

# INOVAÇÕES FARMACÊUTICAS PARA O PACIENTE ONCOLÓGICO ATRAVÉS DA NANOTECNOLOGIA

*Data de aceite: 01/12/2023*

### **Victor Ataíde Silva**

Acadêmico do 10º período do Curso de Farmácia do Centro Universitário do Sudoeste Goiano - UNIBRAS

### **Luciana Arantes Dantas**

Professora Doutora do Curso de Farmácia da Centro Universitário do Sudoeste Goiano - UNIBRAS e orientadora do trabalho.

Artigo de conclusão apresentado à Banca Examinadora do curso de Farmácia do Centro Universitário Unibras Rio Verde, como exigência parcial na obtenção do título do Bacharelado de Farmácia. Orientadora: Profa. Dra. Luciana Arantes Dantas

**RESUMO:** A nanotecnologia concentra-se na manipulação de materiais e estruturas em escalas nanométricas, que podem ser ferramentas úteis para desenvolver e melhorar medicamentos e diagnósticos no âmbito oncológico, diminuindo efeitos adversos, potencializando a terapia e aperfeiçoando diagnósticos. Este estudo é uma revisão bibliográfica sobre as inovações da oncologia através da nanotecnologia, e para isto reunimos

43 artigos para compor este trabalho, publicados nos últimos 10 anos. O câncer é uma doença muito incidente, e as chances de cura ainda estão muito relacionadas ao tratamento precoce, que inclusive apresenta vários efeitos indesejados pela terapia. Essa patologia é definida como a proliferação exacerbada e descontrolada de células de qualquer região do corpo, gerando milhares de células defeituosas que se aglomeram formando tumores, e tem capacidade migratória (metástase). O diagnóstico é feito por exames laboratoriais, exames de imagens e biópsias de tecidos, e quanto mais cedo o diagnóstico da doença maior a chance de cura. Várias alternativas utilizando a nanotecnologia estão sendo exploradas em estudos com lipossomas, nanobolhas, dendrímeros, nanotubulos de carbono e nanopartículas inorgânicas para criar o conceito de entrega de medicamentos (*Drug Delivery*) mais seletivo para os tumores, diminuindo efeitos adversos. Foi possível constatar que a nanotecnologia é uma área promissora no tratamento e diagnóstico do câncer, pois possui maior seletividade para células tumorais a partir de nanomateriais, além de melhorar aspectos da farmacocinética e farmacodinâmica de quimioterápicos usuais.

**PALAVRAS-CHAVE:** Câncer. Nanotecnologia. Quimioterapia. Diagnóstico. Tratamento.

**ABSTRACT:** Nanotechnology focuses on the manipulation of materials and structures at nanometric scales, which can be useful tools for developing and improving medicines and diagnostics in the oncological field, reducing adverse effects, enhancing therapy and improving diagnoses. This study is a bibliographical review on innovations in oncology through nanotechnology. For this purpose, we gathered 43 articles to compose this work, published in the last 10 years. Cancer is a very common disease, and the chances of a cure are still closely related to early treatment, which even presents several unwanted effects due to the therapy. This pathology is defined as the exacerbated and uncontrolled proliferation of cells in any region of the body, generating thousands of defective cells that cluster together to form tumors and have migratory capacity (metastasis). Diagnosis is made through laboratory tests, imaging tests and tissue biopsies. The sooner the disease is diagnosed, the greater the chance of a cure. Various alternatives using nanotechnology are being explored in studies with liposomes, nanobubbles, dendrimers, carbon nanotubes, inorganic nanoparticles, etc. to create the concept of drug delivery (Drug Delivery) being more selective for tumors and reducing adverse effects. It was possible to verify that nanotechnology is a promising area in the treatment and diagnosis of Cancer, as it has greater selectivity for tumor cells from nanomaterials, in addition to improving aspects of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of usual chemotherapy drugs.

**KEYWORDS:** Cancer. Nanotechnology. Chemotherapy. Diagnosis. Treatment.

## 1 | INTRODUÇÃO

A nanotecnologia tem revolucionado muitos campos da ciência e da medicina, e um dos setores mais promissores é a área oncológica. Nos últimos anos, avanços significativos na aplicação da nanotecnologia têm oferecido esperança e melhorias substanciais no tratamento do câncer. Nisso, exploraremos o mundo dos avanços nanotecnológicos para os pacientes oncológicos.

O câncer é uma doença desafiadora devido à sua complexidade e à sua capacidade de evoluir rapidamente. A nanotecnologia, que se concentra na manipulação de materiais e estruturas em escalas nanométricas (mil vezes menores que a largura de um fio de cabelo humano), oferece novas perspectivas para o combate à doença. Uma das abordagens mais promissoras envolve a criação de nanomateriais e nanopartículas capazes de transportar medicamentos diretamente para as células cancerosas, minimizando os danos às células saudáveis circundantes (CROSBY et al., 2023).

Essas nanopartículas podem ser projetadas para liberar os medicamentos de forma controlada, melhorando a eficácia do tratamento e reduzindo os efeitos colaterais adversos. Além disso, a nanotecnologia permite o desenvolvimento de sistemas de imagem altamente sensíveis que auxiliam na detecção precoce do câncer, proporcionando diagnósticos mais precisos e intervenções mais oportunas.

Esta tecnologia tem sido amplamente utilizada no desenvolvimento de novas

terapias contra o câncer, incluindo a quimioterapia. Ela ainda possibilita aumento da janela terapêutica do tratamento, melhores diagnósticos e criação de nanofármacos, sendo esta outra aplicação promissora, criando, assim, um sistema de liberação controlada de medicamentos “*Drug Delivery*”, utilizando nanomoléculas como lipossomas, micelas, partículas de ouro, dendrímeros, pontos quânticos, nanotubos de carbono proporcionando avanços significativos no tratamento do câncer de forma mais eficaz e menos tóxica para os pacientes acometidos (VIEIRA & GAMARRA, 2016; CHATURVEDI et al., 2019).

