



C A P Í T U L O 1

NANOTECNOLOGIA NA TERAPIA DO CÂNCER ORAL

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.165112613011>

Beatriz Espíndola Gonzaga

Yara Abrantes Nunes

Felipe Falce Paraiso Dutra

Larissa Shirley de Souza

Yara Abrantes Nunes

Pedro Henrique Trant Coutinho

Tony Eduardo Costa

Larissa Cazarim Elias

Gisele Maria Campos Fabri

RESUMO: Objetivo: Realizar uma revisão de literatura acerca do uso da nanotecnologia em diagnóstico e terapia do câncer oral, de modo a descrever os principais tipos de nanopartículas aplicadas ao câncer oral, explicar seu funcionamento como sistema de liberação de fármacos e expor as vantagens, as limitações e os desafios translacionais envolvidos. **Método:** Trata-se de uma revisão de literatura, que se deu através da busca nas bases de dados PubMed/MEDLINE, SciELO e Google Acadêmico, publicados no período de 2015 a 2025. Para a busca, utilizou-se os seguintes descritores: "nanotechnology", "nanoparticles", "nanomedicine", "nanomaterials", "drug delivery systems", "oral cancer", "mouth neoplasms", "oral squamous cell carcinoma", combinadas através do operador booleano "AND" ou "OR". Assim, os critérios de inclusão foram artigos publicados entre 2015 e 2025, disponíveis na íntegra, em português, espanhol ou inglês, e que abordavam o uso de nanopartículas aplicadas ao câncer oral. Foram excluídos trabalhos fora desse período, estudos sem relação

direta com o tema, materiais incompletos, duplicados ou sem rigor metodológico.

Resultados: Foram identificadas as nanopartículas poliméricas (PLGA, quitosana, alginato, gelatina, PLA e PEG), as nanopartículas lipídicas (lipossomos, SLNs, NLCs e nanoemulsões lipídicas) e as nanopartículas inorgânicas (ouro, prata, platina, óxido de zinco, óxido de ferro, óxido de cério, manganês e sílica mesoporosa). De modo geral, as nanopartículas proporcionam maior seletividade para células tumorais, uma liberação controlada dos fármacos, melhor estabilidade, proteção dos fármacos contra degradação, redução da toxicidade sistêmica e dos efeitos adversos, maior penetração tumoral e acúmulo no tecido maligno, possibilidade de direcionamento passivo, ativo, imunológico ou magnético, além de permitir sistemas de terapia e diagnóstico integrados. Em relação às suas aplicações terapêuticas, observou-se a entrega de quimioterápicos de forma mais direcionada, a terapia fototérmica, a terapia fotodinâmica, a indução de apoptose, a inibição de proliferação tumoral, a melhora da eficácia terapêutica, a combinação de diagnóstico + terapia, além do potencial uso em imunoterapia. **Conclusão:** Conclui-se então que a nanotecnologia representa uma estratégia promissora para o tratamento do CO, mas que ainda apresenta desafios quanto à segurança, padronização, custo e validação clínica.

PALAVRAS-CHAVE: Nanotecnologia, Nanopartículas, Sistemas de Liberação de Fármacos, Câncer oral.

INTRODUÇÃO

O câncer oral (CO) faz parte do grupo de tumores de cabeça e pescoço, que podem afetar os tecidos da língua, do assoalho da boca, dos lábios, da mucosa alveolar, da mucosa jugal, do palato e da gengiva. Nesse contexto, o carcinoma espinocelular representa 90% dos casos de CO, apresentando um prognóstico desfavorável devido sua alta taxa de recorrência, possíveis metástases para linfonodos cervicais e resistência a agentes quimioterápicos. Assim, o CO se destaca devido ao seu tratamento desafiador (YANG *et al.*, 2022; CARDONA-MENDOZA *et al.*, 2021; SACHDEVA *et al.*, 2022).

O desenvolvimento do CO é o resultado de uma gama de fatores de risco que isolados ou sinergicamente originam alterações genéticas, modificações epigenéticas e um microambiente tumoral desregulado. Dentre esses fatores de risco, os hábitos de vida são fundamentais para seu desenvolvimento, como tabagismo, etilismo, mascar noz de betel, infecção pelo papilomavírus humano (HPV) e falta de higiene bucal (CARDONA-MENDOZA *et al.*, 2021; TAN *et al.* 2023). Nesse contexto, o CO é mais prevalente no sexo masculino devido ao fato que homens consomem mais álcool e tabaco do que as mulheres (SACHDEVA *et al.*, 2022; YANG *et al.*, 2022).

