

NANOMEDICINA: APLICACÕES NO DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DO CÂNCER

RESUMO : O estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura, com o objetivo de descrever o uso da nanotecnologia para o rastreamento, diagnóstico e tratamento dos vários tipos de neoplasias, considerando que a ferramenta tem mostrado resultados satisfatórios, com melhora do prognóstico dos pacientes. Para a coleta de dados, foram utilizadas as bases de dados SCIELO e PUBMED, nas quais foram encontrados 1.643 artigos. Desses, apenas 44 abordavam, diretamente, aspectos relacionados a nanotecnologia no diagnóstico e tratamento do câncer e estavam de acordo com os critérios de inclusão. Os achados sugeriram a nanotecnologia como ferramenta útil no diagnóstico precoce e tratamento efetivo para os vários tipos de câncer, pois apresenta especificidade para muitos tipos de células alteradas, uma entrega farmacológica direcionada, reduzindo, conseqüentemente, os efeitos colaterais e a melhoria da eficácia medicamentosa. É sugerida, ainda, a relação dessa tecnologia com menores chances de resistência aos medicamentos quimioterápicos. Considerando os benefícios da nanotecnologia como ferramenta eficiente no diagnóstico e tratamento de várias neoplasias, faz-se necessário ampliar o conhecimento sobre o assunto entre a população e os profissionais da saúde.

Palavras chave: Nanotecnologia; câncer; tratamento; diagnóstico.

NANOMEDICINE: APPLICATIONS IN DIAGNOSIS AND CANCER TREATMENT

ABSTRACT: The study is an integrative literature review, with the objective of describing the use of nanotechnology for the screening, diagnosis and treatment of various types of neoplasms, considering that the tool has shown satisfactory results, with an improvement in the prognosis of patients. For data collection, the SCIELO and PUBMED databases were used, in which 1,643 articles were found. Of these, only 44 directly addressed aspects related to nanotechnology in the diagnosis and treatment of cancer and were in accordance with the inclusion criteria. The findings suggested nanotechnology as a useful tool in early diagnosis and effective treatment for various types of cancer, as it presents specificity for many types of altered cells, a targeted pharmacological delivery, consequently reducing side effects and improving drug efficacy. It is also suggested that this technology has a lower chance of resistance to chemotherapy drugs. Considering the benefits of nanotechnology as an efficient tool in the diagnosis and treatment of various neoplasms, it is necessary to expand the knowledge on the subject among the population and health professionals.

Keywords: Nanotechnology; cancer; treatment; diagnosis.

NANOMEDICINA: APLICACIONES EN EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL CÁNCER

RESUMEN: El estudio es una revisión integradora de la literatura, con el objetivo de describir el uso de la nanotecnología para el cribado, diagnóstico y tratamiento de diversos tipos de neoplasias, considerando que la herramienta ha mostrado resultados satisfactorios, con una mejora en el pronóstico de los pacientes. Para la recolección de datos se utilizaron las bases de datos SCIELO y PUBMED, en las que se encontraron 1.643 artículos. De estos, solo 44 abordaron directamente aspectos relacionados con la nanotecnología en el diagnóstico y tratamiento del cáncer y se ajustaron a los criterios de inclusión. Los hallazgos sugirieron que la nanotecnología es una herramienta útil en el diagnóstico temprano y el tratamiento efectivo para varios tipos de cáncer, ya que tiene especificidad para muchos tipos de células alteradas, administración farmacológica dirigida, lo que reduce los efectos secundarios y mejora la eficacia del fármaco. También se sugiere que esta tecnología tiene una menor probabilidad de resistencia a los medicamentos de quimioterapia. Considerando los beneficios de la nanotecnología como herramienta eficiente en el diagnóstico y tratamiento de diversas neoplasias, es necesario ampliar el conocimiento sobre el tema entre la población y los profesionales de la salud.

Palabras clave: Nanotecnología; cáncer; tratamiento; diagnóstico.

Introdução

O câncer trata-se da segunda principal causa de morte no mundo, tendo sido apontado como responsável por, aproximadamente, 9,6 milhões de mortes no ano de 2018. Entre os tipos de cânceres mais comuns entre a população mundial pode-se citar: o câncer

de mama com 2,09 milhões de casos, de pulmão com 2,09 milhões e colorretal com 1,8 milhões de casos¹.

A sobrecarga financeira relacionada à oncologia está entre uma das mais onerosas para o Sistema Único de Saúde (SUS), no Brasil, considerando os aspectos relacionados à prevenção, testes diagnósticos, medicamentos e a incapacitação do indivíduo, em termos de produtividade, sendo necessárias medidas que visem aprimorar o diagnóstico e a terapêutica². O diagnóstico e tratamento do câncer constituem desafios relevantes, na atualidade, considerando se tratar de uma enfermidade, muitas vezes, silenciosa, de difícil controle, cujas terapias existentes, muitas vezes, são ineficazes para estagnar ou curar a doença. Somado a isso, pode-se citar a toxicidade dos fármacos, que são responsáveis por grandes efeitos adversos nos pacientes, durante a administração³.

Baseado nesse cenário e salientando o advindo da nanomedicina, vários pesquisadores dedicaram-se a compreender a nova ferramenta, no diagnóstico e tratamento de diversas enfermidades, incluindo o câncer. A nanotecnologia pode ser definida como sendo a manipulação de materiais, dispositivos e sistemas, através do processo de funcionalização com biomoléculas específicas (antígeno/anticorpo, enzimas/substratos, receptores ou proteínas de membranas, sequências de DNA, RNA), para a aplicação em diversas áreas, entre as quais a medicina. As dimensões reduzidas e as características ópticas desses nanomateriais constituem características importantes para o melhoramento da sensibilidade e especificidade do diagnóstico, e maior eficácia terapêutica de diversas doenças⁴.