Neste trabalho, exploraremos alguns dos avanços mais recentes em nanotecnologia aplicada ao tratamento do câncer, destacando como essa área inovadora transforma a maneira como enfrentamos essa doença devastadora e oferece esperança aos pacientes oncológicos em todo o mundo.

## 2 | METODOLOGIA

No presente estudo foi realizada uma pesquisa de cunho qualitativo com a elaboração de uma revisão de literatura, e a fundamentação sendo obtida a partir de artigos das bases eletrônicas Google Acadêmico e Pub Med que utilizam as bases de dados do Scientific Electronic Library Online (SciELO), entre outras. A pesquisa se baseou em artigos científicos do período de 2013 a 2023, os quais elencassem os avanços na área da nanotecnologia para a oncologia, em que evidenciassem benefícios e perspectivas futuras a partir de artigos de modelos *in vivo* e *in vitro*.

A pesquisa bibliográfica foi realizada utilizando as seguintes palavras-chave: “câncer”, “nanotecnologia”, “quimioterapia”, “diagnóstico”, “tratamento”. Essa prospecção resultou em estudos publicados nos últimos 10 anos (2013-2023). Foram incluídos trabalhos disponíveis na íntegra com o idioma português, inglês e espanhol. Após a exclusão dos trabalhos que não atendiam aos critérios de inclusão, foram selecionados 43 artigos para a discussão proposta neste Trabalho de Conclusão de Curso.

A formatação do artigo foi realizada utilizando o Manual de metodologia vigente na instituição de ensino originária deste trabalho (MORAIS, 2018). O Manual aborda as normas da ABNT para monografias e artigos científicos.

## 3 | REVISÃO DE LITERATURA

### 3.1 O Câncer

A palavra “câncer» é uma das mais temidas e amplamente reconhecidas na área da saúde, evocando preocupações e emoções profundas em pessoas de todo o mundo. Trata-se de uma doença complexa e multifacetada que afeta milhões de indivíduos anualmente, impactando não apenas os pacientes, mas também suas famílias e comunidades. O câncer é caracterizado pelo crescimento descontrolado e anormal de células no corpo,

que podem se espalhar para outras partes do organismo, ameaçando a vida do paciente. Sua origem pode ser variada, envolvendo fatores genéticos, ambientais e comportamentais (HAUSMAN, 2019; MILLIMOUNO, 2014; CROSBY et al., 2022).

Esta patologia é considerada como um conjunto de mais de 100 doenças de etiologia multifatoriais, que causam alterações nos genes que codificam as proteínas, gerando multiplicações celulares descontroladas, dando origem aos tumores (HAUSMAN, 2019; MILLIMOUNO, 2014) que têm capacidade de invasão a outros órgãos, chamado de metástase. Segundo Torre (2015), houve uma estimativa de 14,1 milhões de novos casos de câncer ao redor do mundo e 8,2 milhões de mortes por essa doença; com o aumento da expectativa de vida, a exposição a agentes oncogênicos cresce também, elevando a incidência e mortalidade pela enfermidade.

Na Figura 1 segue a relação de tipos de câncer e relação incidência na população em 2020, no Brasil.

Dentre os sintomas que podem indicar que o paciente está com câncer destacamos o emagrecimento sem motivo aparente ou justificável, sangue nas fezes e nas secreções vaginais, febres contínuas sem origem explicável, feridas que não cicatrizam como na pele de aspecto irregular ou sangrentas e ínguas pelo corpo, dor ao urinar e/ou nas relações sexuais, nódulos duros e imóveis que crescem (OPPERMANN, 2014; INCA, 2021). Existem algumas formas de tratar a doença e cabe citar a quimioterapia, cirurgia, radioterapia e hormonioterapia, na maioria dos cânceres essas intervenções se combinam para maior efetividade do tratamento, como exemplo nos carcinomas espinocelular de cabeça e pescoço (*Head and neck squamous cell carcinoma - HNSCC*) (GALBIATTI, 2013).

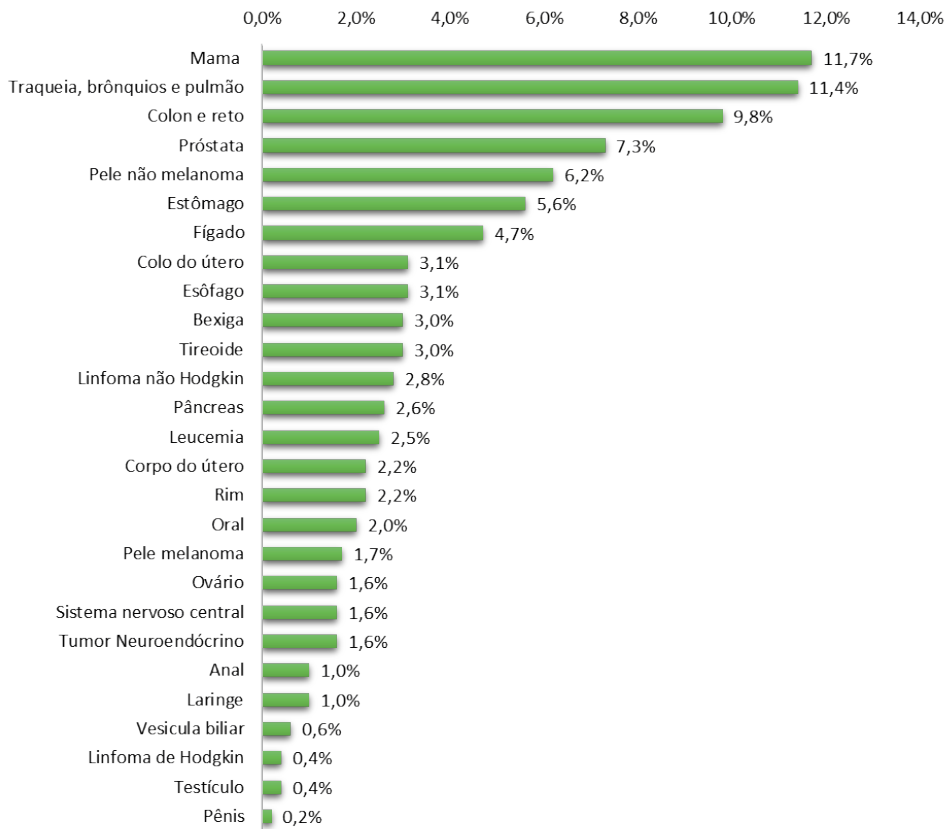


Figura 1 – Tipos de câncer e sua incidência na população mundial em 2020.

