

Uso de formulações lipossômicas para entrega controlada de fármacos antineoplásicos

Use of liposomal formulations for controlled delivery of antineoplastic drugs

Uso de formulaciones liposomales para la administración controlada de fármacos

Recebido: 15/09/2020 | Revisado: 24/09/2020 | Aceito: 03/12/2020 | Publicado: 06/12/2020

Gleysiane Gonçalves de Sousa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0275-6886>

Centro Universitário Unifacid, Brasil

E-mail: gleysianegs@gmail.com

Izaura Maria Rocha

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9023-5852>

Centro Universitário Unifacid, Brasil

E-mail: izaura11rocha@hotmail.com

Deuzuíta dos Santos Freitas Viana

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1902-6505>

Centro Universitário Unifacid, Brasil

E-mail: deuzuitasfv@gmail.com

Resumo

No tratamento farmacológico do câncer, os medicamentos de desempenho terapêutico avançado baseado em nanotecnologias tem mostrado melhor desempenho em relação aos medicamentos tradicionais e dentre estes, os nanocarreadores lipossômicos são mais eficazes no direcionamento dessas terapias para as células cancerígenas, por serem capazes de disponibilizar os fármacos diretamente nos órgãos, tecidos e células afetados, proporcionando seletividade e menor toxicidade. O objetivo deste estudo foi avaliar as vantagens da utilização de nanocarreadores lipossômicos em fármacos usados para terapia antineoplásica. Trata-se de uma revisão da literatura, realizada através de buscas de artigos científicos nas bases de dados eletrônicas Pubmed, Scielo e Google Scholar, utilizando como descritores os termos “liposomes”, “nanocarreaes” e “antineoplastic therapy”, com recorte temporal de 2015 a 2020. Os resultados sugerem que o uso de nanocarreadores lipossômicos aplicados a fármacos para terapia antineoplásica tem se mostrado uma tecnologia promissora por sua capacidade de seletividade, não toxicidade, biocompatibilidade, além de serem estáveis ao sangue, não imunogênicos e biodegradáveis. Contudo, faz-se necessário buscar por avanços na otimização

do seu uso e sua normatização, visando maior segurança na sua utilização na tentativa de alinhar as inovações dessa área com a prática clínica.

Palavras-chave: Lipossomos; Nanopartículas; Antineoplásica.

Abstract

In the pharmacological treatment of cancer, drugs with advanced therapeutic performance based on nanotechnologies have shown better performance compared to traditional drugs and among these, liposomal nanocarriers are more effective in directing these therapies to cancer cells, as they are able to make drugs available directly on the affected organs, tissues and cells, providing selectivity and less toxicity. The aim of this study was to evaluate the advantages of using liposomal nanocarriers in drugs used for antineoplastic therapy. This is a review of the literature, carried out by searching for scientific articles in the electronic databases Pubmed, Scielo and Google Scholar, using the terms "liposomes", "nanocarreaes" and "antineoplastic therapy" as descriptors, with a time frame of 2015 to 2020. The results suggest that the use of liposomal nanocarriers applied to drugs for antineoplastic therapy has shown to be a promising technology for its selectivity, non-toxicity, biocompatibility, in addition to being blood-stable, non-immunogenic and biodegradable. However, it is necessary to seek advances in the optimization of its use and its standardization, aiming at greater safety in its use in an attempt to align the innovations in this area with clinical practice.

Keywords: Liposomes; Nanoparticles; Antineoplastic.