Considerando a elevada prevalência do câncer, o diagnóstico tardio, e a baixa taxa de sobrevivência dos pacientes; a nanomedicina constitui uma ferramenta importante no tange às melhorias dos métodos de diagnóstico e tratamentos inovadores para a doença. Portanto, esse trabalho justifica-se pela importância de compilar e disseminar informações a respeito da aplicabilidade da nanomedicina no diagnóstico precoce e tratamento efetivo do câncer.

Desenvolvimento

Este estudo constitui uma revisão bibliográfica de caráter analítico a respeito da aplicação da nanomedicina no diagnóstico e tratamento do câncer. Procedeu-se revisão bibliográfica no banco de dados PubMed (*U. S. National Library of Medicine*), utilizando-se para isso as seguintes associações: Nanotechnology “and” Cancer “and” treatment e Nanotechnology “and” Cancer “and” diagnostic. Encontrou-se um total de

1.643 artigos, sendo 1.345 e 298 publicações de cada combinação, respectivamente. Os artigos originais e disponíveis foram incluídos no estudo, enquanto as revisões bibliográficas, teses, monografias, editoriais, manuais, artigos repetidos, incoerentes com o tema e os artigos indisponíveis foram excluídos. Após a leitura dos títulos e resumos dos artigos, 181 foram excluídos por incoerência com o tema; 420 por tratarem de revisão bibliográfica, teses, monografias, editoriais ou manuais, 972 por estarem indisponíveis e 26 por serem artigos repetidos. Ao final, restaram 44 artigos para o fichamento e utilização no trabalho.

Nanomedicina e o diagnóstico do câncer:

⁵Criaram uma biblioteca própria com amostras espectrais exclusivas de tecido controle e tecido doente (subtipos de câncer de pulmão e doenças benignas), de modo que o tecido doente associava - se a uma mudança espectral única. No entanto, o software reconhece apenas a biblioteca espectral, e não tem a capacidade de identificar tecidos em uma lâmina de exame, de modo que uma série de bibliotecas deveriam ser criadas para utilização abrangente no diagnóstico dos mais variados tipos de câncer.⁶ Analisaram a emissão de infravermelho por pontos quânticos (QD), e a possibilidade de esses poderem ser conjugados com biomoléculas para rastrear o gene HER2, expresso em 25% a 30% dos cânceres de mama. Os resultados revelaram que as células cancerígenas possuíam elevada biocompatibilidade com os QD conjugados, e assim, poderiam ser localizadas mais facilmente. Além disso, a tecnologia poderia ser utilizada na entrega guiada, por imagem, de agentes quimioterápicos, e na orientação, do cirurgião, em caso de tratamentos cirúrgicos, para o mapeamento adequado da ressecção tumoral. Uma das principais limitações do uso do QDs está relacionado a toxicidade, pois a maioria é composta por metais pesados, que podem causar efeitos negativos, em diferentes tecidos e órgãos.

⁷Mostraram a eficiência dos nanoflares associados à citometria de fluxo para a detecção de RNA mensageiro intracelular e caracterização de marcadores genéticos de células tumorais, presentes no sangue total. Somado a isso, os nanoflares são, facilmente, absorvidos por muitos tipos de células epiteliais, possibilitam análises genéticas de células vivas e identificação, de forma específica, de células tumorais circulantes, permitindo, assim, correlacionar os resultados com o status da doença, resposta ao tratamento e prognóstico do paciente.

⁸Utilizaram uma plataforma de DNA programável no reconhecimento de células cancerígenas, através da constatação de marcadores da superfície celular. Esse reconhecimento relaciona-se à capacidade dos aptâmeros de DNA de se ligarem, seletivamente, às moléculas expressas na membrana celular de células cancerígenas. ⁹Seguindo protocolo similar, realizaram um estudo com uso de nanopartículas de RNA capazes de se ligarem, especificadamente, aos antígenos e/ou receptores de superfície celular de células do câncer gástrico. Além disso, essas moléculas foram capazes de promover a inibição do gene BRCA1, e assim, permitir a apoptose dessas células. Além de propiciar o diagnóstico do câncer gástrico em estágios iniciais, esse método mostrou-se eficiente no controle do processo tumoral.

¹⁰Utilizaram nanopartículas multimodais de sílica mesoporosa (MSNs), com contraste de fluorescência e ressonância magnética, na avaliação do câncer de bexiga. Esse método inovador pode auxiliar os atuais exames de triagem, como a cistosopia, que somente consegue detectar o câncer de bexiga em estágios avançados (em relação ao tamanho e modificação na estrutura do órgão). Outro tipo de câncer cujo diagnóstico, utilizando as modalidades de imagens disponíveis, em estágios assintomáticos, é difícil, é o câncer de pâncreas. ¹¹Nesse cenário, mostraram que nanopartículas funcionalizadas com anticorpo anti-galectinas poderiam ser úteis na detecção do adenocarcinoma ductal pancreático precoce (PDAC), por ressonância magnética, visto que as células tumorais desse tipo de tumor apresentam forte expressão de galectinas. ¹²Ainda sobre os avanços do diagnóstico de câncer, através da ressonância magnética, pode-se citar o estudo que utilizaram nanosondas de óxido de ferro paramagnético (SPIONs), como agente de contraste, direcionados às células de câncer de mama (MCF-7). Foi evidenciado que o óxido de ferro é um agente de contraste que se direciona às moléculas de galectinas, expressa em células tumorais específicas, favorecendo o acúmulo do composto nesses locais e, portanto, o diagnóstico por imagem, mesmo nos estágios iniciais da doença. As imagens de ressonância magnética permitiram diferenciar as áreas, visto que os locais mais escuros correspondiam às regiões nas quais ocorreu a acumulação de óxido de ferro e, possivelmente, onde se concentravam as células tumorais.