Fonte: Os autores, com adaptações a partir de dados de SUNG et al., 2021.

Dentre alguns dos fatores de risco para esta doença podemos destacar as principais como: o tabagismo, obesidade, álcool, sedentarismo, idade avançada, uso de terapia hormonal, certos tipos de infecções como Hepatite B e C, Papilomavírus Humano (HPV), *Helicobacter pylori*, HIV (Vírus da imunodeficiência humana), exposição à radiação ionizante (OPPERMANN, 2014; PRADO, 2014), e a hereditariedade também pode ser um fator de predisposição (TOMASETTI, 2017).

O câncer não é apenas uma doença de células defeituosas, mas sim uma série de distúrbios moleculares e diferentes mecanismos que resultam em um microambiente tumoral complexo, com múltiplas etapas e fatores que, apesar de evoluir muito em tratamento, está longe de alcançar um resultado satisfatório (FENG, 2017).

É importante lembrar que muitos casos de câncer podem ser prevenidos ou detectados precocemente através de medidas de estilo de vida saudável, exames de rastreamento e vacinas (para certos tipos de câncer relacionados a infecções). Consultar

um profissional de saúde regularmente e adotar um estilo de vida saudável são passos essenciais na redução do risco de câncer. Além disso, o conhecimento dos fatores de risco específicos para cada tipo de câncer pode ajudar na prevenção e na detecção precoce da doença (DOS SANTOS & DE BRITO, 2022).

No diagnóstico de câncer, os métodos mais utilizados são de diagnósticos moleculares como imuno-histoquímica, que utilizam anticorpos para detectar alterações de interesse (GOVINDAN & MORGENZTERN, 2017), mamografia, exames de imagens como USG (ultrassonografia, ressonância magnética, colonoscopia, tomografia computadorizada) (NICOLL et al., 2019; LIMA, 2019). Segundo Schlemmer (2017), os exames de imagens permitem que o câncer seja detectado em estágios iniciais aumentando assim a chance de cura.

Alguns desses métodos também são utilizados para estadiamento da doença, prognóstico e monitoramento do tratamento (GOVINDAN & MORGENZTERN, 2017; SCHLEMMER et al. 2017)

## 3.2 Tratamento convencional do câncer

Existem algumas formas de tratar a doença e cabe aqui citar a quimioterapia, cirurgia, radioterapia e hormonioterapia. Na maioria dos cânceres essas intervenções se combinam para maior efetividade do tratamento, como exemplo nos carcinomas espinocelular de cabeça e pescoço (HNSCC) (GALBIATTI, 2013) e os mais de 100 tipos câncer existentes. A escolha depende do estadiamento, tamanho e volume do tumor, idade do paciente, localidade e objetivo, que se define as metas terapêuticas e as escolhas do tratamento (SILVA, 2016).

O tratamento convencional do câncer envolve cirurgia para remover o tumor, radioterapia para irradiar células cancerígenas, quimioterapia para usar medicamentos contra o câncer, imunoterapia para ativar o sistema imunológico, terapia-alvo para mirar em moléculas específicas e hormonioterapia para controlar hormônios. O tratamento é escolhido com base no tipo e estágio do câncer, e os pacientes podem receber uma combinação de terapias. Cuidados paliativos também são importantes para melhorar a qualidade de vida (MENDES et al., 2020). Como demonstra Zhao (2016), a terapia convencional de câncer com os quimioterápicos clássicos tem efeitos colaterais graves, já que não possuem seletividade para as células cancerígenas, afetando os tecidos saudáveis.

Existem duas modalidades de tratamento, a adjuvante e neoadjuvante, a primeira é proposta após o tratamento curativo (com cirurgia por exemplo) e seu objetivo é reduzir recorrência, destruindo microfocos que possam estar no corpo do paciente. Já a outra modalidade é aplicada antes do tratamento definitivo, com objetivo por exemplo de reduzir o tumor para uma cirurgia, testar a sensibilidade das células, entre outros (SOUSA & FERNANDES, 2023)

Segundo o INCA (2021), fazer rastreamento em saúde na população aumenta as chances de um tratamento precoce, que é a forma como o tratamento tem mais chances de sucesso de cura e de sobrevida; isso quer dizer que identificar antecipadamente lesões pré-cancerígenas ou rastrear sinais e sintomas indicativos de tumores malignos é o melhor cenário para o tratamento.

A quimioterapia convencional traz alguns problemas como intoxicações sistêmicas e locais, dificultando assim o manejo clínico e causando efeitos negativos para o paciente (ZHANG et al., 2018) (QUIAO et al., 2016). Já Silva e Errante (2016) apontam que os principais efeitos colaterais do 5-Fluorouracil e Ácido Folínico são alterações gastrointestinais e hematológicas.

O câncer de mama (CM) pode ser tratado com cirurgia de mastectomia com radioterapia adjuvante, radioterapia nodal parcial, intraoperatório ou braquiterapia, a depender do caso. Em quimioterapia, podem ser utilizados Antraciclina e Taxanos nas modalidades neoadjuvantes ou adjuvantes, ou Trastuzumabe para pacientes com CM positivo para receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER-2), porém este demonstrou cardiotoxicidade sendo preciso interromper o tratamento (DROR et al., 2022) (MATOS et al., 2016)

Segundo Brito (2014) e Bezerra (2018), o câncer de mama positivo para receptor de estrogênio e progesterona é tratado com terapia endócrina (Tamoxifeno, Toremifeno e Raloxifeno) – baixo índice de recorrência -, medicamentos anti-her2, quimioterapia (obrigatório em pacientes com alto índice de recorrência) e radioterapia, podendo ser locais ou sistêmica (DRĂGĂNESCU, 2017). Em câncer de colorretal, Sousa (2023) sugere que, em geral, pacientes com estágio III o padrão seja a cirurgia curativa associada à quimioterapia adjuvante (Geralmente, usa-se Tevaoxali® e Xeloda®) durante 6 meses, se o câncer for local.