Resumen

En el tratamiento farmacológico del cáncer, los medicamentos con rendimiento terapéutico avanzado basados en nanotecnologías han mostrado un mejor rendimiento en comparación con los medicamentos tradicionales y entre estos, los nanoportadores liposomales son más efectivos para dirigir estas terapias a las células cancerosas, ya que son capaces de hacer disponibles los medicamentos. directamente sobre los órganos, tejidos y células afectados, proporcionando selectividad y menos toxicidad. El objetivo de este estudio fue evaluar las ventajas del uso de nanoportadores liposomales en fármacos utilizados para terapia antineoplásica. Se trata de una revisión de la literatura, realizada mediante la búsqueda de artículos científicos en las bases de datos electrónicas Pubmed, Scielo y Google Scholar, utilizando como descriptores los términos "liposomas", "nanocarreaes" y "terapia antineoplásica", con un marco temporal de 2015 a 2020. Los resultados sugieren que el uso de nanoportadores liposomales aplicados a fármacos para terapia antineoplásica ha demostrado

ser una tecnología prometedora por su selectividad, no toxicidad, biocompatibilidad, además de ser estable en sangre, no inmunogénica y biodegradable. Sin embargo, es necesario buscar avances en la optimización de su uso y su estandarización, buscando una mayor seguridad en su uso en un intento de alinear las innovaciones en esta área con la práctica clínica.

Palabras clave: Liposomas; Nanopartículas; Antineoplásico.

1. Introdução

A multidisciplinaridade da nanotecnologia possibilita inúmeros avanços em áreas diversas, sendo evidente o interesse da sua utilização em aplicações biológicas, como na produção de medicamentos (Melo, Souza, Carvalho, Bezerra & Costa, 2020). A descoberta de novos fármacos usados para terapia antineoplásica tem avançado, mas ainda existe a necessidade de desenvolvimento de medicamentos inovadores capazes de serem direcionados a alvos específicos e entregar de forma controlada os agentes terapêuticos a alvos moleculares localizados nas células neoplásicas (Li, Di, Li, Yang, & Nie, 2019). A toxicidade da terapia convencional para câncer e sua falta de especificidade tecidual tem motivado a procura de alternativas para suprir tais limitações (Deshantri et al., 2018). Entre os biomateriais já desenvolvidos, as formulações lipossômicas se destacam como os nanocarreadores mais eficazes no direcionamento passivo de antineoplásicos às células cancerígenas (Michel et al., 2019).

Os lipossomos são vesículas coloidais que, por possuírem fosfolípidos anfifílicos na sua bicamada lipídica, permitem o encapsulamento de fármacos anticâncer hidrofílicos e RNA's em seu núcleo aquoso, agentes citotóxicos hidrofóbicos em sua membrana e anticorpos monoclonais ou fragmentos de anticorpos na sua superfície. Em todos esses casos os lipossomos contribuem favorecendo o aumento da atividade antitumoral do agente anticâncer e promovendo redução do risco de toxicidade sistêmica (Pérez & Fernández, 2015; Raj, Mongia, Sahu, & Ram, 2016). São portadores de escolha por serem biocompatíveis e biodegradáveis, além da flexibilidade de sofrer modificações nas composições de sua superfície (Jain & Jain, 2018a).

Desde a sua descoberta em 1960 por Alec D Bangham aos atuais nanocarreadores lipossômicos, observa-se avanços biotecnológicos e aplicações biomédicas variadas, apontando-os como promissores sistemas de entrega de agentes terapêuticos tanto em fase de ensaios clínicos como também aprovados para uso público (Bozzuto & Molinari, 2015). Além de cumprir a importante função da administração de uma variedade de medicamentos, os

lipossomas oferecem uma plataforma para a co-administração de uma gama de agentes terapêuticos e de diagnóstico com diferentes propriedades físico-químicas. Também são passíveis de adição de várias porções de direcionamento, como proteínas, açúcares e anticorpos para direcionamento seletivo em um local desejado, incluindo tumores (Aryasomayajula, Salzano, & Torchilin, 2017).

O objetivo deste estudo foi avaliar as vantagens da utilização de nanocarreadores lipossômicos em fármacos usados para terapia antineoplásica.