¹³Realizaram um estudo com células-tronco mesenquimais adultas (CTMs) extraídas do tecido conjuntivo da pele juntamente com QDs, para detecção de células de câncer de mama. As células mesenquimais marcadas com QD localizavam-se, exatamente, nos locais onde as células de câncer de mama estavam presentes,

diferenciando-os dos tecidos saudáveis. As células cancerígenas secretam muitas quimiocinas, de modo que os tumores são reconhecidos como injúrias que não cicatrizam, e as CTMs, por outro lado, possuem receptores específicos para essas quimiocinas. Considerando essa tendência de migração em direção ao gradiente de quimiocinas, as CTMs poderiam ser usadas para o transporte de moléculas terapêuticas até os tecidos cancerígenos. No diagnóstico, os QDs se mostram eficazes devido ao brilho e fotoestabilidade que apresentam, permitindo rastrear de maneira efetiva os tecidos doentes.

¹⁴Realizaram um estudo baseado em um dispositivo à base de micropilares de níquel (NI) depositados em nanofibras para detecção e análise qualitativa de células tumorais circulantes (CTCs) no sangue, usando a linhagem celular de câncer de mama como modelo. Foi evidenciado que os NI identificaram as células tumorais e a partir disso, conseguiram detectar o tumor e sua localização, exata, ainda em estágios precoces, diferentemente da citometria de fluxo, esferas imunomagnéticas e dispositivos microfluídicos que apresentam falhas acerca da sensibilidade.

¹⁵Utilizaram um nanossistema para imagens de tomografia por emissão de pósitrons (PET), juntamente com o Gálio-68, radioisótopo emissor de pósitrons de alta energia, com base em um dendrímero anfifílico. Esse dendrímero é capaz de formar nanomicelas que tendem a se acumular nos tumores, permitindo a obtenção de imagens de PET mais precisas e, com isso, um diagnóstico precoce eficiente. Somado a isso, os agentes nanosinalizados podem se acumular, especificadamente, nas lesões tumorais por meio de um efeito denominado “Permeação e retenção aprimoradas (EPR)”, que permitem a formação de imagens específicas e sensíveis de vários tipos de tumores.

¹⁶Realizaram um estudo com intuito de avaliar o uso do agente de contraste gadopentate dimeglumine conjugado com nanopartículas lipossômicas carregadas com PEGguilado (Mag-Lnps), via RM, em câncer de pâncreas, em modelo murino. Foi evidenciado que o Mag-Lnps apresentou um aumento no aprisionamento do contraste por ressonância magnética na imagem de camundongos, com câncer de pâncreas, em comparação com o Mag livre, pois prolongou a ação na circulação sanguínea e forneceu uma janela ideal para formação das imagens. Dessa forma, a detecção precoce e a caracterização do tumor por meio do Mag-Lnps se mostrou eficaz, possibilitando, assim, um diagnóstico precoce e, portanto, uma melhoria no prognóstico do paciente.

Nanomedicina e o tratamento do câncer:

¹⁷Evidenciaram que as nanopartículas de sílica, após a fotoexcitação com laser próximo ao infravermelho (NIR) e aumento da temperatura local, promoveram necrose tumoral de 95%, sugerindo a possibilidade de uso desse tratamento para vários tipos de tumores. Isso porque além de efetivo apresenta citotoxicidade e resposta inflamatória reduzidas.

¹⁸Investigaram o uso da artemisina nanopolissômica no tratamento do câncer de mama, mostraram que o fármaco encapsulado peguilhado é mais eficaz no que tange a segurança da entrega nas células cancerígenas, pois promove a liberação da droga, em local específico, aumenta a estabilidade farmacocinética do composto e reduz os efeitos colaterais. Somado a isso, as nanoestruturas associadas ao PEG apresentaram maior estabilidade e menor taxa de eliminação pelo sistema imunológico do organismo. Entre as duas estruturas de artemisina nanolipossômicas -associada ou não ao PEG-, a primeira, apesar da maior solubilidade e maior eficácia no tratamento, também foi responsável por maior citotoxicidade, e, possivelmente, maior relação com efeitos colaterais.

¹⁹Corroborando com isso, realizaram um estudo para avaliar um sistema de entrega de medicamentos nanomicelares baseado em dendrímero anfifílico (AmDM), capaz de encapsular a doxorubicina (DOX). Foi evidenciado que o sistema AmDM/DOX pode aumentar a eficiência do tratamento do câncer e contrapor a resistência aos medicamentos, por meio do aumento da captação celular, e portanto, da potência terapêutica, reduzindo a toxicidade sistêmica e direcionando a droga para o tumor, por meio do aprimoramento do EPR.

²⁰Realizaram um estudo com nanopartículas de prata (AgNPs) e dois recursos biológicos diferentes, como agentes redutores: o *Bacillus tequilensis* e um fungo denominado *Calocybe indica*. Os resultados demonstraram que as AgNPs funcionalizadas com *B.tequilensis* e *C.indica* induziram efeitos citotóxicos, significativos, nas células tumorais de mama, atingiram as células doentes de forma eficiente e promoveram a apoptose, por meio da estimulação e ativação da P53 e das caspases. Corroborando com isso, FANG et al²¹ sintetizaram e avaliaram uma molécula denominada JDF-12, que é hidrofóbica, e que está relacionada a efeitos colaterais e baixa seletividade, mas que apresenta um efeito antitumoral eficaz no câncer de próstata (PCa). Essa molécula foi empregada com nanopartículas carregadas (L-co-glicolítico e Etilenoglicol – PLGA-b-PEG) com um anticorpo de superfície que reconhece o domínio

extracelular do antígeno das células-tronco da próstata (PSCA), permitindo uma liberação controlada e o direcionamento específico para essas células, resultando em um aumento da citotoxicidade celular e efeito antitumoral específico.

²²Realizaram a avaliação do nanocomplexo sintético BCc1, em estudos *in vitro* e *in vivo*, para avaliar os efeitos anticâncer em linhas celulares de adenocarcinoma de mama humano (MCF-7). Foi evidenciado que BCc1, em concentrações elevadas, induziu a apoptose em linhagens de células MCF-7, reduziu o crescimento do tumor, aumentou a sobrevivência e não afetou a viabilidade de células saudáveis. Além disso, o BCc1 também foi capaz de reduzir o CD44 - marcador de células tronco cancerígenas - na maioria dos cânceres; e assim, poderia ser usado no diagnóstico da doença nos estágios iniciais, na detecção de metástases e, ainda, na avaliação da terapêutica.