No caso do câncer de pulmão, a lobectomia segue sendo realizada com mais frequência, quimioterapia dupla de platina, uso de droga anti-EGFR (inibidores do receptor do fator de crescimento epidérmico) e mais recentemente, em 2016, o Sistema Único de Saúde (SUS) incorporou a droga Crizotinibe para tratar câncer de pulmão (GELATTI & LORANDI, 2020).

Já o tratamento de câncer colorretal abrange cirurgias de retirada dos nódulos, porções do intestino ou linfonodos adjacentes, ou colostomia. A quimio e radioterapia aparecem como adjuvantes ou neoadjuvantes do tratamento cirúrgico, e as drogas que são administradas são à base de 5-Flouracil e ácido folínico durante seis meses, administradas em 6 ciclos com intervalos de 21 dias (SILVA & ERRANTE, 2016).

Como demonstra Zhao (2016), a terapia convencional de câncer com os quimioterápicos clássicos tem efeitos colaterais graves, já que não possuem seletividade para as células cancerígenas, afetando os tecidos saudáveis. Avanços significativos no tratamento do câncer incluem imunoterapia, terapia-alvo, medicina de precisão, terapias

CAR-T, terapia com vírus oncolíticos, radioterapia mais precisa, terapia de radionuclídeos, cirurgia minimamente invasiva, pesquisa em genômica do câncer e terapias combinadas. Essas inovações melhoraram a eficácia e reduzem os efeitos colaterais, proporcionando esperança para pacientes com a doença.

Apesar destes avanços na pesquisa e tratamento do câncer nas últimas décadas, esta patologia continua sendo uma das principais causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo. A compreensão do câncer, suas causas, prevenção, detecção precoce e tratamento são questões cruciais na busca por melhorar a qualidade de vida das pessoas afetadas por essa doença (BRASIL, 2022).

### 3.3 Nanotecnologia

O objeto de estudo dessa área são as partículas em escalas microscópicas (um bilhão de vezes menor que um metro), que compreendem de 10 a 100 nanômetros (nm), e em alguns casos 1000nm. Como comparativo, a Figura 2 mostra a dimensão de tamanho, comparando um fio de cabelo, uma hemácia, vírus, as nanopartículas e átomos. Devido ao seu tamanho, diferentes propriedades e comportamentos são observados nas substâncias, e estes são úteis em várias aplicações (HERRERA et al., 2021).

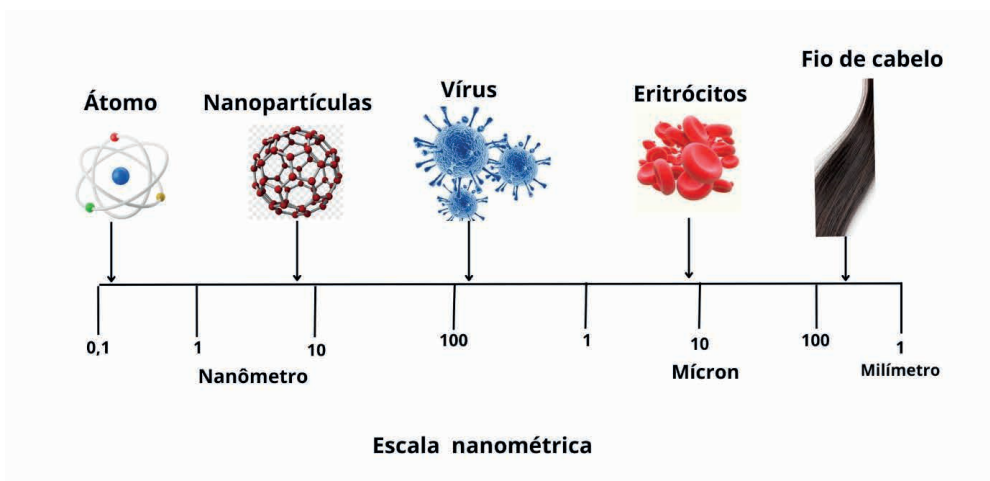


Figura 2 – Escala nanométrica

Fonte: Os autores (2023)

A nanotecnologia é uma área bastante explorada no campo farmacêutico. Segundo Souza (2023), a aplicação de materiais em escala nanométrica para fins de diagnóstico, prevenção, tratamento e proteção da saúde contribui, por exemplo, ao aperfeiçoamento do tratamento de doenças infecciosas, reduzindo resistências de microrganismos, melhorando parâmetros farmacocinéticos (absorção, distribuição, metabolização e excreção) e



aumentando efeitos bactericidas (AL-AWSI et al., 2022).

Apontam Bonifácio et al. (2014) que essas estratégias oferecidas pela nanotecnologia têm outras vantagens que podem ser exploradas em outras áreas como a conservação de drogas da fotodegradação e termodegradação, adição de outras substâncias úteis na formulação de medicamentos, aumento da seletividade e eficácia, redução de efeitos secundários e liberação controlada.

Os nanocarreadores são responsáveis pelo que chamamos de “*Drug Delivery*”, que é um direcionamento específico para o tecido ou órgão que se deseja atingir, evitando assim diversos efeitos colaterais e melhor manejo de dose (VIEIRA & GAMARRA, 2016).

Existem algumas ferramentas que podem ser usadas para alcançar os benefícios supracitados, e dentre elas destacamos: lipossomas, nanotubos, micelas, nanobolhas, pontos quânticos (QD), dendrímeros, hidrogéis, nanoesferas (CHADUVET, 2019; PASUPATHY et al., 2022) (Figura 3).