Clinicamente o Carcinoma Espinocelular Oral é caracterizado clinicamente por apresentar uma lesão avermelhada ou esbranquiçada com bordas e superfícies irregulares e firmes. Normalmente as lesões são indolores em seu estágio inicial, porém a medida que progridem podem gerar desconforto devido a ulcerações e nodularidades. A região da cavidade bucal mais afetada é a língua, mais especificamente a borda lateral, representando 50% dos casos, a incidência é seguida pelo assoalho de boca, palato mole, gengiva, mucosa jugal e palato duro (TAN *et al.* 2023). A carcinogênese oral envolve o processo de transição maligna do epitélio, no qual o tecido normal passa por alterações celulares progressivas até adquirir características neoplásicas. O qual em um primeiro momento se manifesta por displasias epiteliais, se manifestando em lesões potencialmente malignas, como a eritroplasia, leucoplasia, eritroleucoplasia e entre outros. Por serem geralmente assintomáticas, essas lesões frequentemente passam despercebidas, o que faz com que o diagnóstico do câncer oral ocorra, na maioria dos casos, apenas em estágios avançados, comprometendo significativamente a taxa de sobrevida dos pacientes (CARDONA-MENDOZA *et al.*, 2021).

No diagnóstico do CO a realização de uma biópsia seguida pelo exame histopatológico continua sendo o padrão ouro para esse contexto. No que se diz ao tratamento, em estágio inicial ele é feito pela própria biópsia excisional, onde a lesão é removida por completo. Já em estágios avançados do CO, o tratamento é feito por diversas terapias médicas, como radioterapia, quimioterapia, imunoterapia e terapia combinada (CUI, LUI, CUI 2023; CHEN *et al.*, 2025).

No entanto, apesar de seus benefícios, efeitos colaterais estão associados com essas terapias, como perda funcional, xerostomia, mucosite, mudanças estéticas, osteonecrose da mandíbula, cárie por radiação, distúrbios auditivos, distúrbios da tireóide, distúrbios oculares e osteonecrose da mandíbula, entre outros (CARDONA-MENDOZA *et al.*, 2021). Dessa forma, pacientes que sofrem com CO sofrem múltiplas consequências psicossociais negativas, afetando sua qualidade de vida. Logo, soluções para enfrentar os desafios do tratamento do CO tornaram-se uma questão importante para a terapêutica (YANG *et al.*, 2022).

Na quimioterapia, o sistema de liberação de fármacos (DDSs, do inglês *Drug Delivery Systems*) são administrados para solucionar limitações e problemas como baixa solubilidade, absorção deficiente, baixa permeabilidade, tamanho inadequado, instabilidade e metabolismo de primeira passagem de fármacos quimioterápicos. Porém, muitos sistemas de DDSs possuem limitações na capacidade de direcionar especificamente as células e tecidos (DING *et al.*, 2020; ZHANG *et al.*, 2024).

Nesse viés, a nanotecnologia, que envolve a manipulação de materiais na nanoescala (1–100 nm), desempenha um papel crucial no desenvolvimento de

nanopartículas para a detecção, diagnóstico e tratamento de CO. Sabe-se que a eficácia da quimioterapia está diretamente relacionada pelo seu direcionamento às células cancerígenas, evitando ao máximo o dano às células normais, sendo necessário uma administração de medicamentos precisa a essas células alteradas. Uma vasta gama de veículos para administração de fármacos foi desenvolvida a partir de diferentes biomateriais, como polímeros, lipossomas, materiais inorgânicos e pequenas moléculas, com o objetivo de atingir células cancerígenas e reduzir os efeitos citotóxicos em tecidos normais (DING *et al.*, 2020; VYAS, RATHOD, PATEL, 2023; CHEN *et al.*, 2025; YU *et al.*, 2023).

Sendo assim, as nano-DDS apresentam vantagens significativas em relação aos DDS convencionais, como comprimidos, cápsulas e injeções. Enquanto os sistemas tradicionais liberam o fármaco de forma generalizada, muitas vezes sofrendo degradação prematura ou distribuição ineficiente, as nano-DDS são projetadas para atingir células e tecidos específicos, aumentando a concentração do medicamento diretamente no tumor e reduzindo efeitos adversos em tecidos saudáveis. Além disso, devido ao seu tamanho nanométrico, essas partículas conseguem penetrar mais facilmente nos tecidos tumorais, que possuem vasos altamente permeáveis e drenagem linfática deficiente, resultando em acúmulo seletivo do fármaco. Esses fatores permitem uma liberação controlada e sustentada, melhorando a eficácia terapêutica e a tolerabilidade do tratamento (ZHANG *et al.*, 2024).

