

Uma revisão narrativa da análise de sistemas nanoparticulados na formulação e eficácia de medicamentos antitumorais

A narrative review of the analysis of nanoparticulate systems in the formulation and efficacy of antitumor drugs

Una revisión narrativa del análisis de sistemas nanoparticulados en la formulación y eficacia de medicamentos antitumorales

Recebido: 03/06/2024 | Revisado: 11/06/2024 | Aceitado: 11/06/2024 | Publicado: 14/06/2024

Gustavo José Vasco Pereira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9811-7220>
Universidade Anhembi Morumbi, Brasil
E-mail: gustavovasco.usp@gmail.com

Mariza Modolon Martins

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-9281-433X>
Universidade do Sul de Santa Catarina, Brasil
E-mail: marizaa_@hotmail.com

Mateus da Silva Muniz

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-3043-3878>
Universidade do Sul de Santa Catarina, Brasil
E-mail: mateussv951@gmail.com

Resumo

O tratamento do câncer continua sendo um desafio significativo na área da saúde devido aos efeitos colaterais dos tratamentos convencionais e à necessidade de terapias mais eficazes. A nanotecnologia oferece uma abordagem promissora para superar essas limitações, com o desenvolvimento de nanopartículas como carreadores de fármacos antitumorais. Este artigo revisa de forma abrangente o uso de nanopartículas na terapia do câncer, desde a definição de nanotecnologia até a possível toxicidade das nanopartículas. Discutimos os diferentes tipos de nanopartículas utilizadas, como nanopartículas à base de polímeros, lipídios, nanoemulsões e nanopartículas de ouro, destacando suas vantagens e aplicações na entrega de medicamentos antitumorais. Além disso, exploramos os tratamentos convencionais para o câncer, como cirurgia, radioterapia e quimioterapia, comparando sua eficácia e efeitos colaterais com os tratamentos baseados em nanotecnologia. Finalmente, discutimos a eficácia dos medicamentos antitumorais de origem nanotecnológica e os desafios relacionados à possível toxicidade das nanopartículas. Essa revisão fornece uma visão abrangente e atualizada do papel das nanopartículas na terapia do câncer, destacando seu potencial para melhorar os resultados clínicos e a qualidade de vida dos pacientes. Sendo assim, o objetivo do presente artigo é apresentar uma revisão sistemática do emprego de sistemas nanoparticulados como medicamentos antitumorais.

Palavras-chave: Nanotecnologia; Antineoplásticos; Sistemas de liberação de fármacos por nanopartículas.

Abstract

The treatment of cancer remains a significant challenge in the healthcare field due to the side effects of conventional treatments and the need for more effective therapies. Nanotechnology offers a promising approach to overcome these limitations, with the development of nanoparticles as carriers of antitumor drugs. This article comprehensively reviews the use of nanoparticles in cancer therapy, from the definition of nanotechnology to the potential toxicity of nanoparticles. We discuss the different types of nanoparticles used, such as polymer-based nanoparticles, lipid-based nanoparticles, nanoemulsions, and gold nanoparticles, highlighting their advantages and applications in the delivery of antitumor drugs. Additionally, we explore conventional cancer treatments, such as surgery, radiotherapy, and chemotherapy, comparing their efficacy and side effects with nanotechnology-based treatments. Finally, we discuss the efficacy of antitumor drugs of nanotechnological origin and the challenges related to the potential toxicity of nanoparticles. This review provides a comprehensive and updated overview of the role of nanoparticles in cancer therapy, highlighting their potential to improve clinical outcomes and patient quality of life. Thus, the objective of this article is to present a systematic review of the use of nanoparticulate systems as antitumor drugs.

Keywords: Nanotechnology; Antineoplastics; Nanoparticle drug release systems.

Resumen

El tratamiento del cáncer sigue siendo un desafío significativo en el área de la salud debido a los efectos secundarios de los tratamientos convencionales y a la necesidad de terapias más eficaces. La nanotecnología ofrece un enfoque

prometedor para superar estas limitaciones, con el desarrollo de nanopartículas como portadores de fármacos antitumorales. Este artículo revisa de manera exhaustiva el uso de nanopartículas en la terapia del cáncer, desde la definición de nanotecnología hasta la posible toxicidad de las nanopartículas. Discutimos los diferentes tipos de nanopartículas utilizadas, como nanopartículas basadas en polímeros, lípidos, nanoemulsiones y nanopartículas de oro, destacando sus ventajas y aplicaciones en la administración de medicamentos antitumorales. Además, exploramos los tratamientos convencionales para el cáncer, como cirugía, radioterapia y quimioterapia, comparando su eficacia y efectos secundarios con los tratamientos basados en nanotecnología. Finalmente, discutimos la eficacia de los medicamentos antitumorales de origen nanotecnológico y los desafíos relacionados con la posible toxicidad de las nanopartículas. Esta revisión proporciona una visión completa y actualizada del papel de las nanopartículas en la terapia del cáncer, destacando su potencial para mejorar los resultados clínicos y la calidad de vida de los pacientes. En consecuencia, el objetivo del presente artículo es presentar una revisión sistemática del uso de sistemas nanoparticulados como medicamentos antitumorales.

