

GRAFENO COMO NANOCARREADOR: INOVAÇÕES E DESAFIOS NA ENTREGA DIRECIONADA DE FÁRMACOS

Suélem Costa Moreira Soares¹

Stéffany Valente Paulo²

Alex Sandro Rodrigues Baiense³

RESUMO: O grafeno, é um nanomaterial verdadeiramente inovador. Com apenas a espessura de um átomo, ele se destaca por sua impressionante força e suas notáveis propriedades elétricas e eletrônicas. Por conta disso, a família de nanomateriais que inclui o grafeno e o óxido de grafeno tem sido amplamente explorada em diversas áreas, em especial na medicina. Este artigo de revisão tem como objetivo analisar as aplicações mais recentes desses materiais na área da saúde. Dentre as principais abordagens, estão a entrega direcionada de medicamentos e fármacos em tratamentos como o de câncer, terapia genética, combate a microrganismos e, mais recentemente, em terapias para doenças como o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV). Apesar de seu grande potencial, a toxicidade ainda é um dos principais obstáculos para a sua utilização em tratamentos. Por isso, este artigo também como objetivo principal investigar a biocompatibilidade do grafeno e as técnicas mais recentes desenvolvidas no mercado visando a garantia da redução da sua toxicidade, tornando-o mais seguro e eficaz para uso terapêutico.

754

Palavras-chave: Grafeno. Nanomateriais de grafeno. Transporte de fármacos. Segurança e biocompatibilidade.

ABSTRACT: Graphene is a truly innovative nanomaterial. Only one atom thick, it stands out for its impressive strength and remarkable electrical and electronic properties. Because of this, the family of nanomaterials that includes graphene and graphene oxide has been widely explored in various fields, especially medicine. This review article aims to analyze the most recent applications of these materials in healthcare. Among the main approaches are the targeted delivery of drugs and pharmaceuticals in treatments such as cancer, gene therapy, combating microorganisms, and, more recently, in therapies for diseases such as the Human Immunodeficiency Virus (HIV). Despite its great potential, toxicity remains one of the main obstacles to its use in treatments. Therefore, this article also aims to investigate graphene's biocompatibility and the most recent techniques developed in the market to ensure the reduction of its toxicity, making it safer and more effective for therapeutic use.

Keywords: Graphene. Graphene nanomaterials. Drug delivery. Safety and biocompatibility.

¹ Graduada em farmácia, UNIG. Mestre em ciências UFRRJ.

² Graduada em Farmácia, UNIG.

³ Orientador do curso de Farmácia, UNIG. Farmacêutico Industrial - CRFRJ 7275.

INTRODUÇÃO

A tecnologia tornou-se um pilar fundamental na saúde, revolucionando a medicina e a farmácia de maneiras que antes eram inimagináveis. Sua importância vai muito além de meras ferramentas, sendo atualmente uma força motriz por trás de diagnósticos mais precisos, tratamentos mais eficazes e uma gestão de saúde mais inteligente. Em ciências da saúde, assim como na medicina, a tecnologia permite avanços como a telemedicina, que conecta pacientes a especialistas em qualquer lugar do mundo, e a cirurgia robótica, que realiza procedimentos com uma precisão milimétrica. Imagens de alta resolução, como ressonâncias magnéticas e tomografias, hoje oferecem uma visão detalhada do corpo humano, permitindo a detecção precoce de doenças (ALOWAIS ET AL, 2023). Na farmácia, a tecnologia transformou o desenvolvimento e a entrega de medicamentos. A farmacogenômica, por exemplo, utiliza dados genéticos para prescrever medicamentos personalizados, enquanto a nanotecnologia, por sua vez, permite a criação de sistemas de entrega ultra precisos, como os nanocarreadores baseados em carbono. O carbono é um elemento disponível na natureza, bastante versátil, capaz de formar a base de inúmeros compostos. Por muito tempo, acreditava-se que ele existia apenas em duas formas puras: o diamante e o grafite, no entanto, descobertas recentes revolucionaram a química do carbono, revelando nanoformas fascinantes como o grafeno, os nanotubos de carbono e os fulerenos (SIM; WONG, 2021).