²³Avaliaram a bicalutamida (BLT), agente hormonal antineoplásico, no tratamento de câncer de próstata. Esse medicamento, administrado isoladamente, possui baixa farmacocinética, baixa solubilidade aquosa, efeitos colaterais exacerbados, em vários órgãos, e, conseqüentemente, baixo efeito terapêutico. Associado a um sistema nanoparticulado, denominado poli L-Lactídeo-co-glicolídeo (PLGA), formando o composto PLGA-BLT, foi evidenciado que o PLGA-BLT, em células de câncer de próstata, apresentou uma liberação sustentada na região do tumor, uma redução dos efeitos colaterais e, portanto, um aumento da eficiência quimioterápica do medicamento.

²⁴Realizaram um estudo com aplicação de RNA e da nanotecnologia no tratamento do câncer de mama triplo negativo (TNBC). Trata-se de um câncer muito agressivo, que responde de maneira insatisfatória aos tratamentos quimioterápicos tradicionais e, conseqüentemente, possui elevada taxa de mortalidade. Foi evidenciado que as nanopartículas de RNA possuem alta especificidade e afinidade de ligação com células de TNBC, são capazes de ativar a via das caspases, que é responsável por induzir apoptose de células cancerígenas, via fundamental na inibição do crescimento do tumor e podem atingir, especificadamente, os tumores, com pouca acumulação em órgãos saudáveis. Isso se deve ao fato de apresentarem tamanho reduzido, predominância de cargas negativas, que minimiza a agregação, estrutura homogênea e meia vida longa, demonstrando que as nanopartículas de RNA possuem o potencial de aplicação clínica na terapêutica do câncer.

²⁵Realizaram um estudo utilizando terapia fotodinâmica híbrida em conjunto com nanopartículas de prata para o tratamento do câncer. Essa terapia fotodinâmica induz a

morte celular através de espécies reativas de oxigênio. A excitação dos fotossensibilizadores é ampliada pela presença das nanopartículas, para a entrega mais efetiva em tecidos-alvo, que ao serem tratados e ativados, por certos comprimentos de luz, conseguem atingir tumores, mesmo em tecidos profundos. A viabilidade celular foi reduzida por ativação da luz branca; e à medida que a potência da luz era aumentada, o percentual de células tumorais viáveis era reduzido, mostrando a eficácia do tratamento.

²⁶Realizaram um estudo com nanocápsulas biodegradáveis de núcleo lipídico (LNCs) juntamente com polisso-butilcianoacrilato para investigar o efeito terapêutico no câncer de pele do tipo melanoma. Foi demonstrado que esse nanocomposto reduziu a proliferação de células cancerígenas e atrasou o ciclo celular, pois foi capaz de atravessar a membrana celular e se alojar no interior das células.

²⁷Utilizaram RNA de interferência (siRNA) juntamente com o oligoelemento selênio (Se), modificados com polietilenimina, para comprovar sua eficácia na indução de apoptose em células cancerígenas do carcinoma hepatocelular (HepG2). O Se é vital para na vida dos mamíferos, pois relaciona-se ao crescimento e bom funcionamento do corpo humano, mas atraiu atenção por sua ação anticâncer, e em conjunto com o siRNA, foi capaz de reduzir os níveis de determinados RNAs mensageiros e suprimir a expressão de determinados genes, sugerindo sua relevância na proposição de novos métodos para terapia do câncer. Foi revelado que, as nanopartículas de selênio (SeNPs) modificadas com a polietilenimina possuíam maior eficácia anticâncer, menores efeitos colaterais, excelente biodisponibilidade e poderiam ser projetados para superar a resistência a drogas em células de HepG2; pois as nanomoléculas são endocitadas por células cancerígenas.

²⁸Corroborando com isso, realizaram um estudo utilizando nanopartículas de selênio alotrópico vermelho (rSeNPs) como potenciais candidatas ao tratamento do carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço (HNSCC). Como demonstrado, as nanopartículas rSeNPs induzem apoptose ao regular o RNA mensageiro em células tumorais, possuem baixa toxicidade em células saudáveis e não cancerosas, e, dessa forma, representam um potencial candidato ao tratamento do HNSCC.

²⁹Avaliaram a capacidade da doxorubicina (Dox) carregada por nanopartículas funcionalizadas com lipídeos derivados do gengibre (GDNVs), no tratamento do câncer de cólon. Os GDNVs foram capazes de encapsular e transportar o fármaco Dox, eficientemente, e, ainda, demonstraram um melhoramento no perfil de liberação das drogas em células cancerígenas do cólon, em relação a Dox livre.

³⁰Usaram lipossomas carregadas com vários fármacos e com DNAs sintéticos, semelhantes aos códigos de barras, para tratamento de câncer. Quando injetados por via intravenosa, os lipossomos acumularam-se, preferencialmente, em tumores sólidos e penetram através das imperfeições nas paredes das células tumorais; demonstrando um aprimoramento em termos de permeabilidade e retenção. O código de barras de DNA é uma sequência de nucleotídeos que quando combinada com nanomoléculas, pode ser útil na entrega de drogas anticâncer. Além disso, a marcação com o DNA permitiu analisar e comparar o efeito terapêutico de cada droga testada: doxorrubicina, cisplatina e gencitabina. A gencitabina mostrou maior efetividade no tratamento do tumor, vinculada a sua maior capacidade de induzir os processos apoptóticos.