Todavia, ainda persistem desafios a serem enfrentados na nanotecnologia no campo do CO. Em contrapartida a seus benéficos, nano-DDS podem apresentar consequências relacionadas à toxicidade e potencial de acumulação, com efeitos adversos a longo prazo. Assim como, são tecnologias ainda complexas e com alto custo, atingindo assim apenas uma parcela da população. Em suma, essa revisão possui como objetivo a descrição de nanomateriais e nanopartículas aplicadas na liberação de fármacos anti tumorais na terapia do CO.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo do tipo revisão de literatura, com abordagem qualitativa e descritiva, que teve como objetivo identificar e discutir os avanços científicos sobre o uso da nanotecnologia como ferramenta auxiliar no tratamento de CO.

A fim de haver direcionamento na pesquisa, delineou-se como questão norteadora: “Quais são as principais aplicações da nanotecnologia nas abordagens terapêuticas do câncer oral, e quais benefícios essas inovações oferecem à prática odontológica?”.

Como estratégia de busca fez-se uma pesquisa na base de dados eletrônicas: PubMed/MEDLINE (National Library of Medicine), SciELO (Biblioteca Eletrônica

Científica Online) e Google Acadêmico conduzida em Outubro de 2025, identificando estudos relevantes de 2015 a 2025.

Uma combinação das seguintes palavras-chave foi utilizada: “nanotechnology” OR “nanoparticles” OR “nanomedicine” OR “nanomaterials” OR “drug delivery systems” AND “oral cancer” OR “Mouth Neoplasms” OR “oral squamous cell carcinoma”, combinadas através do operador booleano “AND” ou “OR”. Discordâncias entre os autores foram resolvidas após análise dos resumos e discussão.

Dessa forma, os critérios de inclusão foram: artigos publicados no período de 2015 a 2025, disponíveis em inglês, português ou espanhol, que abordassem de forma direta a aplicação da nanotecnologia no diagnóstico e/ou tratamento do câncer oral. Foram considerados artigos originais e revisões sistemáticas, desde que apresentassem dados experimentais, clínicos ou discussões científicas relacionadas ao tema proposto. Foram excluídos da análise os estudos publicados antes de 2015, aqueles que não apresentavam relação direta entre nanotecnologia e câncer oral, bem como trabalhos voltados à aplicação da nanotecnologia em outros tipos de neoplasias ou condições não relacionadas à cavidade oral. Também foram excluídos resumos de eventos, editoriais, cartas ao editor, teses, dissertações, capítulos de livros e materiais de divulgação científica sem revisão por pares. Estudos duplicados entre as bases, indisponíveis na íntegra ou que não apresentavam metodologia clara e resultados relevantes à questão norteadora também foram desconsiderados.

A seleção dos estudos baseou-se inicialmente na leitura dos títulos e resumos, de forma a identificar aqueles que abordassem a temática da nanotecnologia no tratamento e diagnósticos de CO. Quando o título e o resumo atendiam aos critérios de inclusão, o artigo era lido na íntegra.

REVISÃO DE LITERATURA

N	Autores (Ano)	Principais achados
1	Sachdeva et al., 2022	Revisão acerca de novas estratégias de formulação para produtos naturais direcionados ao câncer oral, abordando seus mecanismos e aumento da biodisponibilidade. Dentre eles, são destacados os sistemas nanoestruturais, como as nanopartículas poliméricas (NPs), microemulsões, nanopartículas lipídicas sólidas (SLNs) e os niossomos. Além disso, é discutido os sistemas de entrega específicos para o local e orientados para o alvo, dentre eles os géis, microesferas, nanopolissomas, géis <i>in situ</i> , hidrogéis, nanoemulsões (NE) e nanopartículas mucoadesivas.

2	Yang et al., 2022	As nanopartículas de zingerona são derivadas de fito-químicos, as quais demonstraram melhor eficácia na inibição da invasão e metástase de células de carcinoma espinocelular oral humano. Essas nanopartículas suprimiram significativamente a sobrevivência celular e a motilidade celular mediadas. Além disso, a redução da atividade da MMP mediada pelas NPs de zingerona também se refletiu na diminuição da motilidade celular. Ademais, as nanopartículas de zingerona alteraram substancialmente os níveis de expressão de marcadores associados à transição epitélio-mesenquimal (EMT). Esses resultados sugerem que as nanopartículas de zingerona exerceram supressão superior sobre a proliferação celular, a tumorigenicidade e a motilidade celular, alcançando, assim, um efeito inibitório contra a invasão e metástase de células de carcinoma espinocelular oral humano.
3	Zhang et al., 2024	As nanopartículas (NPs) têm se destacado como promissoras no desenvolvimento de sistemas de liberação de fármacos nanoestruturados (nano-DDS) para o tratamento do câncer oral, atuando como carreadores de quimioterápicos e agentes fotossensíveis. Esses sistemas, formados por NPs poliméricas, lipídicas ou inorgânicas, aumentam a biodisponibilidade, estabilidade e solubilidade dos fármacos, além de permitir liberação controlada e direcionamento específico às células tumorais. Contudo, seu uso clínico ainda é limitado devido a desafios como toxicidade, baixa biodegradação e dificuldades de direcionamento preciso. Para viabilizar sua aplicação, é essencial empregar materiais biocompatíveis e biodegradáveis, otimizar a estrutura e as propriedades das NPs e realizar ensaios clínicos rigorosos que validem a segurança e eficácia desses sistemas, impulsionando o avanço da nanotecnologia na terapia do câncer oral.
4	Vyas, Rathod, Patel, 2023	É enfatizado a importância das estratégias de direcionamento ativo e passivo, que utilizam ligantes, anticorpos e receptores superexpressos em células malignas para promover uma liberação precisa e controlada. Além disso, o artigo aborda os avanços em terapias combinadas, como quimio-fotodinâmica e imunoterapia mediada por nanomateriais, que mostraram resultados promissores na regressão tumoral e na superação da resistência a medicamentos. Por fim, os autores ressaltam que, embora os resultados pré-clínicos sejam encorajadores, ainda são necessários ensaios clínicos padronizados e avaliações de segurança a longo prazo para consolidar o uso clínico dessas tecnologias na oncologia oral.