755

A família de nanomateriais baseada em grafeno (GFNs) é um desses grupos notáveis. O grafeno, descoberto em 2004, é uma folha bidimensional de átomos de carbono que se destaca por suas propriedades excepcionais e por uma vasta área de superfície. Graças a essas características, o grafeno vem tornando-se um candidato ideal para diversas aplicações, especialmente na biomedicina e na entrega de medicamentos, pois pode levar fármacos diretamente a células específicas, como as cancerígenas, minimizando danos a tecidos saudáveis. Além da sua composição mais pura, existem outros membros dessa mesma família, como o Óxido de Grafeno (GO), o Óxido de Grafeno Reduzido (rGO), os Pontos Quânticos de Grafeno (GQDs) e as Nanofitas de Grafeno (GNRs). Modificações na estrutura desses materiais alteram suas propriedades, como a capacidade de se dissolver em água e a fluorescência, tornando-os mais adequados para fins terapêuticos. Hoje as aplicações terapêuticas dos GFNs incluem a entrega direcionada de medicamentos para doenças como o câncer, a entrega de biomoléculas (como DNA e proteínas) e o combate a microrganismos. Sua força e condutividade elétrica também os tornam excelentes para o desenvolvimento de biomateriais em engenharia de tecidos (ELAHI; ZEINALIPOUR-YAZDI, 2025)

Apesar do seu grande potencial inovador, a toxicidade e a tendência de formar aglomerados ainda são desafios para a saúde. Por isso, a família do grafeno é frequentemente modificada quimicamente para melhorar sua biocompatibilidade. Outros membros, como os GQDs, que emitem luz, são vistos como elementos ideais para monitorar a liberação de medicamentos dentro das células. Com todas essas inovações, parece que a era do carbono, e do nano-carbono em particular, está apenas começando dentro da área de ciências da saúde. Por isso, este trabalho visa investigar a biocompatibilidade do grafeno e as técnicas mais recentes desenvolvidas no mercado visando a garantia da redução da sua toxicidade, tornando-o mais seguro e eficaz para uso terapêutico, bem como, (1) revisar as propriedades físico-químicas e estruturais da família do grafeno (grafeno, óxido de grafeno e óxido de grafeno reduzido), destacando como essas características os tornam materiais promissores para a entrega de medicamentos e outras aplicações biomédicas; (2) analisar as principais aplicações terapêuticas dos nanomateriais de grafeno, com foco especial em sua utilização como nanocarreadores em tratamentos de câncer, terapias genéticas e combate a microrganismos; além de (3) avaliar os desafios de biocompatibilidade e toxicidade dos nanomateriais de grafeno, apresentando as estratégias e modificações recentes desenvolvidas para otimizar sua segurança e eficiência em ambientes biológicos.

756

METODOLOGIA

O presente trabalho foi desenvolvido por meio de uma revisão de literatura de caráter qualitativo e descritivo. O objetivo foi reunir, analisar e discutir as produções científicas mais relevantes que abordam a aplicação da família de nanomateriais de grafeno (GFNs) como nanocarreadores em diversas áreas terapêuticas. A pesquisa bibliográfica foi realizada em bases de dados científicas renomadas, como Google Acadêmico, Scielo, PubMed, e periódicos CAPES. Para a busca, utilizaram-se os seguintes descritores (ou palavras-chave) em português e inglês, combinados entre si: "grafeno", "nanocarreador", "entrega de fármacos", "terapia antimicrobiana", "terapia genética", "câncer", "biocompatibilidade do grafeno" e "toxicidade do grafeno".

Os critérios de inclusão abrangeram artigos de revisão, artigos originais, dissertações e teses publicados nos últimos 5 anos (2020 – 2025), os quais foram considerados apenas os trabalhos que apresentavam relação direta com os objetivos propostos e que estavam disponíveis com acesso ao texto completo. Por outro lado, foram excluídos os artigos que não abordavam diretamente a aplicação biomédica do grafeno, que tratavam de outras formas de nanocarreadores não baseados em carbono ou que não possuíam acesso livre ao conteúdo. Após

a seleção dos materiais, foi realizada uma leitura exploratória e analítica dos textos para identificar as principais descobertas, lacunas de conhecimento, convergências e divergências sobre o uso e os desafios dos GFNs no ramo da saúde e entrega de medicamentos. A análise dos dados foi conduzida de forma qualitativa, organizando os resultados em categorias temáticas que atendiam aos objetivos específicos deste estudo: (a) propriedades do grafeno e seus derivados para aplicação biomédica; (b) principais inovações na entrega direcionada de fármacos e terapias; e (c) desafios de segurança, toxicidade e biocompatibilidade.