³¹Realizaram um estudo com terapia fototérmica (PTT) e imagem fotoacústica (PAI) para o tratamento de câncer de mama, juntamente com nanocompostos biocompatíveis de quitosana-polipirrol (NCS-PPy NCs). Os resultados demonstraram que os NCS-PPy NCs possuem boa biocompatibilidade, condutividade e estabilidade, com forte absorção NIR e, portanto, podem ser usados na terapia fototérmica para células cancerígenas sob irradiação de laser NIR. Além disso, a terapia fototérmica apresenta vantagens, como: ação direta nas células cancerígenas, indução da morte celular, por meio de hipertermia, e o fato de ser, minimamente, invasiva. Os resultados confirmaram, portanto, que os nanocompostos biocompatíveis podem atuar como agentes fototérmicos eficazes para a fotoablação de tumores, pois apresentam excelente fotoestabilidade e efeito fototérmico, não são tóxicos e são efetivos na região NIR, sendo eficazes na localização e tratamento de tecidos cancerosos. Corroborando com isso, KIM et al³² utilizando nanopartículas de ouro modificadas em sua superfície (AuNPs) com ácido siálico, conhecido como regulador da evasão fagocítica, demonstraram a supressão da resposta imune e da fagocitose por macrófagos, e o acúmulo das nanopartículas nas regiões tumorais, tendendo a prolongar a circulação das nanopartículas na corrente sanguínea, melhorando, assim, o seu efeito terapêutico. VINHAS et al³³ demonstraram aumento da atividade das caspases-3 e corpos apoptóticos em células que expressam o gene BCR-ABL1, presente na Leucemia Mielóide Crônica, utilizando nanopartículas de ouro funcionalizadas com oligonucleotídeo de DNA de fita.

³⁴Mostraram efetividade no tratamento de vários tipos de câncer em um estudo utilizando uma tecnologia com nanobolhas de folato (F-NBs) combinadas com ultrassom terapêutico (US). Os resultados mostraram que os F-NBs se acumulam apenas em células

endoteliais FR-positivas e eliminam as células-alvo por irradiação, além de inibir o crescimento do tumor. Essa terapia direcionada com receptores de folato é eficaz, pois possuem uma expressão maior em cânceres epiteliais, diminuindo os efeitos colaterais sistêmicos e a resistência a múltiplas drogas. ³⁵Corroborando com isso, utilizando nanopartículas piezoelétricas biocompatíveis, que apresentam capacidade de gerar tensão elétrica em resposta a alguma pressão mecânica, mostraram o direcionamento para células cancerígenas, por meio de ultrassons, após estimulação com eletricidade de baixa intensidade. Além disso, foram capazes de inibir a proliferação de células do câncer de mama (HER2), por meio da regulação de genes que codificam canais de potássio, interferindo, assim, na homeostase do cálcio, afetando, portanto, os fusos mitóticos durante a divisão celular. Dessa forma, é possível afirmar que os nanomateriais piezoelétricos são capazes de atingir as células cancerígenas, liberar drogas em locais específicos, inibir o crescimento tumoral, e, conseqüentemente, diminuir os efeitos citotóxicos dos medicamentos quimioterápicos.

³⁶Desenvolveram um protocolo, utilizando o direcionamento magnético de drogas (MDT), para atingir tumores do sistema nervoso central (SNC), através de compostos biocompatíveis conjugados com doxorubicina. Em tumores do SNC e medula espinhal, o prognóstico é ruim e a sobrevida é baixa, e somado a isso, a quimioterapia, muitas vezes, possui baixa especificidade e dificuldade em atravessar a barreira hematoencefálica, diminuindo a eficácia do tratamento. Os resultados revelaram que o direcionamento magnético de drogas tem um potencial como tratamento alternativo para os tumores do SNC e da medula espinhal, pois atravessam a barreira hematoencefálica, induzem apoptose em células tumorais e aumentam a concentração local de doxorubicina no tumor, elevando a eficácia e segurança do tratamento. ³⁷Avaliaram como a supressão da p70S6K, importante mediador de sinalização intracelular de vários fatores de crescimento, frequentemente, ativados no câncer de ovário, e relacionado com a expansão, adesão e migração de células tronco cancerígenas (CSCs), poderia auxiliar na terapia do câncer e prevenção de metástases. O RNA de interferência (siRNA) direcionado ao RNA da P70S6K pode ser conduzido às CSCs de ovário usando um nanovetor de dendrímero G6. O nanoconjugado foi testado e mostrou que a inibição da expressão da proteína p70S6K, e assim do crescimento de células tumorais de câncer de ovário e de possíveis metástases. GUO et al³⁸ mostraram como o alívio da hipóxia no tumor, utilizando nanocompostos

lipossomais e terapia fotodinâmica (TFD), pode evitar a progressão, metástases e aumento do risco de resistência ao tratamento fotodinâmico.

³⁹Demonstraram a efetividade na entrega do anastrozol (ANS) conjugado a nanopartículas de PLA-PEG-PLA e o menor efeito citotóxico em células saudáveis, quando comparado ao ANS livre, no câncer de mama em mulheres na pós-menopausa. O ANS é um inibidor da aromatase - responsável por converter andrógenos em estrogênio-, que apresenta meia-vida curta, baixa solubilidade em água e muitos efeitos adversos.

⁴⁰Mostram que lipossomos carregados com pemetrexedo - fármaco usado no tratamento de câncer de mama e que apresenta um índice elevado de resistência a múltiplas drogas (MDR) - apresentaram maior atividade antitumoral e promoveram redução, significativa, do volume tumoral. O trabalho destacou, ainda, a BCRP e a ABCC11/MRP8, proteínas associadas à resistência, e que estão presentes nas células tumorais de câncer de mama, elucidando os aspectos relacionados à dificuldade de um tratamento exitoso, com métodos tradicionais.⁴¹Avaliaram os efeitos citotóxicos e antitumorais de nanopartículas de ouro (AuNPs) funcionalizadas com quitosana (CH) em células cancerígenas cervicais (HeLa), mamárias (MCF-7) e em células mononucleares do sangue (PBMCs). Os resultados revelaram que as nanopartículas de ouro e quitosana inibem a proliferação celular, induzem a morte de células tumorais e a interrupção do ciclo de divisão, nas fases G1 e S, bem como diminuem a viabilidade celular no tumor.⁴²Um cenário semelhante foi apresentado e mostraram que nanopartículas de ácido polilático co-glicólico (PLGA) funcionalizadas com docetaxel (DTX) apresentaram ligação específica e eficiente com as células de câncer de mama, aumentando a citotoxicidade no tecido tumoral, diferentemente do que ocorre quando o fármaco antineoplásico é usado, na terapia de vários cânceres, isoladamente.