2. Metodologia

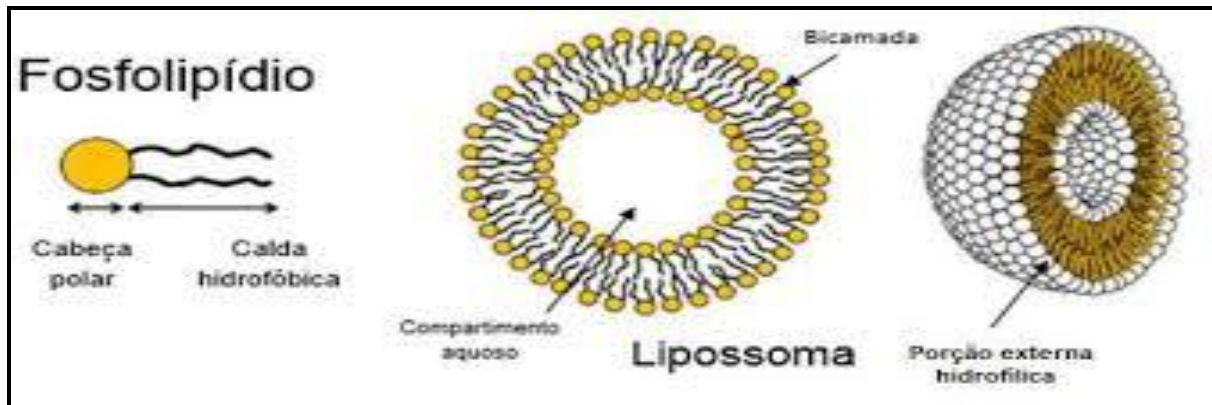
Trata-se de um estudo de revisão de literatura, que se refere à fundamentação teórica a ser adotada para investigar o problema em questão, tendo como base a metodologia de pesquisa bibliográfica, que se baseia na literatura já publicada (Martins, 2018). Para fundamentar este estudo, foram utilizados artigos científicos publicados nas bases de dados PubMed, Scielo e Google Scholar, no período de 2015 a 2020, usando os termos “Liposomes”, “Nanocarreaes” e “Antineoplastic Therapy” como descritores de assunto e “AND” como operador booleano. Através dessa busca foram encontrados 458 artigos e, após a exclusão dos artigos que não estavam disponíveis na íntegra ou fugiam a temática proposta, restaram apenas 74 artigos que foram analisados, restando 17 estudos, cujos resultados foram úteis para embasar as discussões que serão apresentados a seguir.

3. Resultados e Discussão

3.1 Caracterização dos nanocarreadores lipossômicos

Os lipossomas, como mostra a Figura 1, são vesículas constituídas por uma bicamada lipídica. São anfifílicos com uma seção hidrofóbica e uma hidrofílica e, através da auto-organização dessas moléculas forma-se uma dupla camada esférica. Dentro dos lipossomas, agentes terapêuticos ou drogas podem ser encapsulados e, portanto, protegidos da degradação enzimática (Michel et al., 2019; Kopeckova et al., 2019).

Figura 1 – Representação esquemática de um lipossomo.



Fonte: roca.utfpr.edu.br – UTFPR (2019).

Conforme se observa na Figura 1, a estrutura do lipossoma permite carrear uma variedade de agentes terapêuticos hidrofílicos, dentro do núcleo, ou hidrofóbicos, na parte hidrofóbica das suas membranas.

De acordo com Bozzuto e Molinari (2015), a adequação dos lipossomas como sistema carreador de fármacos depende estritamente das propriedades físico-químicas de suas membranas, da natureza de seus componentes, de seu tamanho, carga superficial e organização lipídica. Sendo compostos formados principalmente por fosfolípidos, que possuem uma cabeça hidrofílica e duas cadeias hidrofóbicas apolares, quando os fosfolípidos são dispersos em soluções aquosas, devido à sua natureza anfipática têm uma forte tendência para formar membranas onde suas cabeças polares interagem com o meio aquoso e suas cadeias alifáticas apolares promovem a interação umas com as outras. Em solução aquosa, essas propriedades duplas favorecem a formação de duas camadas de lipídios. As cadeias hidrofóbicas de cada camada estão voltadas uma para a outra e constituem um compartimento interno lipofílico que atua como uma barreira de permeabilidade, tanto interna quanto externamente, juntas, fortalecendo, assim, essa arquitetura.

