAPANYACHON *et al.*, 2023).

A associação do extrato do pericarpo da fruta asiática mangostão (*Garcinia magostana* L) foi realizada por Yostawonkul *et al.* (2017), com o objetivo de obter um método de castração não cirúrgico para animais. Em experimento com células de Franz, usando discos de ultrafiltração, a liberação do extrato de mangostão a partir do carreador lipídico nanoestruturado (AM-NLC) apresentou perfil bifásico, com 25% dos ativos liberados nas primeiras 10h, seguido de uma liberação sustentada por pelo menos 50h. No teste com cultura de células germinativas testiculares CG-1, uma concentração de 60  $\mu\text{M}$  da solução extrativa foi necessária para a obtenção de 100% de morte celular, ao passo que apenas 6,25  $\mu\text{M}$  do extrato nanoencapsulado foi necessário para a morte de 100% das células. Adicionalmente, testes *ex vivo* com tecido proveniente de testículos de gatos evidenciaram a capacidade do AM-NLC em causar significativa morte celular nos túbulos seminíferos, em concentrações acima de 500  $\mu\text{g/mL}$ . Os pesquisadores descrevem que ainda são necessárias avaliações clínicas quanto a alterações nos testículos, níveis de testosterona, motilidade dos espermatozoides e possíveis efeitos adversos, para estabelecer o uso da AM-NLC como um método de castração não cirúrgica na prática, mas sugerem que a plataforma pode vir a ser utilizada para este fim no futuro.

## **4.2.5 Outras doenças**

### *4.2.5.1 Hipertireoidismo felino*

Nos felinos domésticos, o hipertireoidismo é a doença hormonal mais comum para animais com mais de oito anos de idade. Seus variados sintomas incluem perda de peso, polifagia, polidipsia, vômitos, taquicardia, sopro no coração, entre outros. O tratamento medicamentoso de escolha para essa enfermidade é o tiamazol, também conhecido como metimazol, que inibe a produção de tiroglobulina precursora dos

hormônios T3 e T4. Administrado oralmente no tratamento de gatos, esse medicamento é comumente associado a efeitos adversos gastrointestinais, que acometem de 10 a 20% dos animais. Outro problema é que 40% dos tutores relatam dificuldade em administrar medicações orais aos seus gatos regularmente. Com o intuito de contornar as dificuldades supracitadas, Böhm e colaboradores (2020) investigaram a eficácia e segurança de uma nova formulação transdérmica de tiamazol, constituída de uma pomada contendo nanocarreadores multicasca-núcleo dendríticos em gatos hipertensos. O local de aplicação escolhido foi a parte interna da orelha dos gatos, onde existem poucos pelos, sendo essa atividade feita pelos próprios tutores nas suas residências com o auxílio de um dosador fornecido pelos pesquisadores. Após três semanas, quase a totalidade dos gatos apresentaram melhora clínica observada no ganho de peso, além da diminuição do nível sérico de T4. Aproximadamente metade dos animais teve os níveis hormonais reduzidos para valores normais, indicando sucesso terapêutico de 50%. Os resultados terapêuticos obtidos foram similares aqueles obtidos para formulações de polietilenoglicol ou organogel. Porém, é ressaltado que os alvos terapêuticos de T4 no sangue eram diferentes em cada estudo, o que pode ter gerado distorções. Os pesquisadores acreditam que com um tratamento mais longo e aumento gradual da dosagem seria possível obter efeitos terapêuticos também em animais que apresentavam níveis mais altos de hipertireoidismo. Não foram observados efeitos adversos nos animais, como vômitos e outros efeitos gastrointestinais, ou coceira e vermelhidão na região aplicada. Em conclusão, os autores afirmam que a pomada de tiamazol é adequada para o tratamento de hipertireoidismo felino e pode ser uma opção especialmente para gatos que recusam administração oral ou apresentam efeitos colaterais ao medicamento padrão.

## 5 CONCLUSÕES

A nanotecnologia se apresenta, sem sombra de dúvida, como uma área de crescente desenvolvimento nas ciências farmacêuticas, na medicina veterinária e nas demais disciplinas da saúde. Seus avanços têm sido incrementais na última década e são observados tanto em produções acadêmicas quanto no registro de patentes, apesar da evidente limitação do Brasil no que se refere ao segundo item.

Existe uma predominância de publicações que abordam doenças infecciosas, porém, essa informação não parece restringir o escopo de prospecções. As aplicações da nanotecnologia na medicina veterinária abrangem os mais variados temas, não sendo possível apontar uma única direção a ser sugerida como campo de estudo a ser pesquisado, nicho de mercado a ser explorado ou produto a ser desenvolvido para enfermidade específica. Apesar disso, ficou demonstrado que ainda existem muitas oportunidades a serem investigadas, especialmente dado o baixo percentual, frente às produções dedicadas à saúde humana, de publicações e patentes que se relacionam exclusivamente com a saúde animal.