5	Cui, 2023	A revisão sintetiza os avanços recentes e o estado atual de diversas nanopartículas (NPs) como sistema de liberação de fármacos (SLF). NPs inorgânicas, NPs poliméricas, NPs lipídicas, vesículas extracelulares e NPs baseadas em membranas celulares, têm sido avaliadas como melhores candidatas a SLF. Evidências emergentes sugerem que nanopartículas (NPs) formuladas com fármacos anticancerígenos, incluindo quimioterápicos, radioterapia e anticorpos imunoterápicos, podem melhorar significativamente a liberação e aumentar a concentração desses fármacos no local do tumor. Isso indica que as NPs podem servir como sistemas de liberação de fármacos (SLF) promissores no tratamento do carcinoma espinocelular oral (CECO).
6	Ding et al., 2020	Nesta revisão é apresentado os sistemas de liberação de fármacos baseados em nanotecnologia empregados no tratamento do câncer bucal. Sendo descritos os tipos de nanotecnologia utilizados no manejo do câncer bucal e resumimos as vias de administração de nanomedicamentos. Ademais, é destacado o potencial e as perspectivas dos sistemas de liberação de fármacos baseados em nanotecnologia.
7	Yu et al., 2023	Estudo do tipo revisão sistemática. Objetivou analisar o uso dos nanomateriais (NMs) no diagnóstico e no tratamento dos cânceres de cabeça e pescoço (HNCs), apresentando-os como alternativas mais precisas e menos invasivas que as terapias convencionais. Esses materiais podem atuar como carreadores inteligentes de medicamentos, genes, vacinas e substâncias de imagem, garantindo liberação direcionada e controlada. Foram avaliados diferentes tipos de nanomateriais e suas possíveis aplicações em quimioterapia, radioterapia, imunoterapia, terapia gênica e tratamentos ativados por luz. Concluiu-se que, apesar dos desafios relacionados à toxicidade, à biocompatibilidade e à tradução clínica dos resultados experimentais, com mais estudos e aperfeiçoamentos, os nanomateriais têm grande potencial para tornar o tratamento dos cânceres de cabeça e pescoço mais eficiente, específico e seguro.

8	Tan et al., 2023	Estudo do tipo revisão sistemática. Objetivou destacar que o carcinoma espinocelular oral (OSCC) representa a principal neoplasia maligna da cavidade oral e está fortemente ligado ao tabagismo, consumo de álcool, infecção por HPV e mastigação de noz-de-betel. Seu surgimento geralmente ocorre a partir de lesões potencialmente malignas, como leucoplasia e líquen plano oral, e envolve alterações genéticas, epigenéticas e imunológicas que favorecem o crescimento tumoral. Os tratamentos tradicionais ainda são amplamente utilizados, entretanto ressaltou-se que a nanotecnologia, permite que o transporte de medicamentos seja direcionado e a liberação de agentes terapêuticos controlada, aumentando a eficácia e reduzindo efeitos colaterais, configurando-se como uma perspectiva promissora para o futuro do tratamento do OSCC.
9	Chen et al., 2025	Estudo o tipo revisão de literatura. O objetivo é mostrar que a nanotecnologia vem transformando o cuidado com o câncer de boca ao permitir diagnósticos mais rápidos, precisos e menos invasivos, além de terapias muito mais específicas. As nanopartículas são usadas tanto para detectar o tumor — servindo como marcadores em exames de imagem e sensores moleculares — quanto para transportar medicamentos diretamente às células cancerígenas, liberando-os de forma controlada e reduzindo os efeitos colaterais. Além disso, destacou-se novas abordagens, como terapias que usam luz ou calor para eliminar células doentes, e materiais que auxiliam na regeneração dos tecidos afetados. Outro ponto importante é o desenvolvimento de plataformas “inteligentes”, que unem diagnóstico e tratamento em um único sistema, permitindo acompanhar a resposta do tumor em tempo real. Concluiu-se, por fim, que apesar dos grandes avanços, ainda existem desafios, como garantir a segurança, a compatibilidade biológica e o uso clínico seguro dessas tecnologias.
10	Kurul et al., 2025	Estudo do tipo revisão sistemática. Objetivou revisar sistematicamente o papel da nanotecnologia na transformação e avanço da medicina moderna. Os nanomateriais — como lipossomos, dendrímeros, nanopartículas metálicas e compostos à base de proteínas — possibilitam levar medicamentos de forma mais precisa até o local da doença, aumentando a eficácia e diminuindo os efeitos colaterais, além da eficácia dessas partículas em exames de imagem, como ressonância magnética e tomografia. Também foi abordado o avanço dos sistemas que unem diagnóstico e tratamento em uma única plataforma, conhecidos como teranósticos, além do uso de estruturas nanométricas em engenharia tecidual para regenerar órgãos e tecidos. Concluiu-se que apesar dos desafios ligados à segurança e regulamentação dessas tecnologias, a nanomedicina é uma das principais promessas para terapias mais seguras, personalizadas e eficientes no futuro.