DESENVOLVIMENTO

A chegada dos nanomateriais de grafeno (NMGs) ao cenário biomédico marcou um divisor de águas na busca por plataformas de entrega de fármacos e agentes terapêuticos mais eficientes. Sua estrutura bidimensional, com espessura de um átomo de carbono e uma organização em rede cristalina tipo "favo de mel" (Jha et al., 2021), confere-lhes propriedades eletrônicas, mecânicas e ópticas excepcionais. Tais características, juntamente com uma vasta área de superfície, estabilidade química e excelente condutividade, posicionam o grafeno e seus derivados, como o Óxido de Grafeno (GO) e o Óxido de Grafeno Reduzido (RGO), como nanocarreadores de alto potencial (Liu et al., 2013; Shobha et al., 2023). A versatilidade dos NMGs permite que sejam projetados para responder a estímulos internos e externos, transformando-os em "nanocarreadores inteligentes" capazes de liberar sua carga terapêutica de forma controlada e específica no local da doença (Jha et al., 2021). Essa precisão é o cerne da nanotecnologia aplicada à entrega de fármacos, prometendo revolucionar o tratamento de diversas patologias, conforme destacado por Emeihe et al. (2024).

757

O Grafeno como nanocarreador e sua entrega controlada de quimioterápicos

O tratamento do câncer continua sendo um dos maiores desafios da medicina moderna, em grande parte devido à toxicidade sistêmica dos quimioterápicos convencionais e à resistência tumoral. É neste contexto que os nanomateriais de grafeno demonstram seu maior potencial. O Óxido de Grafeno (GO), em particular, é amplamente explorado devido à sua capacidade de carregamento de fármacos, facilitada por interações de empilhamento e ligações de hidrogênio com moléculas terapêuticas (Liu et al., 2013). Ele também se destaca por sua alta capacidade de carregar diversos agentes quimioterápicos, como a Doxorrubicina (DOX) e a Adriamicina (ADR). O mecanismo de entrega controlada frequentemente explora as condições únicas do microambiente tumoral, por exemplo, o potencial hidrogeniônico (PH) mais ácido encontrado nos tumores e nos endossomas/lisossomas das células cancerosas pode ser utilizado como

gatilho para a liberação do fármaco. Esta sensibilidade permite que os nanocarreadores de GO, após internalização, o liberem exatamente onde é necessário, minimizando assim a sua exposição a tecidos saudáveis (Yang et al., 2015; Liu et al., 2013).

Além da quimioterapia tradicional, o GO funcionalizado também tem sido amplamente investigado na superação da multirresistência a medicamentos em células cancerosas, um obstáculo significativo para obtenção de um tratamento eficaz. Alguns estudos, como o realizado por Wu et al., 2012, indicam que o uso de nanocarreadores de GO pode reverter a resistência medicamentosa em células de câncer de mama (Liu et al., 2013).

Fototerapia Combinada

Outra aplicação revolucionária é a utilização do grafeno em terapias combinadas, como a terapia fototérmica (TF). Nanofolhas de Óxido de Grafeno Reduzido (RGO) ou grafeno funcionalizado exibem forte absorção na região do infravermelho próximo (NIR). Assim, ao serem irradiadas com luz NIR, essas nanopartículas exibem o potencial de converter a energia luminosa em calor de forma extremamente eficiente, levando à ablação térmica das células tumorais. O grafeno não apenas serve como agente fototérmico, mas também pode ser acoplado a agentes quimioterápicos, como a beta-lapachona, composto químico de origem natural com grande efeito antitumoral (Jha et al., 2021), criando uma poderosa combinação de quimio e fototerapia (Zhou et al., 2014, Jha et al., 2021; Yang et al., 2015).

758

Nanomateriais de grafeno em terapias genéticas e combate a ações antimicrobianas

Aqui eles surgem como carreadores não virais promissores neste campo, uma vez que óxido de grafeno, devido à presença de grupos funcionais tais como hidroxila, epóxi e carboxila em sua superfície, pode ser facilmente modificado com polímeros carregados positivamente (catiônicos), como polietilenimina (PEI). Logo, essas modificações permitem que ele se ligue eletrostaticamente ao material genético carregado negativamente e o proteja da degradação. Uma vez dentro da célula, o grafeno pode facilitar a "fuga endossomal," garantindo que a carga genética chegue ao seu alvo intracelular antes de ser destruída pelos lisossomos. Yang et al. (2015) destacam o potencial do nanografeno na entrega de genes, abrindo caminho para novas abordagens no silenciamento gênico e na expressão de proteínas terapêuticas, por exemplo, silenciando genes específicos para combater a resistência a medicamentos em tumores (Jha et al., 2021).