Como perspectiva, o trabalho acadêmico aqui apresentado foi construído de forma que esperamos poder auxiliar a exploração dos temas propostos, servir como ponto de partida para pesquisas mais aprofundadas, informar quaisquer partes interessadas nos assuntos aqui examinados e fomentar o interesse em uma área pouco explorada dentro das ciências farmacêuticas.

## REFERÊNCIAS

ABDOON, Ahmed S. et al. Efficacy and toxicity of plasmonic photothermal therapy (PPTT) using gold nanorods (GNRs) against mammary tumors in dogs and cats. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine**, v. 12, n. 8, p. 2291-2297, 2016.

ABO EL-ELA, Fatma I. et al. Treatment of brucellosis in guinea pigs via a combination of engineered novel pH-responsive curcumin niosome hydrogel and doxycycline-loaded chitosan–sodium alginate nanoparticles: an in vitro and in vivo study. **AAPS PharmSciTech**, v. 21, p. 1-11, 2020.

AGÊNCIA BRASIL. Valor da produção agropecuária fecha 2022 em R\$ 1,189 trilhão. 2023. Disponível em: <<https://agenciabrasil.ebc.com.br/economia/noticia/2023-01/valor-da-producao-agropecuaria-fecha-2022-em-r-1189-trilhao>>. Acesso em: 20 de novembro de 2023.

ANDREADOU, Margarita et al. A novel non-amplification assay for the detection of *Leishmania* spp. in clinical samples using gold nanoparticles. **Journal of microbiological methods**, v. 96, p. 56-61, 2014.

ALI, Ahmad et al. Role of nanotechnology in animal production and veterinary medicine. **Tropical Animal Health and Production**, v. 53, p. 1-14, 2021.

ALVES, Brunna Fernanda Arraez; HEBLING, Leticia Maria Graballos Ferraz. Vantagens e desvantagens da castração cirúrgica de cães domésticos. Uma revisão integrativa de literatura. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 9, p. 73157-73168, 2020.

BINJAWADAGI, Basavaraj et al. An innovative approach to induce cross-protective immunity against porcine reproductive and respiratory syndrome virus in the lungs of pigs through adjuvanted nanotechnology-based vaccination. **International journal of nanomedicine**, p. 1519-1535, 2014.

BÖHM, D. et al. Nanocarrier in veterinary medicine-a pilot study for the treatment of feline hyperthyroidism with a nano-carrier based thiamazole ointment. **Schweizer Archiv Fur Tierheilkunde**, v. 162, n. 4, p. 223-234, 2020.

BRIZOLA, Jairo; FANTIN, Nádia. Revisão da literatura e revisão sistemática da literatura. **Revista de Educação do Vale do Arinos-RELVA**, v. 3, n. 2, 2016.

CADIOLI, Luiz Paulo; SALLA, Luzia Dizulina. Nanotecnologia: um estudo sobre seu histórico, definição e principais aplicações desta inovadora tecnologia. **Revista de Ciências exatas e tecnologia**, v. 1, n. 1, p. 98-105, 2006.

CAMPOS, Bruno Gomes de. Mercado pet na visão do médico veterinário. 2017.

CARVALHO, Suzana Gonçalves et al. Advances and challenges in nanocarriers and nanomedicines for veterinary application. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 580, p. 119214, 2020.

CNA. Confederação da Agricultura e Pecuária do Brasil. Panorama do Agro. 2021. Disponível em: <<https://www.cnabrazil.org.br/cna/panorama-do-agro>>. Acesso em: 20 de novembro de 2023.

DAS CHAGAS, Máira Maria Meira et al. Cinomose Canina: Revisão de Literatura: Distemper Canine: Literature Review. **Brazilian Journal of Animal and Environmental Research**, v. 6, n. 1, p. 384-397, 2023.

DHAKAL, Santosh et al. Mucosal immunity and protective efficacy of intranasal inactivated influenza vaccine is improved by chitosan nanoparticle delivery in pigs. **Frontiers in immunology**, v. 9, p. 934, 2018.

DHAKAL, Santosh et al. Liposomal nanoparticle-based conserved peptide influenza vaccine and monosodium urate crystal adjuvant elicit protective immune response in pigs. **International journal of nanomedicine**, p. 6699-6715, 2018.

DHAKAL, S. et al. Evaluation of CpG-ODN-adjuvanted polyanhydride-based intranasal influenza nanovaccine in pigs. **Veterinary microbiology**, v. 237, p. 108401, 2019.