Palabras clave: Nanotecnología; Antineoplásicos; Sistemas de liberación de fármacos en nanopartículas.

1. Introdução

O Câncer é uma das doenças que mais causa morte no mundo e pesquisadores procuram terapias mais eficazes e com uma maior taxa de sucesso a cada dia. Os tratamentos padrões para lidar com os diversos tipos de câncer que podem acometer um paciente se resumem a: intervenções cirúrgicas, radioterapias e quimioterapias. No entanto, tais tratamentos possuem sérios efeitos colaterais por não conseguirem diferenciar células saudáveis de cancerosas, fazendo com que, apesar do avanço nesta área, o estudo de novas terapias se torne essencial (Ahmad *et al.*, 2020).

Nesse sentido, pesquisas em torno de antitumorais nanoestruturados é uma área promissora e que toma a atenção de cientistas, pois possuem a capacidade de serem utilizadas no diagnóstico do câncer, assim como na veiculação de agentes quimioterápicos. Para este último, as nanopartículas possuem vantagens como uma maior estabilidade, biodisponibilidade aumentada, capacidade de controlar sua liberação, diminuir seus efeitos colaterais e capacidade de direcionamento específico para tecidos ou células-alvo. Sendo assim, acabam sendo superiores a fórmulas convencionais (Chaturvedi *et al.*, 2019).

A nanotecnologia pode então ser compreendida como a ciência que estuda os materiais na escala nanométrica. Nanopartículas (NPs) são definidas como partículas com uma dimensão variando entre 1 e 100 nm que possuem propriedades que se diferem dependendo do seu tamanho e características de superfície (Najahi-Missaoui *et al.*, 2020). Essas propriedades únicas e versáteis tornam as NPs atrativas com aplicações nas mais diversas áreas e na área médica e farmacêutica não seria diferente (Katzung & Trevor, 2015).

Diante disso, essa revisão narrativa busca fornecer uma perspectiva abrangente sobre o uso de nanopartículas como carreadores de fármacos com ação antitumoral. Abordaremos temas como, a definição de nanopartículas, nanopartículas na área médica e farmacêutica, definição de tumor, tratamentos mais utilizados para o câncer, eficácia de medicamentos antitumorais de origem nanotecnológica e sua possível toxicidade. Sendo assim, o objetivo do presente artigo é apresentar uma revisão sistemática do emprego de sistemas nanoparticulados como medicamentos antitumorais

2. Metodologia

Esta revisão foi conduzida utilizando uma abordagem de revisão narrativa de literatura para identificar estudos relevantes sobre o uso de nanopartículas na terapia do câncer. Uma extensa pesquisa bibliográfica foi realizada em bases de dados científicas, incluindo *PubMed*, *Scielo* e Google Acadêmico, utilizando uma combinação de termos de busca relacionados a "nanotecnologia", "antineoplásicos" e "sistema de liberação de fármacos por nanopartículas", empregando também um período de 13 anos para adquirir pesquisas recentes e que mantêm a qualidade e a relevância dos conteúdos até o presente momento.

Os critérios de inclusão foram: (1) Estudos que tinham como tema principal a definição, o desenvolvimento e as funcionalidades de nanopartículas em diversas áreas, com foco principal na saúde; (2) Publicações que traziam informações relacionadas ao câncer e aos seus tratamentos mais utilizados atualmente, utilizando fontes confiáveis, como o *National Cancer*

Institute (NIH) e o Instituto Nacional de Câncer (INCA), organizações reconhecidas pelos governos dos Estados Unidos e do Brasil; (3) Dados que discutem a eficácia ou não de medicamentos de origem nanotecnológica para o tratamento de câncer; (4) Trabalhos relacionados à possível toxicidade das nanopartículas em um organismo multicelular. Durante a pesquisa, foram excluídos estudos que não atendiam aos critérios de inclusão ou que apresentavam informações redundantes em relação ao conteúdo apresentado. Em seguida, foram realizadas análises detalhadas dos artigos selecionados, incluindo a extração de dados relevantes, a síntese de informações-chave e a avaliação crítica dos resultados. A partir dessas análises, foram elaboradas as seções que compõem esta revisão, fornecendo uma visão abrangente e atualizada do papel das nanopartículas na terapia do câncer (Bardin, 2011).