⁴³Avaliaram a eficácia de nanopartículas de albumina (nab-PTX) em combinação com gemcitabina (GEM), e compararam o uso dessa formulação com os medicamentos convencionais, para sarcomas de tecidos moles não diferenciados (USTS), como o docetaxel (DOC) e DOX. O crescimento do tumor, de fato, foi inibido pelo GEM combinado com nab-PTX e uma maior área de necrose tumoral foi estimulada com a utilização da formulação GEM com nab-PTX. ⁴⁴Utilizando nanotecnologia de RNA para entrega específica de Delta-5-Desaturase (D5D), em células tumorais do cólon, evidenciaram que o tratamento combinado induziu uma supressão significativa no tumor de cólon e aumentou o número de células tumorais em apoptose, pois a associação, citada

anteriormente, permitiu ligação e acumulação específica nas células doentes, diminuindo os efeitos colaterais.

⁴⁵Evidenciaram que o complexo AuNPs-PEG funcionalizado com RNase com ribonuclease pancreática bovina A (RNase A) induziu apoptose nas células colorretais e reduziu, significativamente, a viabilidade das células cancerígenas. As RNases são enzimas citotóxicas que podem inibir a proliferação de células cancerígenas e influenciar, diretamente, as vias de sinalização, como transcrição e tradução. ⁴⁶Nesse contexto, cabe ressaltar este estudo os quais projetaram um nanocomposto capaz de favorecer a terapêutica de RNA direcionada à β -catenina das células-tronco do câncer de fígado (LCSC). Foi demonstrado que a β -catenina é direcionada ao controle da proliferação de células-tronco no câncer hepático por meio do siRNA, que age, diretamente, no alvo.

⁴⁷Desenvolveram um nanoconjugado solúvel em água derivado do 60-fulereno-glicina juntamente com o medicamento gencitabina - quimioterápico de primeira linha usado no tratamento de PDAC, mas que possui uma alta taxa de resistência a quimioterapia e limitação na biodistribuição no tumor, o que prejudica o tratamento e o prognóstico do paciente. Os resultados com o nanoconjugado 60-fulereno-glicina, fortemente fotorreativo quando estimulado pela luz azul LED, mostraram que o fulereno não é tóxico, mesmo em altas concentrações, e é capaz de inibir a angiogênese tumoral, através da inibição das metaloproteases. Possui, ainda, ação antioxidante, capacidade de penetração tecidual, de reduzir os efeitos colaterais, inibir o ciclo celular na fase S e induzir a apoptose em células de PDAC. ⁴⁸Utilizaram paclitaxel - medicamento usado em vários tipos de câncer- marcado com fluorescência, encapsulado com niossomas e incorporados a hidrogel de quitosana, molécula que possui afinidade pela mucina de superfície mucina 1 (MUC1), que é superexpressa em células tumorais e que pode, portanto, direcionar a entrega específica e controlada de drogas. Os resultados evidenciaram maior acúmulo do composto quitosana-niossoma-paclitaxel em células tumorais, demonstrando o potencial de entrega específica de doses terapêuticas de medicamentos à tumores sólidos ou cavidades pós-cirúrgicas de tumores sólidos, produzindo um efeito no tempo de liberação, melhorando, assim, os efeitos terapêuticos e diminuindo a toxicidade.

⁴⁹Realizaram a síntese e funcionalização de AuNPs para o transporte de cisplatina (CisPt) para áreas afetadas pelo câncer. A CisPt é um agente alquilante que possui grande afinidade com o DNA, com capacidade de ligação à guanina e citosina, de maneira que

impede os processos de replicação e transcrição do DNA e, conseqüentemente, favorece o processo de apoptose. Porém, esse composto age, sistemicamente, no corpo humano, não sendo capaz de diferenciar células saudáveis de células cancerígenas, podendo, assim, causar uma série de efeitos colaterais, dentre os quais: perda de cabelo, fraqueza e dores intensas. Foram analisados dois tipos de nanopartículas, uma apenas com polietilenoglicol (PEG) e outra com PEG + CisPt (em várias concentrações). Os resultados mostraram que, o uso de PEG + CisPt relaciona-se a uma maior inibição das células cancerígenas com uma menor concentração de CisPt. O PEG propicia maior solubilização, estabilidade e resistência ao sistema imunológico, ocasionando, assim, o aumento da meia vida da molécula e maior capacidade de atravessamento pela membrana celular, tornando o processo mais efetivo, mesmo em doses menores.⁵⁰ Utilizaram a nanotecnologia verde, na qual preconiza-se a produção e encapsulamento dos agentes fotoquímicos ayurvédicos em nanopartículas de ouro. Os resultados mostraram que o medicamento conjugado foi altamente eficaz no controle do crescimento tumoral, possuiu ação localizada e redução dos efeitos adversos podendo ser usado como agente terapêutico complementar à quimioterapia tradicional.

Conclusão

A nanotecnologia possui muitas aplicações na medicina, principalmente na área oncológica, como foi evidenciado. Na área da saúde, o conhecimento sobre nanotecnologia deve ser ampliado, pois a maior sensibilidade no diagnóstico e eficácia no tratamento, aliado a toxicidade reduzida dos nanomateriais pode ser uma associação essencial no desenvolvimento de sistemas modernos com vistas para promover melhorias em relação ao prognóstico e qualidade de vida dos pacientes.