DOMINGUES, Cátia et al. Where is nano today and where is it headed? A review of nanomedicine and the dilemma of nanotoxicology. **ACS nano**, v. 16, n. 7, p. 9994-10041, 2022.

EL-RATEL, Ibrahim T. et al. The synergistic impact of Spirulina and selenium nanoparticles mitigates the adverse effects of heat stress on the physiology of rabbits bucks. **Plos one**, v. 18, n. 7, p. e0287644, 2023.

EL-SAYED, Amr; KAMEL, Mohamed. Bovine mastitis prevention and control in the post-antibiotic era. **Tropical animal health and production**, v. 53, p. 1-16, 2021.

FREEMAN, A. Courtenay et al. Convection-enhanced delivery of cetuximab conjugated iron-oxide nanoparticles for treatment of spontaneous canine intracranial gliomas. **Journal of Neuro-Oncology**, v. 137, p. 653-663, 2018.

FRIPPIAT, Thibault et al. Evaluation of the bactericidal effect of nebulized silver nanoparticles on common respiratory bacteria in horses—in vitro studies. **Journal of Equine Veterinary Science**, v. 103, p. 103635, 2021.

GASTELUM-LEYVA, Fabian et al. Evaluation of the Efficacy and Safety of Silver Nanoparticles in the Treatment of Non-Neurological and Neurological Distemper in Dogs: A Randomized Clinical Trial. **Viruses**, v. 14, n. 11, p. 2329, 2022.

GEDDA, Mallikarjuna Rao et al. Nanodiagnostics in leishmaniasis: A new frontiers for early elimination. **Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology**, v. 13, n. 2, p. e1675, 2021.

GRIFFIN, Lynn; FRANK, Chad B.; SEGUIN, Bernard. Pilot study to evaluate the efficacy of lymphotropic nanoparticle enhanced MRI for diagnosis of metastatic disease in canine head and neck tumours. **Veterinary and comparative oncology**, v. 18, n. 2, p. 176-183, 2020.

HAN, Yi et al. Mannose-modified chitosan-nanoparticle-based Salmonella subunit oralvaccine-induced immune response and efficacy in a challenge trial in broilers. **Vaccines**, v. 8, n. 2, p. 299, 2020.

HASSAN, Fawzia A. et al. Dietary zinc-chitosan nanoparticles addition influences on growth performance, apparent total tract digestibility, carcass indices, and immune function in weaned rabbits. **Animal Biotechnology**, p. 1-9, 2023.

HU, Che-Ming Jack et al. Nanoparticulate vacuolar ATPase blocker exhibits potent host-targeted antiviral activity against feline coronavirus. **Scientific reports**, v. 7, n. 1, p. 13043, 2017.

IANISKI, Lara Baccarin et al. Nanotechnology in veterinary medicine: a review. **Ciência Rural**, v. 52, 2021.

JAFARY, Fariba; MOTAMEDI, Shima; KARIMI, Isaac. Veterinary nanomedicine: Pros and cons. **Veterinary Medicine and Science**, v. 9, n. 1, p. 494-506, 2023.

KHANDELWAL, Nitin et al. Silver nanoparticles impair Peste des petits ruminants virus replication. **Virus research**, v. 190, p. 1-7, 2014.

LEITE, R. F. et al. Antimicrobial activity of polyhexamethylene biguanide nanoparticles against mastitis-causing Staphylococcus aureus. **JDS communications**, v. 2, n. 5, p. 262-265, 2021.

MAO, Yujuan et al. Cefquinome sulfate oily nanosuspension designed for improving its bioavailability in the treatment of veterinary infections. **International Journal of Nanomedicine**, p. 2535-2553, 2022.

MAPA. Ministério da Agricultura e Pecuária. **Projeções do Agronegócio 2022/2023 a 2032/2033**, Brasília, 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/politica-agricola/todas-publicacoes-de-politica-agricola/projecoes-do-agronegocio/projecoes-do-agronegocio-2022-2023-a-2032-2033.pdf/>. Acesso em: 20 de novembro de 2023.

MASSOTE, Vitória Pereira et al. Diagnóstico e controle de mastite bovina: uma revisão de literatura. **Revista Agroveterinária do Sul de Minas-ISSN: 2674-9661**, v. 1, n. 1, p. 41-54, 2019.

MAZDAEI, Mahsa; ASARE-ADDO, Kofi. A mini-review of nanocarriers in drug delivery systems. **British Journal of Pharmacy**, v. 7, n. 1, p. 1-13, 2022.

NAJAFI, Davood et al. Effect of astaxanthin nanoparticles in protecting the post-thawing quality of rooster sperm challenged by cadmium administration. **Poultry science**, v. 99, n. 3, p. 1678-1686, 2020.