É importante ressaltar que esta revisão se baseia nas evidências disponíveis até a data de sua realização e que novos avanços na área podem influenciar as conclusões apresentadas. No entanto, espera-se que este trabalho forneça informações valiosas para pesquisadores, profissionais de saúde e outros interessados no campo da nanotecnologia aplicada ao tratamento do câncer.

3. Resultados e Discussão

3.1 O que é Nanotecnologia

Na última década, a nanotecnologia teve um avanço significativo em diversos setores. Graças a sua grande versatilidade, sua aplicação tem presença em diversas áreas, como: cosmética, aviação, eletrônica, médica e farmacêutica (Bhatia, 2016). A característica que torna as NPs tão versáteis são os seus efeitos de superfície singulares. Essas propriedades em relação aos materiais na escala micro e macro fazem com que as NPs apresentem propriedades mecânicas, térmicas, magnéticas, eletrônicas, ópticas e catalíticas aprimoradas ou inéditas. Tais características são possíveis graças a quatro fatores, sendo eles: uma ampla área de superfície, um elevado número de partículas por unidade de massa, uma maior quantidade de átomos expostos na superfície, e menos vizinhos diretos (Joudeh & Linke, 2022). Cada característica citada pode ser modificada para servir as mais diversas necessidades. Na Medicina, por exemplo, são desenvolvidos nanocarreadores para melhorar a efetividade de muitas drogas no sistema *in vivo*. Tais melhorias trazem benefícios, como uma capacidade de permanecer na circulação por muito tempo e a capacidade de acumular especificamente nas áreas alvo, sem ter um efeito sistêmico, diminuindo, assim, os efeitos colaterais e a toxicidade que um medicamento teria normalmente (Estanqueiro *et al.*, 2015).

3.2 Uso de nanopartículas nas áreas médica e farmacêutica

As NPs na área médica/farmacêutica, concentram-se nos nanomedicamentos, mas possuem outras finalidades na área da saúde, como no desenvolvimento para usos terapêuticos e diagnósticos. A utilização de nanomateriais nessa área tem impulsionado constantes melhorias nas instrumentações e metodologias tradicionais de análise. Isso reflete especialmente nas técnicas de diagnóstico baseadas em nanopartículas, as quais oferecem uma sensibilidade extraordinária, particularmente crucial no diagnóstico precoce de cânceres (Venditto & Szoka, 2013). Por exemplo, ao marcar de forma seletiva células cancerígenas, uma nanopartícula pode facilitar o diagnóstico preciso através de técnicas de imagem ou outras metodologias analíticas altamente sensíveis. Esse avanço amplia significativamente as chances de os pacientes alcançarem a cura completa da doença, evitando estágios avançados, como a metástase (Cancino *et al.*, 2014).

Ato contínuo, tratando-se de nanomedicamentos, as nanopartículas podem ser sintetizadas por vias químicas e biológicas. Por serem compostos estáveis e possuírem um tamanho menor, conseguem interagir com receptores específicos nas células, fazendo com que se difundam facilmente e se acumulem em locais desejados, como células ou tecidos específicos. Possuem, também, estruturas sensíveis ao pH, fazendo com que, assim, seja um meio de controlar a liberação de seu interior para que tenham a ação farmacológica no local desejado, pois podem ser facilmente desativadas, degradadas, ou decompostas

em pH baixos (Khan *et al.*, 2020) – operando, dessa forma, como veículos microscópicos capazes de direcionar um medicamento para um local específico do corpo (como um receptor ou sítio ativo), permitindo que sua atividade terapêutica seja exercida com máxima segurança (Venditto & Szoka, 2013).

3.3 Nanopartículas à Base de Polímeros

Nanopartículas poliméricas (NPP) possuem um grande potencial, graças as suas características de grande circulação no corpo, alta capacidade de encapsulação e a sua funcionalização relativamente simples (Xu *et al.*, 2021). NPPs são amplamente usadas como transportadores de medicamentos para liberação controlada e sustentada. O medicamento pode ser fixado na superfície ou incorporado na matriz ou invólucro do polímero. Dois polímeros comuns são o ácido poli lático glicólico (PLGA) e a quitosana, ambos aprovados pela FDA para uso clínico, por serem biocompatíveis e biodegradáveis (Najahi-Missaoui et al., 2020).

3.4 Nanopartículas à Base de Lipídios

Nanomedicamentos que usam lipídios como sistemas de entrega receberam muita atenção nos últimos anos por conseguirem permear barreiras fisiológicas desafiadoras, pela sua produção simplificada, baixo custo e uma facilidade de produção em larga escala. Tem-se que são formados basicamente por fosfolípidos, que nada mais são que os mesmos componentes presentes nas membranas celulares (Xu *et al.*, 2021).