Referências

1. Brasil. Organização Mundial Da Saúde/Organização Pan-Americana De Saúde OMS/OPAS. Folha informativa-câncer. Brasília, Brasil: 2018.
2. Bittencourt R, scaletzky A, boehl JAR. Perfil epidemiológico do câncer na rede pública em Porto Alegre-RS. Rev bras cancerol, 2004; 50(2): 95-101.
3. Helmy KY, Patel SA, Nahas GR, et al. Cancer immunotherapy: accomplishments to date and future promise. Therapeutic delivery, 2013; 4(10): 1307-1320.
4. Cancino J, marangoni V, Zucolotto V. Nanotecnologia em medicina: aspectos fundamentais e principais preocupações. Química Nova, 2014; 37(3): 521-526.

5. Darwiche K, Zarogoulidis P, Krauss L, et al. “One-stop shop” spectral imaging for rapid on-site diagnosis of lung cancer: a future concept in nanomedicine. *International journal of nanomedicine*, 2013; v.8, p.4533.
6. Rizvi SB, Rouhi S, Taniguchi S, et al. Near-infrared quantum dots for HER2 localization and imaging of cancer cells. *International journal of nanomedicine*. 2014; v. 9, p. 1323.
7. Halo TL, McMahon KM, Angeloni NL, et al. NanoFlares for the detection, isolation, and culture of live tumor cells from human blood. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2014; 111(48): 17104-17109.
8. You M, Zhu G, Chen T, et al. Programmable and multiparameter DNA-based logic platform for cancer recognition and targeted therapy. *Journal of the American Chemical Society*, 2015; 137(2): 667-674.
9. Cui D, Zhang C, Liu B, et al. Regression of gastric cancer by systemic injection of RNA nanoparticles carrying both ligand and siRNA. *Scientific reports*, 2015; v. 5, p. 10726.
10. Sweeney SK, Luo Y, O'Donnell MA, et al. Nanotechnology and cancer: improving real-time monitoring and staging of bladder cancer with multimodal mesoporous silica nanoparticles. *Cancer nanotechnology*, 2016; 7(1) 3.
11. Dobiasch S, Szanyi S, Kjaev A, et al. Synthesis and functionalization of protease-activated nanoparticles with tissue plasminogen activator peptides as targeting moiety and diagnostic tool for pancreatic cancer. *Journal of nanobiotechnology*, 2016;14(1), 81.
12. Khaniabadi PM, Shahbazi-Gahrouei D, Jaafar M S, et al. Magnetic iron oxide nanoparticles as T2 MR imaging contrast agent for detection of breast cancer (MCF-7) cell. *Avicenna journal of medical biotechnology*, 2017; 9(4) 181.
13. Dapkute D, Steponkiene S, Bulotiene D, et al. Skin-derived mesenchymal stem cells as quantum dot vehicles to tumors. *International Journal of Nanomedicine*, 2017; v.12, p. 8129.
14. Wu X, Xiao T, Luo Z, et al. A micro-/nano-chip and quantum dots-based 3D cytosensor for quantitative analysis of circulating tumor cells. *Journal of nanobiotechnology*, 2018; 16(1) 1-9.

15. Garrigue P, Tang J, Ding L, et al. Self-assembling supramolecular dendrimer nanosystem for PET imaging of tumors. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2018; 115(45): 11454-11459.
16. Affram K, Smith T, Helsper S, et al. Comparative study on contrast enhancement of Magnevist and Magnevist-loaded nanoparticles in pancreatic cancer PDX model monitored by MRI. *Cancer Nanotechnology*, 2020; 11(1): 1-14.
17. Singh AK, Hahn MA, Gutwein LG, et al. Multi-dye theranostic nanoparticle platform for bioimaging and cancer therapy. *International journal of nanomedicine*, 2012; v.7, p. 2739.
18. Dadgar N, Esfahani MKM, Torabi S, et al. Effects of nanoliposomal and pegylated nanoliposomal artemisinin in treatment of breast cancer. *Indian journal of clinical biochemistry*, 2014; 29(4): 501-504.
19. Wei T, Chen C, Liu J, et al. Anticancer drug nanomicelles formed by self-assembling amphiphilic dendrimer to combat cancer drug resistance. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2015; 112(10): 2978-2983.
20. Gurunathan S, Park JH, Han JW, et al. Comparative assessment of the apoptotic potential of silver nanoparticles synthesized by *Bacillus tequilensis* and *Calocybe indica* in MDA-MB-231 human breast cancer cells: targeting p53 for anticancer therapy. *International journal of nanomedicine*, 2015; v10, p. 4203.
21. Fang YQ, Wu JY, Li TC, et al. Nanoparticle mediated chemotherapy of hormone refractory prostate cancer with a novel combi-molecule. *American journal of translational research*, 2015; 7(8): 1440.
22. Kalanaky S, Hafizi M, Fakharzadeh S, et al. BCc1, the novel antineoplastic nanocomplex, showed potent anticancer effects in vitro and in vivo. *Drug design, development and therapy*, 2016; v. 10, p. 59.
23. Guo JUN, Wu SH, Ren WG, et al. Anticancer activity of bicalutamide-loaded PLGA nanoparticles in prostate cancers. *Experimental and therapeutic medicine*, 2015; 10(6): 2305-2310.
24. Shu D, Li H, Shu Y, et al. Systemic delivery of anti-miRNA for suppression of triple negative breast cancer utilizing RNA nanotechnology. *ACS nano*, 2015; 9(10): 9731-9740.