Nanocarreadores idealizados para entrega de agentes terapêuticos incluindo os lipossomas são característicos por tamanhos pequenos (1–100 nm), grande proporção de área superficial e volume, não tóxicos, biocompatíveis, estáveis ao sangue, não imunogênicos e não trombogênicos e, eventualmente, biodegradável. Essas formulações lipossômicas não apenas transportam os agentes quimioterápicos para os tumores, evitando os tecidos normais e reduzindo a toxicidade no resto do corpo, mas também protegem as drogas citotóxicas da degradação, aumentam sua meia-vida, carga útil e solubilidade dos agentes citotóxicos e reduzem a depuração renal (Pérez & Medarde, 2015). Essas características dos lipossomas os

tornam candidatos promissores para o transporte e entrega controlada de drogas antineoplásicas melhorando sua eficácia e especificidade. (Kopeckova et al., 2019).

A classificação dos lipossomas, mencionada por Alavi e Hamadi (2019), é feita segundo alguns critérios: a) o número de camadas em unilamelares (quando possuem uma única bicamada e tem tamanhos que variam entre 25 a 50 nm de diâmetro) e multilamelares (se possuem várias camadas lipídicas separadas um do outro por uma camada de solução aquosa de 100-150 nm de diâmetro); b) a carga de seus constituintes lipídicos em catiônicos (com carga positiva, usados para fornecer ácidos nucléicos às células de interesse) e aniônicos (com carga negativa).

3.2 Avanços biotecnológicos das formulações lipossômicas

Desde a sua idealização como sistema de entrega controlada de agentes terapêutico aos dias atuais, a tecnologia lipossomal passou por grandes avanços, tendo começado a partir de vesículas convencionais simples e hoje tendo lipossomas de segunda geração capazes de modular a sua composição lipídica e superfície com diferentes ligantes, como pequenas moléculas, vitaminas, carboidratos, peptídeos, proteínas, anticorpos, e enzimas, tendo como principais vantagens a maior solubilidade, maior estabilidade, longo tempo de circulação e propriedades específicas de direcionamento dos fármacos por eles carregados (Khan, Allemailem, Almatroodi, Almatroudi, & Rahmani, 2020).

Lee e Thompson (2017) destacam que diante da dificuldade de entrega segura e eficaz dos agentes quimioterápicos no ambiente tumoral, foram idealizados lipossomas inteligentes capazes de responder a estímulos e liberarem seus ativos mediante gatilhos internos podendo modificar o estado estrutural dos lipossomas, promovendo sua liberação dentro de um ambiente biológico específico, além da vantagem de não serem facilmente identificados e fagocitados pelo sistema imunológico, como acontece facilmente com os lipossomas convencionais. Diferentes perfis de pH em relação ao tecidos normais e ambiente tumoral, níveis elevados de expressão enzimática, reações de transferência de elétrons pelas vesículas lipossômicas, uso de agentes fotossensibilizadores em diferentes intensidades para promover morte celular seriam, segundo os autores, gatilhos que iriam desencadear a liberação dos agentes terapêuticos em locais específicos à medida que trafegassem ou fossem internalizados pelas células alvo.

Lipossomas de segunda geração podem ainda ser empregados em diagnósticos por imagem de tumores facilitada pela inclusão de sondas fluorescentes ou metais quelatos,

incorporando-os no núcleo do lipossoma ou na bicamada lipídica voltada para o exterior, além de serem passíveis de adição de várias poções como proteínas, açúcares e anticorpos para direcionamento seletivo em um local desejado dos tumores (Aryasomayajula, Salzano, & Torchilin, 2017).