Os lipossomas são amplamente utilizados nas áreas de Biotecnologia e Medicina como sistemas de distribuição de medicamentos, e possuem várias formulações já aprovadas pela FDA e muitas outras em estágios de ensaios clínicos ou pré-clínicos. Esses sistemas têm sido aplicados na entrega de medicamentos, nutracêuticos, vacinas, dentre outros, destacando-se pela alta eficiência de encapsulamento e tempo prolongado de circulação no organismo. Essas características permitem que os lipossomas se acumulem em locais específicos de doenças, como tumores, onde a camada endotelial é descontínua, há ausência de um sistema linfático funcional e os lipossomas se concentram passivamente por meio do efeito de permeabilidade e retenção aumentada (EPR) (Najahi-Missaoui et al., 2020).

3.5 Nanoemulsões

As nanoemulsões (NE) têm sido amplamente utilizadas na entrega de vacinas e agentes anticâncer. NEs são dispersões coloidais que servem como veículos para transportar moléculas de fármacos com solubilidade limitada em água. Sugere-se que as NEs sejam apropriadas para várias vias de administração, incluindo parenteral, trans dérmica e ocular. Isso se deve principalmente à capacidade das NEs de proteger os medicamentos encapsulados da degradação enzimática e da hidrólise. NEs conjugados com ligantes têm sido desenvolvidos para direcionar receptores cuja expressão é aumentada em certos tipos de câncer. Esses NEs demonstraram maior absorção nas células cancerígenas, o que facilita a redução do crescimento do tumor (Najahi-Missaoui, Arnold & Cummings, 2020).

3.6 Nanopartículas de ouro (AuNPs)

As Nanopartículas de ouro (AuNPs) possuem uma grande área superficial e podem ser usadas para anexar diversas macromoléculas biológicas. É possível modificar essa NPs para incluir componentes que direcionam especificamente células cancerígenas, podendo ajudar a entregar medicamentos diretamente às células doentes, aumentando a eficácia do tratamento (Xu *et al.*, 2021). Uma modificação que pode ser realizada na superfície das Nps seria o carregamento de anticorpos anti-EGFR, pois têm capacidade de melhorar na diferenciação de células cancerosas e não cancerosas e uma melhora significativa na entrega

direcionada de medicamentos a células/órgãos afetados. Devido à possibilidade de ajustar suas diversas funções, as AuNPs têm o potencial de serem usadas de muitas maneiras diferentes em tratamentos clínicos contra o câncer (Ahmad *et al.*, 2020).

3.7 O que é um Tumor

As células que nos compõem possuem grande autonomia e versatilidade, logo, mesmo após um grande espaço de tempo após a sua criação, acabam por possuir a capacidade de se proliferar e participar da morfogênese tecidual, possibilitando, assim, a regeneração de tecidos novos durante a vida do indivíduo. Com isso em mente, é imprescindível destacar que mesmo as células sendo capazes de se multiplicarem, elas continuam suscetíveis à corrupção de suas sequências genômicas, podendo ser causada por danos, ou mutações no material genético das células, devido a fatores ambientais ou hereditários. Tais alterações podem trazer fenótipos novos, sendo muitas vezes altamente anormais. Essas mudanças possuem chance de acarretar diversos tipos de malefícios para o organismo, como a modificação de sua função original no nosso sistema e um crescimento anormal de células modificadas que não seguem mais as mesmas regras de construção e manutenção do corpo (Weinberg, 2013). Conforme crescem, precisam de uma maior vascularização e, como consequência, uma maior quantidade de nutrientes e oxigênio. Posteriormente, realizam, assim, um processo chamado angiogênese tumoral, o qual estimula a formação de novos vasos sanguíneos a partir de vasos existentes no tecido circundante. Tais processos favorecem o crescimento acelerado do tumor, o qual consegue evoluir ao ponto de metástase e ocupar outras partes do corpo, viajando pelo sistema circulatório ou linfático (Pérez-Herrero & Fernández-Medarde, 2015).

O processo de multiplicação é algo natural e que acontece com bastante frequência em um indivíduo, portanto, é seguro dizer que as células tumorais se formam por um processo que é imprescindível para a vida de um ser multicelular. Apesar de tudo, o nosso corpo possui maneiras extraordinárias de prevenir o aparecimento de um tumor, um exemplo seria a Apoptose, que nada mais é do que a morte celular programada, onde a morte da célula é ordenada e regulada geneticamente, resultando na eliminação de células indesejadas ou defeituosas sem causar inflamação ou danos aos tecidos circundantes. Enquanto células saudáveis são programadas para que haja uma harmonia e que colaborem uns com os outros para o funcionamento e sobrevivência do organismo, as células cancerígenas possuem prioridades muito diferentes, cujo único objetivo é criar mais cópias de si mesmas (Weinberg, 2013).