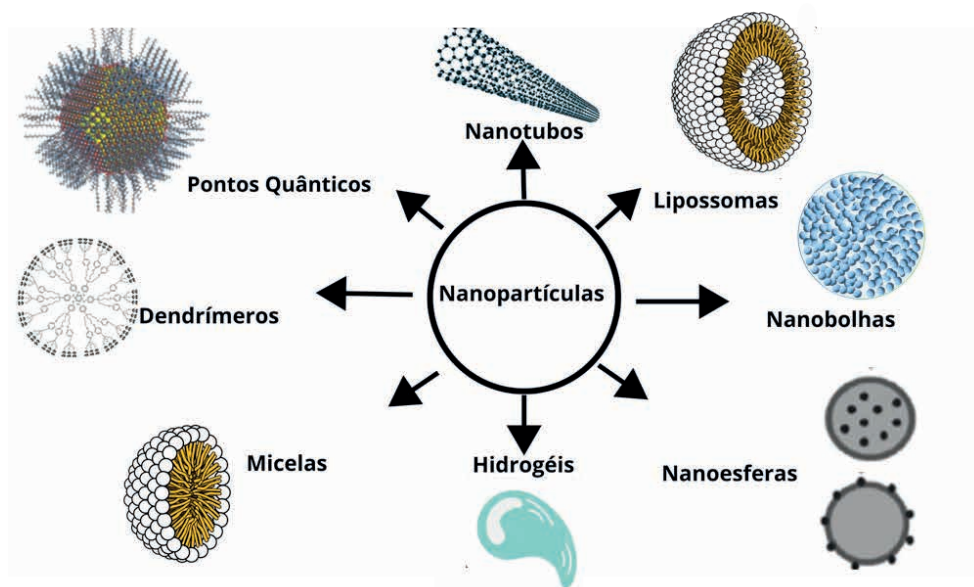


Figura 3 – Tipos de nanomateriais

Fonte: Os autores (2023)

Existem já vários medicamentos anticâncer aprovados pelo FDA (Food and Drug Administration) como Doxil<sup>®</sup>, Feridex<sup>®</sup>, Daunoxome<sup>®</sup>, Mylotarg<sup>®</sup>, Zevalim<sup>®</sup>, Abraxane<sup>®</sup>, Oncospar<sup>®</sup>, Ontak<sup>®</sup> (VIEIRA & GAMARRA, 2016). Esses medicamentos de primeira geração foram aprovados por sua capacidade de permeabilidade vascular e permanência sem a opsonização de revestimentos hidrofílicos e liberação controlada do medicamento quimioterápico (SONG et al., 2019)

### 3.3.1 Inovações na área da nanotecnologia para oncologia

Kadam (2015) mostra que estruturas como nanoplex associadas com os medicamentos antineoplásicos oferecerem vantagens como aumento da taxa de dissolução e solubilidade, reduzindo assim a dose de medicamentos. Em outras aplicações como a terapia fototérmica mediada por nanomateriais (PTT) com partículas de ouro, são oferecidos recursos para tratar tumores que por cirurgias seriam complicados em regiões vitais, assim evitando a resistência de células cancerígenas (WANG, 2015).

Outras substâncias relacionadas têm sido investigadas como o ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) que é utilizado na PTT, mas que possui limitações no encapsulamento dessa molécula em lipossomas, sendo este apontado como mais eficiente em atingir o estrato córneo em câncer de pele não melanoma (CPNM) e reduzir efeitos sistêmicos e possibilitando utilizar drogas citotóxicas (MENDES, 2022)

Outra tecnologia são as estruturas de nanotubos de carbono (CNT), como mostra Chaturvedi (2019), evidenciando excelentes aplicações biológicas por suas características ultraleves, condutividade, resistência e área superficial, que atingem células cancerígenas e melhoram a farmacocinética, aumentam a solubilidade de certas drogas como Paclitaxel (PTX) sendo mais efetivas em atingir tumores e reduzir toxicidades.

Os sistemas de lipossomas são caracterizados por estruturas com um compartimento aquoso rodeados por dupla camada lipídica, muito parecido com estruturas biológicas, e por essas características que são ótimos distribuidores de medicamentos (veículos) e protegem o medicamento (PANDEY, 2016). A partir desse sistema de encapsulação lipossomal do Paclitaxel e Docetaxel (FRANCO, 2018) Essa frase não faz sentido, pois ela não tem continuação. Ao passo que Yang (2021) revisou o uso de Antraciclina em sistema híbrido lipossoma-hidrogel, o que resultou em diminuição de toxicidade cardíaca, já que a concentração é controlada por dissolução em gel.

O ponto quântico (*Quantum Dots*- QD) é outro nanomaterial que possui características e usos que favorecem o diagnóstico, já que podem identificar marcadores tumorais e serem usados na quimioterapia, com a capacidade de concentração de medicamentos em um órgão do corpo, podendo evitar efeitos colaterais (CHADUVET, 2019). Em outras situações, este elemento demonstrou ser eficaz desde 2001, como elucidada Feng (2017), usado como biomarcadores de tumores, e desvendando o microambiente tumoral. Cabe citar a utilização de QD conjugado com anticorpo para identificar células tumorais em câncer de mama que posteriormente conseguiu atingir células cancerosas *in vivo* na próstata. Além de poder também dar melhores prognósticos e tratar individualmente cada subtipo de câncer atingindo melhores resultados (FENG, 2017).

Uma das alternativas para o tratamento de câncer é a Terapia Fotodinâmica (PDTs), um método menos invasivo, com poucos efeitos colaterais; e os QD são capazes de aperfeiçoar a técnica oferecendo boa biocompatibilidade, alta solubilidade em água,

fotoestabilidade e podem ser adicionadas outras moléculas a eles, oferecendo maior seletividade e mais eficiência nessa técnica e na administração de medicamentos (FAN, 2019).

No sistema de *Drug Delivery* os QD foram capazes de driblar o mecanismo de resistência com drogas como Doxorubicina e reduzir efeitos colaterais, que limitavam a dose (LANNAZZO, 2017). Eles têm capacidade de modificar várias características de quimioterápicos como absorção, distribuição, metabolização e excreção, devido a parâmetros químicos (taxa de dissolução, solubilidade de saturação, hidrofobicidade entre outros), físicas e biológicas que alteram, proporcionando melhores resultados no tratamento (ZHAO, 2016).