25. Zhang M, Xiao B, Wang H, et al. Edible ginger-derived nano-lipids loaded with doxorubicin as a novel drug-delivery approach for colon cancer therapy. *Molecular Therapy*, 2016; 24(10): 1783-1796.
26. Drewes CC, Fiel LA, Bexiga CG, et al. Novel therapeutic mechanisms determine the effectiveness of lipid-core nanocapsules on melanoma models. *International journal of nanomedicine*, 2016; v. 11, p. 1261.
27. Li Y, Lin Z, Zhao M, et al. Multifunctional selenium nanoparticles as carriers of HSP70 siRNA to induce apoptosis of HepG2 cells. *International journal of nanomedicine*, 2016; v. 11, p. 3065.
28. Hassan CE, Webster TJ. The effect of red-allotrope selenium nanoparticles on head and neck squamous cell viability and growth. *International journal of nanomedicine*, 2016; v. 11, p. 3641.
29. Zhang M, Xiao B, Wang H, et al. Edible ginger-derived nano-lipids loaded with doxorubicin as a novel drug-delivery approach for colon cancer therapy. *Molecular Therapy*, 2016; 24(10): 1783-1796.
30. Yaari Z, Da Silva D, Zinger A, et al. Theranostic barcoded nanoparticles for personalized cancer medicine. *Nature communications*, 2016; 7(1): 1-10.
31. Manivasagan P, Bui NQ, Bharathiraja S, et al. Multifunctional biocompatible chitosan-polypyrrole nanocomposites as novel agents for photoacoustic imaging-guided photothermal ablation of cancer. *Scientific reports*, 2017; v. 7, p. 43593.
32. Kim YH, Min KH, Wang Z, et al. Development of sialic acid-coated nanoparticles for targeting cancer and efficient evasion of the immune system. *Theranostics*, 2017; 7(4): 962.
33. Vinhas R; Fernandes AR; Baptista PV. Gold Nanoparticles for BCR-ABL1 gene silencing: Improving tyrosine kinase inhibitor efficacy in chronic myeloid leukemia. *Molecular Therapy-Nucleic Acids*, 2017; v. 7, p. 408-416.
34. Shen S, Li Y, Xiao Y, et al. Folate-conjugated nanobubbles selectively target and kill cancer cells via ultrasound-triggered intracellular explosion. *Biomaterials*, 2018; v. 181, p. 293-306.
35. Marino A, Battaglini M, De Pasquale D, et al. Ultrasound-activated piezoelectric nanoparticles inhibit proliferation of breast cancer cells. *Scientific reports*, 2018; 8(1): 1-13.

36. Kheirkhah P, Denyer S, Bhimani AD, et al. Magnetic drug targeting: a novel treatment for intramedullary spinal cord tumors. *Scientific reports*, 2018; 8(1): 1-9.
37. Ma J, Kala S, Yung S, et al. Blocking Stemness and Metastatic Properties of Ovarian Cancer Cells by Targeting p70S6K with Dendrimer Nanovector-Based siRNA Delivery. *Molecular Therapy* 2018; 26(1): 70-83.
38. Guo X, Qu J, Zhu C, Li W, et al. Synchronous delivery of oxygen and photosensitizer for alleviation of hypoxia tumor microenvironment and dramatically enhanced photodynamic therapy. *Drug delivery*, 2018; 25(1): 585-599.
39. Alyafee YA, Alaamery M, Bawazeer S, et al. Preparation of anastrozole loaded PEG-PLA nanoparticles: evaluation of apoptotic response of breast cancer cell lines. *International Journal of Nanomedicine*, 2018; v. 13, p. 199.
40. Bai F, Yin Y, Chen T, et al. Development of liposomal pemetrexed for enhanced therapy against multidrug resistance mediated by ABCC5 in breast cancer. *International journal of nanomedicine* 2018; v. 13, p. 1327.
41. Martínez-Torres AC, Zarate-Triviño DG, Lorenzo-Anota HY, et al. Chitosan gold nanoparticles induce cell death in HeLa and MCF-7 cells through reactive oxygen species production. *International journal of nanomedicine*, 2018; v. 13, p. 3235.
42. Abou-El-Naga AM, Mutawa G, El-Sherbiny IM, et al. Activation of polymeric nanoparticle intracellular targeting overcomes chemodrug resistance in human primary patient breast cancer cells. *International journal of nanomedicine*, 2018; v. 13, p. 8153.
43. Higuchi T, Kawaguchi K, Miyake K, et al. The combination of gemcitabine and nab-paclitaxel as a novel effective treatment strategy for undifferentiated soft-tissue sarcoma in a patient-derived orthotopic xenograft (PDOX) nude-mouse model. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2019; v. 111, p. 835-840.
44. Xu Y, Pang L, Wang H, et al. Specific delivery of delta-5-desaturase siRNA via RNA nanoparticles supplemented with dihomo- γ -linolenic acid for colon cancer suppression. *Redox biology*, 2019; v. 21, p. 101085.
45. Khiavi MA, Safary A, Barar J, et al. PEGylated gold nanoparticles-ribonuclease induced oxidative stress and apoptosis in colorectal cancer cells. *BioImpacts: BI*, 2020; 10(1): 27.

46. Ishiguro K, Yan IK, Lewis-Tuffin L, et al. Targeting Liver Cancer Stem Cells Using Engineered Biological Nanoparticles for the Treatment of Hepatocellular Cancer. *Hepatology communications*, 2020; 4(2): 298-313.
47. Nalepa P, Gawecki R, Szewczyk G, et al. A [60] fullerene nanoconjugate with gemcitabine: synthesis, biophysical properties and biological evaluation for treating pancreatic cancer. *Cancer Nanotechnology*, 2020; 11(1): 1-21.
48. Wiranowska M, Singh R, Falahat R, et al. Preferential drug delivery to tumor cells than normal cells using a tunable niosome–chitosan double package nanodelivery system: a novel in vitro model. *Cancer Nanotechnology*, 2020; v. 11, p. 1-20.
49. González-López MA, Gutiérrez-Cárdenas EM, Sánchez-Cruz C, et al. Reducing the effective dose of cisplatin using gold nanoparticles as carriers. *Cancer Nanotechnology*, 2020; v. 11, p. 1-15.
50. Khoobchandani M, Katti KK, Karikachery AR, et al. New Approaches in Breast Cancer Therapy Through Green Nanotechnology and Nano-Ayurvedic Medicine–Pre-Clinical and Pilot Human Clinical Investigations. *International Journal of Nanomedicine*, 2020; v. 15, p. 181.