3.8 Tratamentos mais utilizados para câncer

O câncer é uma condição de saúde muito específica e que abrange muitas áreas de tratamento, portanto, dependendo de cada caso, situação, e o quão avançado está, é prescrito e orientado um ou mais tratamentos diferentes para cada paciente. Alguns exemplos de tratamento seriam a cirurgia e a radioterapia, que são para os cânceres locais e não metastáticos. Já a quimioterapia são opções usadas para cânceres metastáticos. Independentemente do câncer que acomete um paciente, o acompanhamento multidisciplinar de profissionais da área da saúde se torna algo indispensável (Pérez-Herrero & Fernández-Medarde, 2015).

3.9 Cirurgia

Procedimentos cirúrgicos são realizados por médicos responsáveis todos os dias com o intuito de tratar doenças, lesões ou deformidades que acometem um paciente. No setor oncológico, este procedimento é realizado por profissionais especialistas na área, a qual o principal intuito é remover o câncer do corpo. No entanto, a cirurgia não é indicada em todos os casos, como a leucemia, ou para tumores que atingiram o estado de metástase (Wyld *et al.*, 2015).

Existe uma variedade de maneiras para se realizar uma cirurgia, alguns exemplos seriam a cirurgia aberta e a minimamente invasiva. Na cirurgia aberta, é realizado um grande corte a fim de retirar a maior parte do tumor, podendo, em sua realização, acabar sendo retirado algum tecido saudável ou alguns gânglios linfáticos próximos. Na minimamente invasiva, são

feitos pequenos cortes, onde em um deles é inserido um laparoscópio, aparelho utilizado para que o médico consiga ver o interior do corpo em um monitor e performar o procedimento. Ao mesmo tempo são colocadas outras ferramentas cirúrgicas especiais nos outros cortes para que seja removido o tumor e alguns tecidos saudáveis. Os pontos negativos do tratamento para câncer realizado por cirurgias, seriam a dor, infecção e o possível óbito do paciente (National Institutes Of Health, 2015).

3.10 Radioterapia

A radioterapia é baseada na utilização de radiação para a eliminação/diminuição do tumor. Este tratamento possui duas finalidades dependendo da quantidade que é utilizada em um paciente. Em quantidades menores de raio X, é usada para ver o interior do corpo, muito comum no dia a dia de hospitais para identificar ossos quebrados, ou em clínicas odontológicas para ver a arcada dentária. No entanto, quando é utilizada em doses elevadas, elimina células cancerígenas, ou retarda o seu crescimento. Porém, este tratamento em específico não elimina as células cancerígenas no mesmo momento, para que haja um resultado clínico considerável, é necessário que haja muitas sessões, por um período razoável, a fim de que as células cancerígenas morram (National Institutes Of Health, 2019.).

Esta terapia é mais um exemplo das que avançaram muito com o tempo, um grande exemplo desta evolução é que possuem menores efeitos colaterais, e um tratamento mais efetivo. Para que exista uma terapia mais eficaz, é essencial que haja precisão, portanto, são utilizadas tomografias computadorizadas na quarta dimensão, para que possa ser medido o movimento do tumor no paciente, podendo assim, ser incorporada nos planos de radioterapia para que a dose necessária prescrita pelo profissional da saúde chegue ao tumor, não importando a posição da mesma (Vinod & Hau, 2020).

Alguns efeitos colaterais podem surgir em pacientes que utilizam a radioterapia no tratamento para o câncer, no entanto, podem ser muito variáveis pois dependem da quantidade e em qual local do corpo está sendo feito o tratamento. Os efeitos colaterais mais comuns, são: descamação, escurecimento e vermelhidão na pele, principalmente na região de dobras, como pescoço e virilha. Em casos mais sérios, podem causar: cegueira, sangramento cerebral, mielite, fibrose pulmonar, pneumonite, retite, dentre outros (Brasil, 2023b).

3.11 Quimioterapia

A quimioterapia é um tratamento que utiliza medicamentos que, independentemente da via de administração, chegam à corrente sanguínea para ter um efeito sistêmico e eliminar as células doentes que formam o tumor, prevenindo a metástase e evitando que o câncer se espalhe pelo corpo. Há diversas vias de administração, sendo elas: oral, intravenosa, intramuscular, subcutânea, intratecal e tópica. Cada uma serve para alcançar um objetivo específico que deve ser prescrito pelo médico responsável (Brasil, 2023a). No entanto, a quimioterapia é frequentemente mais administrada pela via intravenosa. Esse tratamento, assim como outros para o câncer, deve ser avaliado por profissionais de saúde competentes. Pode ser utilizado isoladamente, mas geralmente é combinado com outras terapias, como a radioterapia e a cirurgia para ter um resultado clínico adequado (National Institutes Of Health, 2022.).