Outros autores como Ahmad et al. (2015), apontaram a utilização de Doxorubicina (DOX) no sistema de dendrímeros para tratar câncer de pulmão, administradas intratraqueal, que apontou redução de 80% do tumor em ratos.

As nanobolhas estão em desenvolvimento, mas já têm resultados significativos na melhora de estabilidade, biodisponibilidade e a distribuição do fármaco no tecido alvo, são estruturas globulares em que a porção central é preenchidas de gases e seu invólucro geralmente são lipídios, polímeros, proteínas surfactante e multicamadas de polieletrólitos. Foram demonstrados resultados quanto à toxicidade e eficácia da Doxorubicina em combinação das nanobolhas e Ultrassom *in vitro* e *in vivo* ao favorecer a radioterapia e terapia fotodinâmica com as nanobolhas de oxigênio (PASUPATHY et al. 2022).

Em estudo, foi revelada a propriedade citotóxica que nanopartículas de prata possuem, propriedade essa vista em outros medicamentos usados atualmente, porém ainda é preciso de mais abordagens sobre seu mecanismo e de biossegurança e ambiente (KULANDAIVELU & GOTHANDAM, 2016).

As nanobolhas também demonstraram favorecer o diagnóstico de câncer. Segundo Pasupathy et al. (2022), a ligação que células cancerígenas HER-2 positivo com as nanobolhas ofereceu melhores contrastes e sem toxicidade para o câncer de mama.

As nanopartículas de fósforo (UCNP) são uma promessa no diagnóstico de câncer, com base na relação que alguns estudos mostram ao associar a superexpressão da enzima fosfolipase A2 secretada (sPLA-2) e o câncer de próstata. Essas nanopartículas são capazes de transformar a radiação em luz visível e suas características únicas permitem que a liberação seja controlada na superfície do tecido tumoral (Zhang et al., 2019)

Outro mecanismo que os estudiosos estão investigando são os receptores de superfície de células malignas. Alguns receptores são super expressos que fazem com que se diferenciem das células saudáveis, pois assim o sistema de *Drug Delivery* é mais efetivo. Estuda-se, como apontam Sutradhar & Amin (2014) receptores de folato adicionando as nanopartículas ácido fólico e Daunomicina, que demonstrou maior sobrevida em camundongos com tumores e podem ser utilizados outros medicamentos citotóxicos, induzindo apoptose. O mesmo mecanismo é aplicado a receptores de transferrina, que

têm em quantidade superior nas células tumorais, sendo possível maior introdução nessas células e ainda adicionando à superfície da molécula outros agentes como peptídeos Tflítico, que comprovou ser eficaz em células de camundongos ao induzir apoptose em 80% das células T47D, mas não em tecidos saudáveis. Em concordância também com a ideia de conjugação nanopartículas transferrina, Akhtar et al. (2014) mostram que é vantajoso utilizar esse mecanismo para sistema de entrega de medicamentos, porém apontam que em ambientes em que o tumor está complexo pode haver interferência de proteínas.

Calixto et al. (2014), elucidam que alguns nanomateriais como hidrogel associado à cisplatina apresentou maior perfil de liberação da droga, isso porque a malha formada no hidrogel oferece liberação controlada da droga, chegando a atingir quatro dias de liberação sustentada em experimento com camundongos.

Apesar dos benefícios, Awasthi et al. (2018) revelam um ponto a ser levado em conta que é a falta de informações e estudos direcionados à toxicidade dos nanomateriais, principalmente os que possuem materiais inorgânicos. Apontam ainda que devem ser estudadas propriedades física e químicas e interações teciduais utilizando corretos modelos animais.

A terapia gênica é outro módulo amplamente estudado na terapia contra o câncer. Os microRNA's podem em tese, regredir os tumores, regulando os microRNA's endógenos, porém enfrentam dificuldade para alcançar o sítio-alvo das células defeituosas, estabilidade *in vivo*. Um estudo feito por Shu et al. (2015), mostra que, ao utilizar nanotecnologia, formando o complexo pRNA-3WJ em câncer de mama triplo (TNBC) – que até então não tem tratamento específico e responde mal à quimioterapia – obteve um resultado satisfatório.

Xin et al. (2017) apontaram também vários outros estudos com terapia gênica utilizando nanocarreadores como PEI-PEG no câncer gástrico, que suprime o gene CD44v6, e oferece proteção do RNAi, boa transfecção gênica e baixa citotoxicidade. E em outro estudo apontando que utilização de nanoshell de poli-L-lisina, foi obtido não só resultado satisfatório no carregamento de ssDNA e siRNA *in vitro*, como também aponta que pode ser usado para quantificar o número de molécula entregues intracelularmente.

Um campo interessante e inovador são os nanossistemas de entrega de medicamentos quimioterápicos baseados em pH. Visto que o pH do microambiente tumoral é diferente dos tecidos saudáveis, a isto pode-se associar diversas partículas que desassociam liberando o fármaco no sítio-alvo, porém diversos estudos ainda precisam ser feitos em relação a biocompatibilidade e a especificidade de cada tecido para atingi-los (LIU et al. 2014)

Outra tecnologia explorada são os nanodiamantes (ND), demonstrando características únicas que auxiliaram em estudos pré-clínicos. A agregação e arranjo das partículas melhoraram resultados da terapia anticâncer com segurança e eficácia, devido principalmente a sua estrutura octogonal e eletrostática. Alguns tipos de câncer de fígado e mama resistentes à classe de Antraciclina quando conjugado com NDs conseguem ser

escalonáveis evitando toxicidade que a classe oferece, como cardiotoxicidade, levando a maiores chances de insuficiência cardíaca, mielossupressão, mais riscos de desenvolver superinfecções entre outras, e aumentar a eficácia. Não só isso, como para monitoramento de transplante de células pulmonares essas partículas se comportaram bem (HO, WANG & CHOW, 2015).