3.3 Aplicabilidade das formulações lipossômicas na terapia antineoplásica

Jain & Jain (2018b) ressaltam que apesar dos atuais avanços em termos de alcance do microambiente tumoral com relação a quimioterapia direcionada, a administração segura e eficaz de drogas para essa terapia ainda não é garantida e cita os lipossomas como candidatos promissores para essa proposta por serem nanocarreadores biodegradáveis e biocompatíveis, com potencial para sofrerem modificações superficiais e internas, e capacidade extraordinária para transportar drogas hidrofílicas e hidrofóbicas.

As terapias direcionadas usando nanolipossomos geralmente são mais eficazes do que os tratamentos convencionais e exibem menos efeitos adversos indesejados, uma vez que a entrega não específica e sistêmica leva à rápida eliminação do medicamento, baixa concentração de droga no tumor, necessidade de administração em doses mais altas, que resulta em consequente elevação da sua toxicidade (Bahrami et al., 2017). Na tentativa de mediar tais limitações impostas pela quimioterapia sistêmica, foram projetadas nanopartículas, dentre elas, os lipossomos que consistem em nanocarreadores ancorados a agentes terapêuticos elaborados a partir de biomateriais diversos que se destacam por apresentarem características melhoradas, como farmacocinéticas aprimoradas, direcionamento e distribuição específicos, melhor segurança, biocompatibilidade, a exemplo do uso de formulações lipossômicas de fármacos como paclitaxel ligado à albumina, doxorubicina lipossomal e irinotecano lipossomal, já aprovados e em uso (Kopeckova et al., 2019).

Huang, Fu e Zhang (2017) incluem os lipossomos como nanocarreadores promissores ao exemplificar a terapêutica melhorada dos fármacos vinorelbina e cisplatina usados para tratar câncer de pulmão, quando veiculado em formulações lipossômicas, associada ao óxido nítrico em relação ao uso dos mesmos compostos de forma convencional. Paralelamente, acreditam que o efeito do óxido nítrico não se dá isoladamente, mas age sinergicamente, seja direcionando ativos ao tumor, seja inativando metabólitos formados.

3.4 Uso dos lipossomos na terapia antineoplásica

Um desenvolvimento considerável na aplicação de sistemas de entrega de drogas injetáveis para terapia do câncer vem acontecendo nas últimas décadas. Os lipossomas foram a primeira geração de sistemas de administração de medicamentos em nano escala aprovados para o tratamento de câncer, sendo o antineoplásico doxorrubicina na sua formulação lipossomal modificada por poli (etilenoglicol), o primeiro lipossoma com efeitos anticâncer aprovado pelos EUA, liberado pelo órgão regulador, a Food and Drug Administration – FDA, enquanto nanopartículas de albumina modificadas carregadas por paclitaxel foram recentemente confirmadas para o tratamento do câncer de mama (Alavi & Hamidi, 2019).

Kopeckova et al., (2019) relacionam algumas formulações lipossômicas com uso direcionado para oncologia: a Anfotericina (um medicamento antimicótico usado em infecções micóticas durante a quimioterapia, cuja forma lipossômica se mostra menos nefrotóxica que a sua forma livre); a Doxorrubicina (sua forma lipossômica pegulada, mostrou risco reduzido de cardiomiopatia e mielotoxicidade e depuração mais lenta em estudo de fase III para pacientes com câncer de mama; a Citarabina num ensaio clínico, de uso intratecal em meningite linfomatosa (sua forma lipossômica mostrou melhor resposta ao tratamento em relação ao uso da droga padrão) e o Irinotecano (sua forma lipossômica em combinação com leucovorina) e Fluorouracil para tratar câncer pancreático com metástase colorretal mostrou resposta tumoral promissora e menos efeitos colaterais comparado ao seu uso em protocolo convencional.