Este tratamento tem como objetivo reduzir a rápida divisão celular nas células cancerígenas. No entanto, ele também afeta outras áreas do corpo com alta taxa de multiplicação celular, como os folículos capilares, a medula óssea e as células gastrointestinais. Por isso, a busca por novos tratamentos eficazes, baseados em mudanças na biologia molecular das células tumorais, é impulsionada pela destruição indiscriminada de células normais, pela toxicidade das drogas quimioterápicas convencionais e pelo desenvolvimento de resistência a diversas drogas (Pérez-Herrero & Fernández-Medarde, 2015).

Efeitos colaterais relacionados a tratamentos com medicamentos quimioterápicos costumam estar relacionados com a dosagem. Esses medicamentos, além de aumentar a quantidade de neoplasias secundárias, podem causar lesões dos tecidos no local de administração e produzir toxicidade sistêmica. Entre os efeitos colaterais mais comuns como náuseas e vômitos, é

possível que ocorra também, cefaleia, fadiga, disestesia e laringofaringe. Outros sintomas como depressão moderada na contagem do sangue periférico; depressão da medula óssea com leucopenia; trombocitopenia; dentre outros sintomas estão relacionados à toxicidade tardia (Katzung & Trevor, 2015).

3.12 Eficácia de medicamentos antitumorais de origem nanotecnológica

A nanomedicina teve uma grande expansão nos últimos anos, existindo várias formas para desenvolver um medicamento com esse transportador. Atualmente, existem cerca de 15 antitumorais de origem nanotecnológica aprovadas mundialmente, além de mais de 200 em testes clínicos. Esse investimento se dá, pois os nanocarreadores conseguem melhorar a eficiência terapêutica do antitumoral, enquanto diminui a sua toxicidade no tumor, célula e sítio de ativação (Fan *et al.*, 2023). Os tratamentos mais utilizados em tumores locais e não metastáticos são a radioterapia e a cirurgia, no entanto, quando se trata de tumores que evoluíram e atingem o corpo todo, acabam por não serem eficientes na melhora do paciente. Neste caso, o uso de medicamentos antitumorais está sendo uma das escolhas mais utilizadas, pois funcionam de forma sistêmica e tratam o corpo todo (Pérez-Herrero & Fernández-Medarde, 2015).

A maior parte dos medicamentos antitumorais de origem nanotecnológica utilizam o efeito de permeabilidade e retenção aumentados (EPR), onde a vasculatura é permeável e o sistema linfático é deficiente graças a angiogênese estimulada pelas células tumorais. No entanto, existe um problema a ser considerado. O efeito EPR age de uma forma diferente em cada caso, variando substancialmente entre pacientes, tipos de tumores e até mesmo entre tumores primários e suas metástases dentro do mesmo paciente. Portanto, é imprescindível que existam estratégias de direcionamento alternativo para que o medicamento desejado tenha o efeito desejado. Algumas alternativas seriam o direcionamento à vasculatura tumoral, direcionamento mediado por células, extravasamento transendotelial facilitado por iRGD e penetração tumoral, bem como entrega locorregional (Fan *et al.*, 2023).

Com isso em mente, foi necessário que alterações nas formulações sejam necessárias. Com o avanço da tecnologia e com mais pesquisas voltadas a essa área, fazendo com que começassem a usar direcionamentos celulares específicos, que nada mais são do que o ato de utilizar como anticorpos e fragmentos de anticorpos, aptâmeros de ácidos nucleicos, peptídeos, carboidratos e pequenas moléculas que conseguem se ligar a receptores específicos de tumores expressos na membrana plasmática e promover a captação celular dos nanocarreadores conjugados (Fan *et al.*, 2023).

Para demonstrar que as nanopartículas são como veículos para medicamentos – que podem tratar o câncer em diversas fases –, é correto dizer que:

Uma estratégia promissora de direcionamento biomimético tem atraído enorme interesse na última década. Ao revestir nanopartículas (NPs) com membranas plasmáticas derivadas de células cancerígenas, células sanguíneas ou células-tronco, os nanocarreadores seriam dotados de propriedades adesivas homotípicas ou heterotípicas das células de origem para alcançar o direcionamento específico e eficiente das células tumorais. Após a internalização nas células-alvo, os nanoterapêuticos ainda precisam ser entregues com precisão aos seus locais de ação, que estão tipicamente localizados dentro de organelas como o núcleo, as mitocôndrias e os lisossomos, para maximizar o resultado terapêutico enquanto se evita a resistência a múltiplos medicamentos (RMM). As nanomedicinas direcionadas às organelas têm recebido cada vez mais atenção e são referidas como a terceira geração de nanomedicinas (Fan *et al.*, 2023, pp. 2, 3).