A Quitosana é uma nanomolécula derivada da quitina, e se mostrou com potencial adjuvante para vacinas anticâncer por possuir ótima afinidade com ácidos nucleicos, e outras características apontam como um agente que pode ser explorado para otimizar a quimioterapia. Podendo ser absorvida via oral, a molécula preveniu lesões pré-cancerosas em cólon, e demonstrou que aciona sistema imune para atacar células cancerosas e induzir apoptose. Outra vantagem é a utilização dessas estruturas para direcionamento passivo, que a molécula de quitosana induz morte celular de células do tumor pela invasão das lacunas dos vasos sanguíneos criados por angiogênese, porém a desvantagem é não ter um alvo específico (SHANMUGANATHAN et al., 2019).

As espécies reativas a oxigênio (ROS) também são exploradas para possíveis candidatos a melhor entrega de medicamentos antitumorais, além de driblar resistências a medicamentos pelo tumor e efeitos tóxicos deixados pela não especificidade, evitando metástase. O óxido nítrico (NO) para ativação da permeabilidade e retenção (EPR) no tumor foi desenvolvido NO-NPs (nanopartículas de óxido nítrico) como vasodilatadores, o que causou redox anormal, típico do microambiente tumoral, recrutando mais NO para o ambiente e combinando com Doxorrubicina (DOX) teve um aumento de 1,6 a 6,7 vezes no acúmulo de drogas nos tumores. Porém, é importante salientar que ainda é preciso verificar sobre possível potencial de crise hipotensiva e toxicidade de órgãos normais (KWON et al., 2019). Outra forma de utilizar os ROS como parte do tratamento é pela terapia sonodinâmica (SDT), que pode ser potencializada utilizando Óxido de Titânio (TiO) em combinação com metais como ferro, ouro e platina na nanomedicina (BAI et al., 2021)

#### **4 | CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A ciência ainda tem muito o que explorar quando o assunto é a área da oncologia, porém a nanotecnologia oferece várias ferramentas abordando desde diagnóstico, tratamento e prevenção. É um nicho que precisa de mais estudos sobre seus efeitos na saúde humana e desenvolver essas aplicações inovadoras. Contudo, é emergente o aprimoramento das técnicas em nanotecnologia direcionadas ao câncer, observando que é uma doença que assola milhões de vidas e tende a aumentar sua incidência no futuro, dados os fatores causais da doença, para alcançar o tratamento adequado que hoje, é ainda, dependente do diagnóstico precoce e de drogas que causam efeitos adversos em todos os sistemas do paciente.

## REFERÊNCIAS

- AHMAD, J. et al. **Nanotechnology-based inhalation treatments for lung cancer: state of the art.** Nanotechnology, Science and Applications, 2015. doi: 10.2147/NSA.S49052
- AKHTAR, M. J. **Targeted anticancer therapy: Overexpressed receptors and nanotechnology.** Clinica Chimica Acta, 2014. doi: 10.1016/j.cca.2014.05.004
- AL-AWSI, G. R. L. et al. **Application of nano-antibiotics in the diagnosis and treatment of infectious diseases.** Brazilian Journal of Biology, 2022. <https://doi.org/10.1590/1519-6984.264946>
- AWASTHI, R. et al. **Nanoparticles in Cancer Treatment: Opportunities and Obstacles.** Current Drug Targets, 2018. DOI:10.2174/1389450119666180326122831
- BAI, S. et al. **Ultrasmall Iron-Doped Titanium Oxide Nanodots for Enhanced Sonodynamic and Chemodynamic Cancer Therapy.** American Chemical Society, 2021. <https://doi.org/10.1021/acsnano.0c05235>
- BONIFÁCIO, B. V. et al. **Nanotechnology-based drug delivery systems and herbal medicines: a review.** International Journal of Nanomedicine, 2014. DOI: 10.2147/IJN.S52634
- CALIXTO, G. et al. **Nanotechnology-based drug delivery systems for treatment of oral cancer: a review.** International Journal of Nanomedicine, 2014. doi: 10.2147/IJN.S61670
- CHATURVEDI, K. V. et al. **Cancer Nanotechnology: A New Revolution for Cancer Diagnosis and Therapy.** Vol.20 n°6. Allahabad: Bentham science publishers, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30227814/> Acesso em: 07 jun. 2023
- CROSBY, David et al. **Early detection of cancer.** Science, v. 375, n. 6586, p. eaay9040, 2022. <https://doi.org/10.1126/science.aay9040>
- DOS SANTOS, Marcos Nascimento; DE BRITO, Renan Guedes. **Qualidade de vida em pacientes com diagnóstico de câncer no Brasil: uma revisão sistemática.** Research, Society and Development, v. 11, n. 8, p. e28511830635-e28511830635, 2022. <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i8.30635>
- DROR, J. B.; SHALAMOV, M.; SONNENBLICK, A. **The History of Early Breast Cancer Treatment.** Genes, 2022. <https://doi.org/10.3390/genes13060960>
- FENG, M. et al. **Applications of Quantum Dots in Cancer Detection and Diagnosis: A Review.** American Scientific Publishers, 2017. DOI: 10.1166/jbn.2017.2334
- GALBIATTI, A. L. S. et al. **Head and neck cancer: causes, prevention, and treatment.** Brazilian Journal of Otorhinolaryngology 79. São Paulo: [s.n.]2013. DOI: 10.5935/1808-8694.20130041
- HAUSMAN, D. M. **What is Câncer?** Perspectives in Biology and Medicine, Volume 62, Number 4, pp. 778-784 (Article) Autumn 2019. DOI: 10.1353/pbm.2019.0046

HO, D.; WANG, C. H. K.; CHOW, C. K. H. **Nanodiamonds: The intersection of nanotechnology, drug development, and personalized medicine.** Science Advances, 2015. DOI: 10.1126/sciadv.1500439

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, **Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer.** Rio de Janeiro: INCA, 2022. <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2023.pdf> Acesso em: 14 de out de 2023.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, **Deteção Precoce do Câncer.** Rio de Janeiro, 2021. <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/deteccao-precoce-do-cancer> Acesso em: 14 de out de 2023.