Sayour, Mendez-Gomez e Mitchell (2018) fazem também menção ao uso dos imunolipossomos como veículos projetados para entrega de RNA na circulação sistêmica, como agentes imunoterapêuticos contra o câncer de forma a aproveitar o sistema imunológico de maneira personalizada e direcionada contra antígenos específicos de tumores com resultados promissores em modelos pré-clínicos e em ensaios clínicos. O seu modo de ação difere do uso das vacinas profiláticas contra doenças infecciosas, pois estas requerem aplicações seriadas em pessoas saudáveis, enquanto as vacinas anticâncer devem desencadear atividade imunológica mais rapidamente em pacientes imunocomprometidos, após ou concomitantes à quimioterapia citotóxica, na tentativa de levar a uma resposta imune eficaz nesse sentido.

Os estudos analisados indicam que os nanocarreadores utilizados para terapia antineoplásica são bem tolerados por serem fabricados de constituintes fisiológicos e permitem a difusão de vários tipos de agentes terapêuticos por terem características similares

às membranas biológicas, são biocompatíveis, possibilitando-os carregar e distribuir de forma particularizada os quimioterápicos constantes nos diferentes protocolos de tratamentos de neoplasias e como consequência conseguem resultados melhorados quando comparados com as terapias convencionais ora utilizadas. Muitas pesquisas envolvendo lipossomos encontram-se em ensaios clínicos em humanos e mostraram resultados iniciais promissores (Sayour, Mendez-Gomez & Mitchell, 2018).

Li, Tan, Li, Shen e Wang (2017) destacam a utilização dos lipossomos não apenas como carreadores de nanodrogas antitumorais, mas também como opções promissoras que podem ser usadas para diagnóstico de câncer e descoberta de biomarcadores. No entanto, ainda existe uma lacuna entre os avanços tecnológicos e suas aplicações clínicas. Listam também como vantagem do seu uso a possibilidade de favorecerem a adição de várias porções de direcionamento, como proteínas, açúcares e anticorpos para direcionamento seletivo a alvos específicos, incluindo tumores.

Os lipossomas, devido à sua natureza são nanocarreadores seguros, biocompatíveis e versáteis possibilitando transportar drogas hidrofílicas e hidrofóbicas. No entanto, a adição de aditivos não fisiológicos visando melhorar a eficácia na entrega de drogas por eles carreadas pode induzir modificações químicas que os tornam potencialmente toxigênicas, levando à necessidade da normatização do seu uso (Bozzuto & Molinari, 2015).

Segundo Bahrami et al., (2017), as nanopartículas se configuram como uma nova abordagem terapêutica capaz de entregar de forma controlada e seletivas agentes terapêuticos à células tumorais, além de poderem ser conjugadas com ligantes de biomarcadores tumorais que se tornam mais eficientes no tratamento de várias alterações neoplásicas.

4. Considerações Finais

O uso de nanocarreadores lipossômicos aplicados a fármacos para terapia antineoplásica tem se mostrado uma tecnologia promissora, devido às vantagens que apresenta em relação aos tratamentos convencionais, como a sua capacidade de disponibilizar os fármacos diretamente ao alvo afetado, proporcionando seletividade e menor toxicidade, além das características de biocompatibilidade, sendo estáveis ao sangue, não imunogênicos e biodegradáveis, permitindo que drogas clássicas usadas para tratamento farmacológico de diversos tipos de tumores em diferentes fases de desenvolvimento tenham seus desempenhos melhorados. Contudo, há a necessidade de se buscar avanços no sentido de obter a otimização

do seu uso e sua normatização visando com isso maior segurança na sua utilização na tentativa de alinhar as inovações dessa área com a prática clínica.

Referências

Alavi, M., & Hamidi, M. (2019). Passive and active targeting in cancer therapy by liposomes and lipid nanoparticles. *Drug Metab Pers Ther.* 34(1).

Aryasomayajula, B., Salzano, G., & Torchilin, V. P. (2017). Multifunctional Liposomes. *Methods Mol Biol.* 1530:41-61.