3.13 Possível toxicidade

As NPs funcionam de forma diferente em relação a suas formas maiores, portanto sua reatividade química e física tende a ser diferente também, e isso pode significar que a sua toxicidade pode ser equivalente à sua forma micro/macro ou não. Tendo isso em mente, é importante pontuar que a natureza da exposição influencia a probabilidade de os nanomateriais alcançarem órgãos e células-alvos (Katzung & Trevor, 2015). A exposição às NPs pode ocorrer através da ingestão, injeção, inalação ou contato direto com a pele. A toxicidade específica de um órgão após a exposição às NPs varia de acordo com a via de

administração e sua distribuição no organismo. Algumas exposições são acidentais, como a inalação de NPs presentes no ambiente ou em locais de produção. A exposição através dos pulmões pode desencadear reações inflamatórias, fibrose e necrose dos tecidos pulmonares. Outras exposições são feitas de forma intencional, como a aplicação tópica de produtos na pele e administração oral e injetável de medicamentos (Najahi-Missaoui et al., 2020).

Alguns exemplos de toxicidade relacionada a NPs seriam a exposição a NPs de sílica que causam toxicidade renal, NPs de óxido de Zinco são tóxicos para os hepatócitos, nanotubos de carbono são citotóxicos para células pulmonares e o dióxido de titânio que é muito utilizado em filtros solares, produtos cosméticos e farmacêuticos se mostraram tóxicos para o pulmão e outros órgãos (Katzung & Trevor, 2015).

A toxicidade de NPs deve ser considerada quando existe o objetivo de se desenvolver um produto, tanto para o uso industrial quanto clínico. Porém, algo que deve ser levado em conta também, é que as NP's que estão sendo desenvolvidas para serem nanocarreadores, quando utilizam materiais aprovados por órgãos responsáveis, como a *food and drug administration*, não possuem risco de toxicidade ao paciente. Um bom exemplo seria a utilização de lipídios, proteínas, polissacarídeos e surfactantes. É correto afirmar também que estudos mostraram que muitos efeitos tóxicos das NPs estão associados a NPs sólidos ou contendo metais. Assim, esforços estão sendo feitos para limitar seu uso (Najahi-Missaoui et al., 2020).

4. Conclusão

A nanotecnologia tem emergido como uma ferramenta poderosa na luta contra o câncer, oferecendo esperança para pacientes e profissionais da saúde. A capacidade das nanopartículas de direcionar especificamente as células cancerígenas, reduzindo os efeitos colaterais nos tecidos saudáveis, representa um avanço significativo na terapia do câncer. Esta revisão destacou os diversos tipos de nanopartículas utilizadas na entrega de medicamentos antitumorais, ressaltando suas vantagens em relação às terapias convencionais (Mitchell *et al.*, 2020).

Apesar de existir algumas NPs que possam causar algum nível de toxicidade ao ser humano, a aprovação de matérias-primas seguras se faz presente para que medicamentos antitumorais se façam mais presentes. Portanto, à medida que continuamos a avançar na pesquisa e desenvolvimento de terapias baseadas em nanotecnologia, é imperativo que os esforços se concentrem não apenas na eficácia dos tratamentos, mas também na segurança e na qualidade de vida dos pacientes. Com uma abordagem multidisciplinar e colaborativa, podemos transformar a terapia do câncer e oferecer esperança para aqueles afetados por essa doença devastadora.

Algumas sugestões para pesquisadores que desejam realizar trabalhos relacionados a medicamentos de origem nanotecnológica para tratamento de câncer incluem a pesquisa específica sobre o tipo de "gatilho" utilizado para a liberação do fármaco no sítio de ação. Outras questões relacionadas à formulação do medicamento são cruciais para o desenvolvimento de terapias eficazes. A utilização de matérias-primas aprovadas por órgãos de segurança, como a FDA, é essencial. Além disso, é necessário analisar o tipo de nanopartícula, o tipo de câncer, o local de ação e o método de produção das nanopartículas, como a nanoprecipitação. Apesar de todo o trabalho e esforço necessários para o desenvolvimento desse medicamento, os resultados que tal tecnologia pode proporcionar aos pacientes acometidos pelo câncer são satisfatórios.