KADAM, R. N. et al. **A review of nanotechnology with an emphasis on Nanoplex.** Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences. Índia, 2015. <https://doi.org/10.1590/S1984-82502015000200002>.

KULANDAIVELU, Balanji; GOTHANDAM, K. M. **Cytotoxic Effect on Cancerous Cell Lines by Biologically Synthesized Silver Nanoparticles.** BRAZILIAN ARCHIVES OF BIOLOGY AND TECHNOLOGY, 2016. <https://doi.org/10.1590/1678-4324-2016150529>.

KWON, S. et al. **Nanomedicines for Reactive Oxygen Species Mediated Approach: An Emerging Paradigm for Cancer Treatment.** Accounts of Chemical Research, 2019. DOI: 10.1021/acs.accounts.9b00136.

LIMA, J. F. et al. **CÂNCER COLORRETAL, DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO: REVISÃO DE LITERATURA.** Arquivos do MUDI, v23, n 3, p. 315-329, 2019. DOI: <https://doi.org/10.4025/arqmudi.v23i3.51555>.

LIU, J. **pH-Sensitive nano-systems for drug delivery in cancer therapy.** Biotechnology Advances, 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biotechadv.2013.11.009>.

MATOS, E. et al. **Estudo Prospectivo de Coorte sobre Cardiotoxicidade na Terapia Adjuvante com Trastuzumabe em Pacientes com Câncer de Mama.** Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2016. <https://doi.org/10.5935/abc.20160084>.

MENDES, A. V. S. et al. **Utilização de lipossomas no diagnóstico e tratamento do câncer de pele não melanoma: uma revisão integrativa.** Research, Society and Development, 2022 DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v11i10.32984>.

MENDES, A. S. et al. **Práticas integrativas, espirituais e qualidade de vida do paciente com câncer durante o tratamento.** Revista Eletrônica de Enfermagem, v. 22, 2020. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/09/1120596/57987-texto-do-artigo-295013-1-10-20200924.pdf>

MILLIMOUNO, F. M. et al. **Targeting Apoptosis Pathways in Cancer and Perspectives with Natural Compounds from Mother Nature.** American Association for Cancer Research, 2014 DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-14-0136.

MORAIS, A. A. F. de (Coord.) et. al. **Manual de trabalhos acadêmicos do IESRIVER.** Rio Verde: Instituto de Ensino Superior de Rio Verde, 2018.

NICOLL, D.; LU, C. M.; MCPHEE S. J. **Manual de Exames Diagnósticos 7ª edição**. AMGH EDITORA LTDA, 2019. Disponível em: [https://integrada.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788580556261/epubcfi/6/6\[%3Bvnd.vst.idref%3Dtitle-page.xhtml\]!/4/2/6/2](https://integrada.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788580556261/epubcfi/6/6[%3Bvnd.vst.idref%3Dtitle-page.xhtml]!/4/2/6/2) Acesso em: 10 de out de 2023.

OPPERMANN, C. P. **Entendendo o câncer**. Porto alegre: Artmed, 2014. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788582710524/pageid/26> Acesso em: 13 de out de 2023.

PANDEY, H. et al. **Liposome and Their Applications in Cancer Therapy**. BRAZILIAN ARCHIVES OF BIOLOGY AND TECHNOLOGY, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1678-4324-2016150477>.

PASUPATHY, R. et al. **Nanobubbles: A Novel Targeted Drug Delivery System**. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences, 2022. <https://doi.org/10.1590/s2175-97902022e19604>.

SCHLEMMER, H. P. et al. **Global Challenges for Cancer Imaging**. American Society of Clinical Oncology, 2017. DOI: 10.1200/JGO.17.00036.

SHANMUGANATHAN, R. et al. **Chitosan nanoparticles: An overview of drug delivery against câncer**. International Journal of Biological Macromolecules, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.02.06>.

SILVA, M.; ERRANTE, P. R. Câncer colorretal: fatores de risco, diagnóstico e tratamento. **Revista UNILUS Ensino e Pesquisa**. São Paulo: [s.n.], 2016. p. 133 Revista UNILUS Ensino e Pesquisav. 13, n. 33, out./dez.2016ISSN 2318-2083 (eletrônico).

SONG, W. et al. **Nanotechnology intervention of the microbiome for cancer therapy**. Springer Nature Limited, 2019. doi: 10.1038/s41565-019-0589-5.

SOUSA, R. B., FERNANDES, G. **Oncologia: princípios e prática clínica**. Manole, 2023. Disponível em: [https://integrada.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788520462638/epubcfi/6/2\[%3Bvnd.vst.idref%3Dcover\]!/4/2/2%4051:2](https://integrada.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788520462638/epubcfi/6/2[%3Bvnd.vst.idref%3Dcover]!/4/2/2%4051:2) Acesso em: 07 de out de 2023.

SUTRADHAR, K. B. & AMIN, M. L. **Nanotechnology in Cancer Drug Delivery and Selective Targeting**. Hindawi Publishing Corporation ISRN Nanotechnology Volume 2014, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/939378>.

SUNG, H. et al. **Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries**. CA CANCER J CLIN, 2021. doi: 10.3322/caac.21660.

TORRE, L. A. et al. **Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends – An Update**. American Association for Cancer Research, 2015. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-15-0578.

VIEIRA, D. B.; GAMARRA, L. F. **Avanços na utilização de nanocarreadores no tratamento e no diagnóstico de câncer**. São Paulo, 2016. DOI: 10.1590/S1679-45082016RB3475.

WANG, B.K. et al. **Gold-Nanorods-siRNA Nanoplex for Improved Photothermal Therapy by Gene Silencing**. City University of Hong Kong, 2015. doi: 10.1016/j.biomaterials.2015.11.025.

XIN, Y. **Nano-based delivery of RNAi in cancer therapy**. Câncer Molecular, 2017. doi: 10.1186/s12943-017-0683-y.



ZHANG, Y. et al. **Nanotechnology in cancer diagnosis: progress, challenges and opportunities.**  
Journal of Hematology & Oncology, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13045-019-0833-3>