11	Zielińska et al., 2020	Nesta revisão, é discutido os métodos mais utilizados para a produção e caracterização de NPs poliméricas, a eficiência de associação do composto ativo ao núcleo polimérico e os mecanismos de liberação <i>in vitro</i> . Como a segurança das nanopartículas é uma prioridade, também é abordado a toxicologia e a ecotoxicologia das nanopartículas para humanos e para o meio ambiente.
12	Hasan et al., 2025	Estudo do tipo revisão sistemática. Objetivou-se analisar o uso de sistemas de entrega de fármacos baseados em nanopartículas no tratamento de câncer oral, destacando que os métodos tradicionais (como quimioterapia, radioterapia e cirurgia) enfrentam limitações significativas — como efeitos adversos, recidivas elevadas e dificuldade de atingir seletivamente as células tumorais. Classificou-se as nanopartículas em três grandes categorias (orgânicas, inorgânicas e híbridas) e explorou-se como propriedades como tamanho, forma, carga superficial e recobrimentos influenciam a entrega de drogas, biodisponibilidade e incidência de efeitos tóxicos. Destacou-se que, apesar dos resultados pré-clínicos promissores, há desafios importantes para a aplicação clínica, como por exemplo, estabilidade das nanopartículas, biocompatibilidade, segurança a longo prazo, regulamentação e tradução dos modelos experimentais para a prática humana. Concluiu-se que as nanopartículas representam uma estratégia promissora para melhorar a eficácia e reduzir os efeitos colaterais no câncer oral, mas que ainda é necessário avançar em pesquisa translacional e ensaios clínicos para que essa tecnologia seja efetivamente incorporada aos tratamentos utilizados em pacientes.
13	Cheng, Z et al., 2025	Estudo do tipo revisão de literatura. Objetivou-se analisar o uso de lipossomas e nanopartículas lipídicas como estratégias terapêuticas no câncer, com destaque para o câncer oral. É abordado como essas estruturas conseguem encapsular e direcionar medicamentos diretamente às células tumorais, aumentando a eficácia do tratamento e diminuindo efeitos colaterais indesejados. No contexto do carcinoma oral, essas nanopartículas se mostram promissoras por facilitar o transporte de fármacos, melhorar a penetração tumoral e permitir terapias mais específicas e menos invasivas.

14	Sah et al., 2017	Estudo do tipo revisão de literatura. Propôs-se mapear o uso de sistemas de nanotransportadores (nanocarriers) no tratamento do câncer oral, voltado para os desafios da terapia convencional, como toxicidade, biodisponibilidade reduzida e falta de especificidade, e como a nanotecnologia pode contorná-los. Destaca-se a incorporação de fármacos citotóxicos e compostos naturais em nanopartículas poliméricas, lipídicas ou híbridas, bem como a conjugação com ligantes de alvo para direcionamento à célula tumoral, reduzindo o impacto em tecidos saudáveis. Além disso, destaca-se o uso de superfícies funcionais que permitem liberação controlada ou estímulos no microambiente tumoral (como pH ou enzimas), favorecendo a internalização e retenção no tumor. Sugerem-se que o design desses nanocarriers, considerando tamanho, carga, forma e material, é determinante para superar barreiras como penetração no tecido oral, fluxo sanguíneo e fagocitose. Em síntese, evidencia-se que a nanotecnologia se configura como uma plataforma promissora para tornar mais eficaz e menos agressivo o tratamento do câncer oral, embora ainda haja lacunas em segurança, eficácia clínica e escala de produção.
15	Brenner, B et al., 2015	Estudo do tipo revisão de literatura que abordou tecnologias e métodos utilizados no desenvolvimento de terapias baseadas em nanopartículas para superar limitações do tratamento convencional do câncer, com destaque para aplicações no câncer oral. Analisa-se diferentes plataformas nanoestruturadas capazes de melhorar a entrega de fármacos ao tumor, aumentar a estabilidade dos medicamentos e favorecer o direcionamento específico às células cancerígenas, reduzindo danos aos tecidos saudáveis. É evidenciado que essas nanopartículas podem potencializar a eficácia terapêutica, contornar mecanismos de resistência tumoral e abrir caminho para terapias mais seguras e personalizadas no manejo do carcinoma espinocelular oral.