Referências

Ahmad, T., Sarwar, R., Iqbal, A., Bashir, U., Farooq, U., Halim, S. A., Khan, A. & Harrasi, A. L. (2020). Recent Advances in Combinatorial Cancer Therapy Via Multifunctionalized Gold Nanoparticles. *Nanomedicine*, 15 (12), 1221-1237. <https://doi.org/10.2217/nmm-2020-0051>.

Bardin, L. (2011). *Análise de conteúdo*. Edições 70.

Bhatia, S. (2016). Nanoparticles Types, Classification, Characterization, Fabrication Methods and Drug Delivery Applications. In Bhatia, S.. *Natural Polymer Drug Delivery Systems: nanoparticles, plants, and algae* (pp. 33-93). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-319-41129-3_2.

Brasil (2023a). Instituto Nacional De Câncer. *Quimioterapia*. <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tratamento/quimioterapia>.

- Brasil (2023b). Instituto Nacional De Câncer. *Radioterapia*. <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tratamento/radioterapia>.
- Cancino, J., Marangoni, V. S. & Zucolotto, V. (2014). Nanotechnology in medicine: concepts and concerns. *Química Nova*, 37 (3), 521-526. <https://doi.org/10.5935/0100-4042.20140086>.
- Chaturvedi, V. K., Singh, A., Singh, V. & Singh, M. P. (2019). Cancer Nanotechnology: a new revolution for cancer diagnosis and therapy. *Current Drug Metabolism*, 20 (6), 416-429. <https://doi.org/10.2174/1389200219666180918111528>.
- Estanqueiro, M., Amaral, M. H., Conceição, J. & Lobo, J. M. S. (2015). Nanotechnological carriers for cancer chemotherapy: the state of the art. *Colloids And Surfaces B: Biointerfaces*, 126, 631-648. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2014.12.041>.
- Fan, D., Cao, Y., Cao, M., Wang, Y., Cao, Y. & Gong, T. (2023). Nanomedicine in cancer therapy. *Signal Transduction And Targeted Therapy*, 8(1), 1-34, 7. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01536-y>.
- Joudeh, N. & Linke, D. (2022). Nanoparticle classification, physicochemical properties, characterization, and applications: a comprehensive review for biologists. *Journal Of Nanobiotechnology*, 20 (1), 1-29. <https://doi.org/10.1186/s12951-022-01477-8>.
- Katzung, B. G. & Trevor, A. J. (2015) *Farmacologia básica e clínica*. Amgh.
- Khan, A. U., Khan, M., Cho, M. H. & Khan, M. M. (2020). Selected nanotechnologies and nanostructures for drug delivery, nanomedicine and cure. *Bioprocess And Biosystems Engineering*, 43 (8), 1339-1357. <https://doi.org/10.1007/s00449-020-02330-8>.
- Mitchell, M. J., Billingsley, M. M., Haley, R. M., Wechsler, M. E., Peppas, N. A. & Langer, R. (2020). Engineering precision nanoparticles for drug delivery. *Nature Reviews Drug Discovery*, 20 (2), 101-124. <https://doi.org/10.1038/s41573-020-0090-8>.
- Najahi-Missaoui, W., Arnold, R. D. & Cummings, B. S. (2020). Safe Nanoparticles: are we there yet?. *International Journal Of Molecular Sciences*, 22 (1), 385-406. <https://doi.org/10.3390/ijms22010385>.
- National Institutes Of Health (2015). *National Cancer Institute*. <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/surgery>.
- National Institutes Of Health (2019). *National Cancer Institute*. <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/radiation-therapy>.
- National Institutes Of Health (2022). *National Cancer Institute*. <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/chemotherapy>.
- Pérez-Herrero, E. & Fernández-Medarde, A. (2015). Advanced targeted therapies in cancer: drug nanocarriers, the future of chemotherapy. *European Journal Of Pharmaceutics And Biopharmaceutics*, 93, 52-79. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2015.03.018>.
- Venditto, V. J. & Szoka, F. C. (2013). Cancer nanomedicines: so many papers and so few drugs!. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 65(1), 80-88. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2012.09.038>.
- Vinod, S. K. & Hau, E. (2020). Radiotherapy treatment for lung cancer: current status and future directions. *Respirology*, 25(2), 61-71. <https://doi.org/10.1111/resp.13870>.
- Weinberg, R. A. (2013). *The Biology of Cancer*. W. W. Norton & Company.
- Wyld, L., Audisio, R. A., & Poston, G. J. (2014). The evolution of cancer surgery and future perspectives. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 12(2), 115-124. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2014.191>.
- Xu, X., Liu, C., Wang, Y., Koivisto, O., Zhou, J., Shu, Y. & Zhang, H. (2021). Nanotechnology-based delivery of CRISPR/Cas9 for cancer treatment. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 176, 1-31. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2021.113891>.