Além das aplicações em câncer e terapia genética, o potencial antimicrobiano do grafeno e seus derivados representa uma área de pesquisa crescente. Os NMGs podem atuar de duas maneiras principais:

- **Ação Bactericida Direta:** Onde o próprio grafeno, na sua versão original ou em óxido, pode interagir diretamente com as membranas celulares de bactérias. Acredita-se que as bordas afiadas das suas nanofolhas oxidem, cortem, e danifiquem as membranas, levando à lise celular. Além disso, a forte natureza oxidativa do GO pode gerar estresse oxidativo nas células microbianas, contribuindo para sua inativação.
- **Entrega Potencializada de Antibióticos:** Os NMGs também podem ser utilizados para aumentar a eficácia de antibióticos existentes, entregando altas concentrações do medicamento diretamente aos locais da infecção ou, em alguns casos, combinando a ação física do grafeno com a ação química do antibiótico.

Essas múltiplas frentes de atuação, desde a entrega precisa de quimioterápicos e agentes genéticos até a inibição direta de patógenos, reforçam a posição dos nanomateriais de grafeno como uma plataforma terapêutica verdadeiramente multidirecional.

Biocompatibilidade e Toxicidade do Grafeno: Estratégias de Otimização para Aplicações Biológicas

759

Embora NMGs demonstrem um potencial terapêutico impressionante, a sua translação clínica depende criticamente da superação de desafios relacionados à sua interação com sistemas biológicos complexos. A segurança é a principal barreira a ser transposta para que as promessas do grafeno se concretizem em tratamentos eficazes e seguros para o paciente. Por isso, avaliar a capacidade de um material de interagir com um sistema biológico sem produzir um efeito tóxico (biocompatibilidade) e a toxicidade é fortemente influenciada por suas características físico-químicas, como tamanho, forma, área de superfície, e, crucialmente, pela sua funcionalização, é de suma importância para aplicações nanomédicas.

No nível celular, a toxicidade tem sido avaliada em diversas linhas celulares. Embora o grafeno e o GO geralmente sejam considerados biocompatíveis em certas concentrações, em altas doses podem induzir estresse oxidativo e danos às membranas celulares (Shobha et al., 2023). Por exemplo, um estudo sobre o efeito toxicológico do óxido de grafeno em *Saccharomyces cerevisiae* demonstrou alterações metabólicas e outros efeitos biológicos, sublinhando a necessidade de avaliações cuidadosas (Zhang et al., 2013, apud em Shobha et al., 2023).

Entretanto, no nível sistêmico (*in vivo*), o principal desafio de biocompatibilidade reside no destino e na depuração (clearance) do nanocarreador no organismo. Nanopartículas,

incluindo NMGs, são rapidamente reconhecidas e eliminadas pelo sistema mononuclear fagocitário (SMF), onde macrófagos, especialmente as células de Kupffer no fígado, desempenham um papel central na remoção de nanocarreadores do sistema (Zhang et al., 2016; Sadauskas et al., 2007). A rápida depuração reduz a meia-vida do nanocarreador na circulação, limitando sua capacidade de atingir o alvo (tumores, por exemplo) e, consequentemente, diminuindo sua eficiência terapêutica. A sua acumulação em órgãos como o fígado e o baço também levanta preocupações de toxicidade durante o longo prazo.

Deste modo, para otimizar a segurança, eficácia e a duração dos nanomateriais de grafeno no ambiente biológico, a modificação da superfície (funcionalização) é a estratégia mais crítica e amplamente empregada, onde tem por objetivo criar uma "capa furtiva" que não apenas proteja o nanocarreador da detecção pelo SMF, mas também confira capacidade de mira e resposta a estímulos.

Técnicas como a PEGilação, que se baseia na conjugação de cadeias de Polietilenoglicol (PEG) na superfície do grafeno ou GO, é visto atualmente como a modificação mais fundamental. O PEG é um polímero hidrofílico e eletricamente neutro que, quando ligado ao NMG, cria uma camada estérica e hidrofílica que repele as proteínas plasmáticas. Ao evitar a opsonização (o processo de revestimento de partículas por proteínas que as marca para a depuração), ele prolonga significativamente a circulação do nanocarreador, permitindo que ele se acumule passivamente nos tumores através do Efeito de Permeabilidade e Retenção Aprimoradas (EPR) (Liu et al., 2013; Yang et al., 2015; Jha et al., 2021).