DISCUSSÃO

O CO permanece como um importante desafio em saúde pública, tal fato se dá devido a sua alta taxa de recorrência, possibilidade de metástases para linfonodos cervicais e resistência a agentes quimioterápicos. Como discutem Yang et al., 2022, o prognóstico é fortemente influenciado por indicadores clínicos como profundidade de invasão e comprometimento perineural. Porém, apesar dos avanços das terapias convencionais, Tan et al., 2023 ainda ressaltam que a eficácia dessas abordagens permanece limitada e associada a elevada toxicidade sistêmica, o que abre espaço para estratégias terapêuticas mais seletivas, dentre elas, a nanotecnologia vem se destacando.

Nesse sentido, Sah et al., 2017 aponta que as nanopartículas possuem propriedades físico-químicas favoráveis ao acúmulo tumoral e à liberação controlada de fármacos, visão complementada por Yu et al., 2023, que reforça a capacidade desses sistemas de reduzir a distribuição sistêmica e potencializar a entrega local. Entretanto, análises mais abrangentes, como a de Jain, 2020, problematizam essa perspectiva ao mostrar que os resultados podem ser altamente variáveis e nem sempre é reproduzido com a mesma eficácia observada em modelos laboratoriais. Na mesma linha, Xia et al., 2021 evidencia que esse comportamento inconsistente do EPR pode limitar a penetração de nanopartículas em tumores sólidos, incluindo o CO.

A literatura aponta diferentes modalidades de direcionamento, como passivo, ativo, imunológico e magnético. Para Zhang et al., 2024, no direcionamento passivo onde as nanopartículas utilizam o efeito de permeabilidade e retenção aumentadas do tecido tumoral, existe um consenso sobre sua simplicidade e aplicabilidade inicial. No entanto, Chen et al., 2025 contrapõe essa visão ao demonstrar que o EPR é altamente variável entre pacientes e nem sempre reproduz os resultados obtidos em modelos animais. Já no direcionamento ativo, Brenne et al., 2015 e Hasan et al., 2025 defendem que modificações da superfície das nanopartículas tornam o processo mais seletivo, enquanto Chen novamente chama atenção para desafios cruciais, como a heterogeneidade dos receptores tumorais, que pode comprometer a precisão dessas interações.

O direcionamento imunológico e magnético surge como estratégia complementar. Muthu et al., 2024 enfatizam o potencial de vacinas tumorais e anticorpos-carreadores para ativar a resposta imune com maior especificidade. Entretanto, esse mesmo autor ressalta que a complexidade do sistema imunológico pode gerar respostas imprevisíveis. Quanto ao direcionamento magnético, tanto Zhang et al., 2024 quanto Hasan et al., 2025 reconhecem sua capacidade de concentrar fármacos no local tumoral, embora ambos tenham observado dependência de equipamentos especializados e limitações de aplicabilidade clínica.

Nesse contexto, quanto aos tipos de nanocarreadores, há uma variedade extensa de opções, cada uma com suas vantagens e limitações. Dentre elas as nanopartículas poliméricas, lipídicas e inorgânicas. Hasan et al., 2025 discute que as nanopartículas poliméricas, como o poli(ácido láctico-co-glicólico) – PLGA, poli(ácido láctico) – PLA e o polietilenoglicol – PEG são amplamente estudadas, oferecem boa capacidade de encapsulamento, proteção contra degradação e liberação sustentada. Entretanto, Tekade & Khurana, 2019 revisões destacam limitações da nanopartículas poliméricas, como baixa biodegradabilidade de alguns polímeros e variação significativa na taxa de liberação, o que pode comprometer sua aplicabilidade clínica.