MERCADO Pet Brasil 2023. **ABINPET – Associação Brasileira da Indústria de Produtos para Animais de Estimação**, São Paulo, 2023. Disponível em: <<https://abinpet.org.br/dados-de-mercado/>>. Acesso em: 14 de maio de 2023.

MODY, Karishma T. et al. Silica vesicle nanovaccine formulations stimulate long-term immune responses to the bovine viral diarrhoea virus E2 protein. **PLoS One**, v. 10, n. 12, p. e0143507, 2015.

PRAKASH, Chandan et al. Development and evaluation of a gold nanoparticle based Lateral Flow assay (LFA) strip test for detection of Brucella spp. **Journal of Microbiological Methods**, v. 184, p. 106185, 2021.

PRASAD, Rai Dharendra et al. A review on concept of nanotechnology in veterinary medicine. **ES Food & Agroforestry**, v. 4, p. 28-60, 2021.

RENU, Sankar et al. A nanoparticle-poly (I: C) combination adjuvant enhances the breadth of the immune response to inactivated influenza virus vaccine in pigs. **Vaccines**, v. 8, n. 2, p. 229, 2020.

RENU, Sankar et al. Chitosan-adjuvanted Salmonella subunit nanoparticle vaccine for poultry delivered through drinking water and feed. **Carbohydrate polymers**, v. 243, p. 116434, 2020.

RENU, Sankar et al. Oral deliverable mucoadhesive chitosan-salmonella subunit nanovaccine for layer chickens. **International journal of nanomedicine**, p. 761-777, 2020.

SANFELICE, Rafaela Cristina; PAVINATTO, Adriana; CORRÊA, Daniel Souza; "Introdução à Nanotecnologia", p. 27-48. **Nanotecnologia Aplicada a Polímeros**. São Paulo: Blucher, 2022. ISBN: 9786555502527, DOI 10.5151/9786555502527-01.

SANTOS, Jéssica Teixeira dos et al. Sistemas de entrega de fármacos: fundamentos e avanços. In: **9º Workshop do Programa de Mestrado Profissional Tecnologia em Química e Bioquímica da USP-AMPT**. 2021.

SANTOS, Nuno C. Nanomedicina–Ciência, Tecnologia e Educação. **Nanotecnologias e OGM-Ciência, Ética, Sociedade. Actas do 11º Seminário do CNECV**, p. 27-33, 2011.

SEO, Mimi; OH, Taeho; BAE, Seulgi. Antibiofilm activity of silver nanoparticles against biofilm forming *Staphylococcus pseudintermedius* isolated from dogs with otitis externa. **Veterinary Medicine and Science**, v. 7, n. 5, p. 1551-1557, 2021.

STIPKOVIC FILHO, Marco. Nanotecnologia e nanomanufatura. **Revista Mackenzie de Engenharia e Computação**, v. 14, n. 1, 2014.

TANYAPANYACHON, Prattana et al. Interrupting the blood-testis barrier with a flutamide-loaded nanostructured lipid carrier: A novel nonsurgical contraceptive approach for male animals. **Theriogenology**, v. 206, p. 96-105, 2023.

WAN, Jennifer et al. Evaluating the feasibility and efficacy of a dual-modality nanoparticle contrast agent (Nanotrast-CF800) for image-guided sentinel lymph node mapping in the oral cavity of healthy dogs. **Frontiers in Veterinary Science**, p. 1088, 2021.

WAN, Jiawu et al. A single immunization with core-shell structured lipopolyplex mRNA vaccine against rabies induces potent humoral immunity in mice and dogs. **Emerging Microbes & Infections**, n. just-accepted, p. 2270081, 2023.

WANG, Xinyu et al. Development of a rapid and sensitive immunochromatographic strip based on EuNPs-ES fluorescent probe for the detection of early *Trichinella spiralis*-specific IgG antibody in pigs. **Veterinary Research**, v. 52, n. 1, p. 85, 2021.

YEHIA, Nahed et al. Selenium nanoparticles enhance the efficacy of homologous vaccine against the highly pathogenic avian influenza H5N1 virus in chickens. **Saudi Journal of Biological Sciences**, v. 29, n. 4, p. 2095-2111, 2022.

YOSTAWONKUL, Jakarwan et al. Nanocarrier-mediated delivery of  $\alpha$ -mangostin for non-surgical castration of male animals. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 16234, 2017.

ZAHER, Mostafa R. et al. Colorimetric detection of unamplified Rift Valley Fever virus genetic material using unmodified gold nanoparticles. **Applied biochemistry and biotechnology**, v. 184, n. 3, p. 898-908, 2018.

ZHAO, Liang et al. A partially purified outer membrane protein VirB9-1 for low-cost nanovaccines against *Anaplasma marginale*. **Vaccine**, v. 35, n. 1, p. 77-83, 2017.