760

CONCLUSÃO

Esta pesquisa evidencia, que os nanomateriais de grafeno (NMGs) vão muito além do laboratório. Eles se tornaram uma das promessas mais quentes e relevantes na nanomedicina. Com sua estrutura única, quase como uma folha de átomo de carbono, e propriedades fantásticas (como uma enorme área de superfície), eles são perfeitos para atuar como nanocarreadores,

REFERÊNCIAS

ALOWAIS, S. A. et al. Revolutionizing healthcare: the role of artificial intelligence in clinical practice. **BMC Medical Education**, v. 23, n. 689, 2023.

ELAHI, N.; ZEINALIPOUR-YAZDI, C. D. Advances in the Synthesis of Carbon Nanomaterials Towards Their Application in Biomedical Engineering and Medicine. **C**, Basel, v. II, n. 2, p. 35, 2025.

EMEHE, E. V. et al. Revolutionizing drug delivery systems: Nanotechnology-based approaches for targeted therapy. **International Journal of Life Science Research Archive**, v. 7, n. 1, p. 040-058, 2024.

JHA, R. et al. Graphene-based nanomaterial system: a boon in the era of smart nanocarriers. **Journal of Pharmaceutical Investigation**, v. 51, n. 3, p. 245-280, 2021.

LIU, J.; Cui, L.; Losic, D. Graphene and graphene oxide as new nanocarriers for drug delivery applications. **Acta Biomaterialia**, v. 9, n. 12, p. 9243-9257, 2013.

SADAUSKAS, E. et al. Kupffer cells are central in the removal of nanoparticles from the organism. **Particle and Fibre Toxicology**, v. 4, n. 10, p. 1-7, 2007.

SHOBHA, M. S. et al. Exploring the potential of graphene and graphene oxide as innovative nano carriers for drug delivery. **Biochemical and Cellular Archives**, v. 23, n. 1, p. 1571-1576, 2023.

SIM, S.; WONG, N. K. Nanotechnology and its use in imaging and drug delivery (Review). **Biomedical Reports**, v. 14, n. 5, p. 42, 2021.

SLEPIČKOVÁ KASÁLKOVÁ, N.; SLEPIČKA, P.; ŠVORČÍK, V. Carbon Nanostructures, Nanolayers, and Their Composites. **Nanomaterials**, v. 11, n. 9, p. 2368, 2021.

WANG, K. et al. Biocompatibility of graphene oxide. **Nanoscale Research Letters**, v. 6, n. 1, p. 8, 2011.

WEN, H. Y. et al. Engineered redox-responsive PEG detachment mechanism in PEGylated _____ 761 nano-graphene oxide for intracellular drug delivery. **Small**, v. 8, n. 5, p. 760-769, 2012.

WU, J. et al. Graphene oxide used as a carrier for adriamycin can reverse drug resistance in breast cancer cells. **Nanotechnology**, v. 23, n. 35, p. 355101, 2012.

YANG, K. et al. The advancing uses of nano-graphene in drug delivery. **Expert Opinion on Drug Delivery**, v. 12, n. 4, p. 601-612, 2015.

YANG, K. et al. Graphene in mice: Ultrahigh in vivo tumor uptake and efficient photothermal therapy. **Nano Letters**, v. 10, n. 9, p. 3318-3323, 2010.

ZHANG, M. et al. Toxicological effect of graphene oxide on *Saccharomyces cerevisiae* evaluated by microcalorimetry and other biological effects. **PLoS One**, v. 8, n. 12, p. e82623, 2013.

ZHANG, R. X. et al. Importance of integrating nanotechnology with pharmacology and physiology for innovative drug delivery and therapy—an illustration with firsthand examples. **Nature Materials**, v. 15, n. 11, p. 1212-1221, 2016.

ZHENG, X. T.; Li, C. M. Restoring basal planes of graphene oxides for highly efficient loading and delivery of β -lapachone. **Molecular Pharmaceutics**, v. 9, n. 3, p. 615-621, 2012.

ZHI, F. et al. Functionalized graphene oxide mediated adriamycin delivery and miR-21 gene silencing to overcome tumor multidrug resistance in vitro. **PLoS One**, v. 8, n. 4, p. e60034, 2013.

ZHOU, L. et al. Combination of chemotherapy and photodynamic therapy using graphene oxide as drug delivery system. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, v. 135, p. 7–16, 2014.