Em contraposição, Zhang et al., 2024 evidencia que as nanopartículas lipídicas, como os lipossomos, as nanopartículas lipídicas sólidas, os carreadores lipídicos nanoestruturados, as nanoemulsões e os exossomos, apresentam vantagens em comparação a nanocarreadores poliméricos, como melhor biocompatibilidade e estabilidade plasmática. Entretanto, Fadeel et al., 2023 argumenta que esses sistemas enfrentam desafios na padronização e no escalonamento industrial, refletindo obstáculos na transição para uso clínico.

Ademais, as nanopartículas inorgânicas, especialmente as de ouro, prata, platina, óxido de zinco, representam outra categoria amplamente discutida e promissora. De acordo com Cui et al., 2023, essas partículas destacam-se por sua estabilidade, facilidade de funcionalização e por serem responsivos a estímulos externos. Hasan et al., 2025 complementa que essa classe de nanomateriais têm sido amplamente investigada devido ao potencial para terapias combinadas, teranóstica e estratégias fototérmicas. As nanopartículas de ouro, por exemplo, são apontadas como uma das plataformas mais versáteis, podendo ser conjugadas a anticorpos anti-PD-L1, peptídeos ou fármacos como cisplatina, resultando em maior indução de apoptose. Além disso, Kurul et al., 2025 relata que as partículas de prata podem ser utilizadas como agentes multifuncionais, atuando contra bactérias, vírus e células tumorais.

Ainda assim, Xia et al., 2021 e Fadeel et al., 2023 contrapõe tais benefícios ao alertar para riscos de acúmulo orgânico e toxicidade tardia observados em alguns modelos, representando um fator ainda limitante. Sendo ainda exigido cautela e padronização rigorosa antes que essas estruturas possam integrar protocolos clínicos.

Apesar dos avanços, a literatura converge ao apontar desafios significativos na aplicabilidade clínica segura e eficaz dos nano-DDS. Autores como Tan et al., 2023 e Kurul et al., 2025 destacam a falta de padronização nos processos de síntese, caracterização e avaliação biológica. Pequenas variações de tamanho, forma ou química superficial podem alterar drasticamente o comportamento biológico das nanopartículas, dificultando a reprodutibilidade e a definição de critérios regulatórios. Outros estudos apontam dificuldades recorrentes em modelos clínicos: rápida depuração pelo sistema imune, acúmulo indesejado no organismo e baixa penetração em tumores sólidos (Xia et al., 2021; Prasad et al., 2022). Tais limitações indicam que o desempenho excepcional observado *in vitro* e em modelos animais nem sempre se traduz em benefício clínico real.

Por fim, há consenso na literatura de que a aplicabilidade clínica em larga escala ainda enfrenta barreiras econômicas e estruturais. Muitos nanossistemas exigem materiais de alto custo, processos complexos e equipamentos especializados, além da necessidade de integrar terapias combinadas e plataformas teranósticas (Tan et al., 2023; Muthu et al., 2024). Assim, embora a nanotecnologia represente uma das

mais promissoras fronteiras no tratamento do CO, sua incorporação plena à prática clínica depende de avanços contínuos em padronização, segurança, escalabilidade e validação em estudos clínicos robustos.

CONCLUSÃO

Conclui-se com a presente revisão de literatura que a nanotecnologia oferece avanços significativos para o diagnóstico e tratamento do CO, visto que evidenciou-se que as nanopartículas poliméricas, lipídicas e inorgânicas têm demonstrado benefícios concretos, tanto na melhoria da eficácia dos fármacos, quanto na redução dos danos aos tecidos saudáveis. Dentre as principais contribuições, identificaram-se o aumento da seletividade e liberação controlada, a maior penetração tumoral, a possibilidade de direcionamento passivo, ativo, imunológico ou magnético, um potencial de reduzir efeitos adversos das terapias convencionais, bem como a integração com técnicas de imagem e sistemas de terapia e diagnóstico. No entanto, também foram identificadas limitações, como o potencial de toxicidade e acúmulo de nanopartículas, a heterogeneidade tumoral, a falta de padronização na síntese e caracterização, a dificuldade em reproduzir resultados experimentais em humanos, além dos custos elevados e das barreiras de implementação clínica. Portanto, há ainda a necessidade de ensaios clínicos robustos, estudos de longo prazo acerca da segurança, metabolização e excreção, além de ser imprescindível a implementação de protocolos regulatórios e padronização. Contudo, apesar dos desafios, a nanotecnologia representa uma das direções mais promissoras para terapias mais eficazes, direcionadas e personalizadas no câncer oral.

REFERÊNCIAS

Sachdeva, A.; Dhawan, D.; Jain, G.K.; Yerer, M.B.; Collignon, T.E.; Tewari, D.; Bishayee, A. Novel Strategies for the Bioavailability Augmentation and Efficacy Improvement of Natural Products in Oral Cancer. **Cancers** 2022, 15, 268

Yang, C.M.; Chu, T.H.; Tsai, K.W.; Hsieh, S.; Kung, M.L. Phytochemically Derived Zingerone Nanoparticles Inhibit Cell Proliferation, Invasion and Metastasis in Human Oral Squamous Cell Carcinoma. **Biomedicines** 2022, 10, 320.