Bahrami, B., Hojjat-Farsangi, M., Mohammadi, H., Anvari, E., Ghalamfarsa, G., Yousefi, M., & Jadidi-Niaragh, F. (2017). Nanoparticles and targeted drug delivery in cancer therapy, *Immunology Letters*, Volume 190, Pages 64-83, ISSN 0165-2478.

Bozzuto, G., & Molinari, A. (2015). Liposomes as nanomedical devices. *Int J Nanomedicine.* 10, 975-999.

Deshantri, A. K., Moreira, A. V., Ecker, V., Mandhane, S. N., Schiffelers, R. M., Buchner, M., & Fens, M. H. A. M. (2018). Nanomedicines for the treatment of hematological malignancies. *J Control Release.* 287, 194-215.

Huang, Z., Fu, J., & Zhang, Y. (2017). Nitric Oxide Donor-Based Cancer Therapy: Advances and Prospects. *J Med Chem.* 60 (18), 7617-7635.

Jain, A., & Jain, S. K. (2018b). Advances in Tumor Targeted Liposomes. *Curr Mol Med.* 18 (1), 44-57.

Jain, A., & Jain, S. K. (2018a). Stimuli-responsive Smart Liposomes in Cancer Targeting. *Curr Drug Targets.* 19(3), 259-270.

Khan, A. A., Allemailem, K. S., Almatroodi, S. A., Almatroudi, A., & Rahmani, A. H. (2020). Recent strategies towards the surface modification of liposomes: an innovative approach for different clinical applications. *3 Biotech.* 10(4):163.

Kopeckova, K., Eckschlager, T., Sirc, J., Hobzova, R., Plch, J., Hrabeta, J., & Michalek, J. (2019). Nanodrugs used in cancer therapy. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 163(2), 122-131.

Lee, Y., & Thompson, D. H. (2017). Stimuli-responsive liposomes for drug delivery. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol.* 9(5), 10.1002/wnan.1450.

Li, Z., Di, C., Li, S., Yang, X., & Nie, G. (2019). Smart Nanotherapeutic Targeting of Tumor Vasculature. *Acc Chem Res*; 52 (9), 2703-2712.

Li, Z., Tan, S., Li, S., Shen, Q., & Wang, K. (2017). Cancer drug delivery in the nano era: An overview and perspectives (Review). *Oncol Rep.* 38 (2), 611-624.

Martins, M. de F. M. (2018). Estudos de Revisão de Literatura. Fiocruz (Rio de Janeiro), p. 02. Recuperado de: https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/29213/2/Estudos_revisao.pdf

Melo, R. L. F., Souza, I. C. da C., Carvalho, A. J. R., Bezerra, E. M., & Costa, R. F. da. (2020). As nanopartículas como ferramentas biológicas: uma revisão exploratória. *Research, Society and Development*, 9 (7).

Michel, T., Link, A., Abraham, M. K., Schlensak, C., Peter, K., Wendel, H. P., Wang, X., & Krajewski, S. (2019). Generation of Cationic Nanoliposomes for the Efficient Delivery of In Vitro Transcribed Messenger RNA. *J. Vis. Exp.* (144).

Pérez-Herrero, E., & Fernández-Medarde, A. (2015). Advanced targeted therapies in cancer: Drug nanocarriers, the future of chemotherapy. *Eur J Pharm Biopharm.* 93, 52-79.

Raj, R., Mongia, P., Sahu, S. K., & Ram, A. (2016). Nanocarriers Based Anticancer Drugs: Current Scenario and Future Perceptions. *Curr Drug Targets.* 17(2), 206-228.

Sayour, E. J., Mendez-Gomez, H. R., & Mitchell, D. A. (2018). Cancer Vaccine Immunotherapy with RNA-Loaded Liposomes. *Int J Mol Sci.* 19 (10), 2890.

Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito

Gleysiane Gonçalves de Sousa – 40%

Izaura Maria Rocha – 40%

Deuzuíta dos Santos Freitas Viana – 10%