Cardona-Mendoza, A.; Olivares-Nino, G.; Diaz-Baez, D.; Lafaurie, G.I.; Perdomo, S.J. Chemopreventive and Anti-tumor Potential of Natural Products in Oral Cancer. *Nutr. Cancer* 2022, 74, 779–795

Zhang, Y.; Wu, Y.; Du, H.; Li, Z.; Bai, X.; Wu, Y.; Li, H.; Zhou, M.; Cao, Y.; Chen, X. Nano-Drug Delivery Systems in Oral Cancer Therapy: Recent Developments and Prospective. **Pharmaceutics**, v. 16, n. 1, p. 7, 2024

Vyas, K.; Rathod, M.; Patel, M.M. Insight on nano drug delivery systems with targeted therapy in treatment of oral cancer. **Nanomedicine** 2023, 49, 102662.

TAN, Yunhan et al. Oral squamous cell carcinomas: state of the field and emerging directions. **International Journal of Oral Sciences**, 2023.

CUI, Shuxia; LIU, Hanzhe; CUI, Guanglin. Nanoparticles as drug delivery systems in the treatment of oral squamous cell carcinoma: current status and recent progression. **Frontiers in Pharmacology**, v. 14, p. 1176422, 2023.

DING, Zhangfan et al. Nanotechnology-based drug delivery systems for enhanced diagnosis and therapy of oral cancer. **Journal of Materials Chemistry B**, v. 8, n. 38, 2020.

Yu, C.; Li, L.; Wang, S.; Xu, Y.; Wang, L.; Huang, Y.; Hieawy, A.; Liu, H.; Ma, J. Advances in nanomaterials for the diagnosis and treatment of head and neck cancers: A review. **Bioact. Mater.** 2023, 25, 430–444.

CHEN, Yuwen; CAI, Sijia; LIU, Fa-Yu; LIU, Ming. Advancing oral cancer care: nanomaterial-driven diagnostic and therapeutic innovations. **Cell Biology and Toxicology**, v. 41, n. 1, p. 90, 23 maio 2025.

KURUL, F.; TURKMEN, H.; ÇETIN, A. E.; TOPKAYA, S. Nanomedicine: How nanomaterials are transforming drug delivery, bio-imaging, and diagnosis. **Next Nanotechnology**, v. 7, p. 100129, 2025. DOI: 10.1016/j.nxnano.2024.100129.

Zielinska, A.; Carreiro, F.; Oliveira, AM; Neves, A.; Pires, B.; Venkatesh, DN; Durazzo, A.; Lucarini, M.; Eder, P.; Silva, AM; et al. Nanopartículas poliméricas: produção, caracterização, toxicologia e ecotoxicologia. **Molecules** 2020 , 25 , 3731.

HASAN, Nurhasni et al. Nanoparticle-based drug delivery system for Oral Cancer: Mechanism, challenges, and therapeutic potential. **Results in Chemistry**, v. 14, p. 102068, mar. 2025.

CHENG, Z. et al. Applications of liposomes and lipid nanoparticles in cancer therapy: current advances and prospects. **Experimental Hematology and Oncology**, v. 14, n. 1, 31 jan. 2025.

SAH, A. K. et al. Application of nanocarrier-based drug delivery system in treatment of oral cancer. **Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology**, v. 46, n. 4, p. 650–657, 7 set. 2017.

BRENNER, B. et al. Nanoparticle therapeutics: Technologies and methods for overcoming cancer. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 97, p. 140–151, 1 nov. 2015.

JAIN, R. K. Normalizing tumor vasculature with anti-angiogenic therapy: A new paradigm for combination therapy. **Nature Reviews Clinical Oncology**, v. 17, n. 12, p. 685–704, 2020.

XIA, X. et al. Nanomaterial-based cancer therapy: a review of the state of the art. **Nano Today**, v. 36, p. 101032, 2021.

FADEEL, B. et al. Advanced nanomaterials for biomedical applications: challenges and opportunities. **ACS Nano**, v. 17, n. 1, p. 12–41, 2023.

PRASAD, R. et al. Nanotechnology in oral cancer: challenges, opportunities, and translational perspectives. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, v. 51, n. 5, p. 399–410, 2022.

MUTHU, M. S. et al. Theranostic nanomedicine for cancer: current landscape and future directions. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 205, p. 114347, 2024.

TEKADE, R. K.; KHURANA, R. Nanostructured drug delivery systems for cancer therapy: challenges and recent advances. **Drug Discovery Today**, v. 24, n. 4, p. 898–905, 2019.