



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
FACULDADE DE CEILÂNDIA  
CURSO DE FARMÁCIA**

**JOSÉ RANCLENISSON LOPES MOREIRA**

**A NANOTECNOLOGIA NA LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS NO  
TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA**

**BRASÍLIA, DF**

**2013**

JOSÉ RANCLENISSON LOPES MOREIRA

**A NANOTECNOLOGIA NA LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS NO  
TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA**

Monografia de Conclusão de Curso apresentada  
como requisito parcial para obtenção do grau de  
Farmacêutico, na Universidade de Brasília,  
Faculdade de Ceilândia.

**Orientador: Prof. Dr. Marcelo Henrique de Sousa**

BRASÍLIA, DF

2013

JOSÉ RANCLENISSON LOPES MOREIRA

**A NANOTECNOLOGIA NA LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS NO  
TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA**

**BANCA EXAMINADORA**

---

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Henrique Sousa  
(FCE/ Universidade de Brasília)

---

Professor Dr. Elton Clementino da Silva  
(FCE/ Universidade de Brasília)

---

Professora Dra. Maria Hosana Conceição  
(FCE/ Universidade de Brasília)

BRASÍLIA, DF

2013

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente a Deus, pelo dom da Vida, pela saúde e por tudo que conquistei até aqui.

À minha família, especialmente meus pais e meu irmão, que sempre acreditaram em mim, desde o início e sempre de alguma forma me ajudaram e motivaram.

Aos meus amigos, que juntos comigo nesses cinco anos de graduação passaram por momentos difíceis, mas nunca fraquejaram ou desistiram e agora comemoramos juntos esta fase em nossas vidas. À minha namorada, que neste último ano foi bastante importante, compreensiva, incentivadora e paciente.

Ao Professor Dr. Marcelo Sousa, orientador e amigo, que acompanhou esta caminhada praticamente desde o início e agora agradeço por sua orientação, paciência e amizade.

Aos Professores Dr. Elton Clementino e Dra. Maria Hosana pela aceitação na composição da banca e a todos os Professores do curso de Farmácia, com os quais tive oportunidade de aprender bastante e que contribuíram para minha formação acadêmica.

## RESUMO

O surgimento da nanotecnologia teve um impacto profundo em diversas áreas da saúde e investigação científica, devido a sua ampla utilização em diversos ramos, dentre elas a área oncológica. Com isso, o rápido desenvolvimento na nano oncologia levantou novas possibilidades no diagnóstico e tratamento do câncer. O câncer de mama é uma das doenças mais devastadoras do mundo, sendo o tipo de neoplasia que mais acomete as mulheres, no entanto, uma melhor compreensão da biologia do tumor e melhores dispositivos de diagnóstico podem levar a melhores resultados terapêuticos, recentemente os sistemas de liberação controlada de drogas específicas anti-tumorais têm demonstrado um grande potencial para reduzir a toxicidade e aumentar os efeitos terapêuticos, vários nanocarreadores foram introduzidos para melhorar a eficácia terapêutica de drogas anticâncer, incluindo lipossomas, nanopartículas e dendrímeros.

**PALAVRAS CHAVE:** nanotecnologia, câncer de mama, liberação controlada, *drug delivery*, nanopartículas.

## **ABSTRACT**

The emergence of nanotechnology had a profound impact in many areas of health and scientific research due to their wide use in various fields, among them the oncology area. With this rapid development in oncology nano raised new possibilities in the diagnosis and treatment of cancer. Breast cancer is one of the most devastating diseases in the world, being the type of cancer that affects most women, however, a better understanding of tumor biology and improved diagnostic devices may lead to better therapeutic results recently drug delivery systems of specific anti-tumor drugs have shown great potential to reduce toxicity and enhance the therapeutic effects, several nanocarriers were introduced to improve the therapeutic efficacy of anticancer drugs, including liposomes, nanoparticles and dendrimers.

**KEY WORDS:** nanotechnology, breast cancer, drug delivery, nanoparticles.

## ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 – Estudos *in vivo* com nanopartículas para neoplasias e seu tipo de  
vetorização -----21.

Tabela 2 – Formulações em ensaio clínico para o tratamento do câncer de mama  
-----23.

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 – Representação esquemática do efeito de permeabilidade aumentada em tecido normal e tecido tumoral -----	21.
Figura 2 – Níveis plasmáticos atingidos por fármacos convencionais e fármacos de liberação controlada -----	22.
Figura 3 – Representação de um lipossoma e uma nanopartícula lipídica -----	26.
Figura 4 – Representação esquemática de nanocápsulas e nanoesferas poliméricas -----	27.
Figura 5 – Estrutura geral das ciclodextrinas -----	29.
Figura 6 – Representação de dendrímeros -----	30.
Figura 7 – Nanotubos de carbono -----	31.



## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO COM REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b>	<b>10</b>
<b>2. OBJETIVOS</b>	<b>13</b>
2.1 Objetivo Geral	13
2.2 Objetivos específicos	13
<b>3. JUSTIFICATIVA</b>	<b>14</b>
<b>4. METODOLOGIA</b>	<b>15</b>
<b>5. RESULTADOS</b>	<b>16</b>
<b>5.1 NANOTECNOLOGIA</b>	<b>16</b>
<b>5.2 O CÂNCER DE MAMA</b>	<b>17</b>
<b>5.3 NANOTECNOLOGIA E A LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS</b>	<b>19</b>
• Sistema de Liberação Controlada	22
<b>5.4 NANOPARTÍCULAS NA LIBERAÇÃO CONTROLADA</b>	<b>24</b>
• Lipossomas	24
• Nanopartículas Lipídicas	26
• Nanopartículas Poliméricas	27
• Ciclodextrinas	28
• Dendrímeros	29
• Nanotubos de Carbono	30
• Nanopartículas de Ouro	31
<b>6. CONCLUSÕES</b>	<b>32</b>
<b>7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>33</b>

## 1. INTRODUÇÃO COM REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A nanotecnologia é uma ciência que trata em termos gerais, do desenvolvimento, da obtenção e da caracterização de sistemas em tamanho nanométrico (KAWASAKI, 2005). É considerada atualmente como um dos maiores avanços na área de conhecimento e é uma das principais atividades de pesquisa e desenvolvimento em diversos países (PIRES, 2004). As aplicações da nanotecnologia em várias áreas, especificamente na área de saúde, estão se tornando cada vez mais comum e o processo de substituição de medicamentos tradicionais já começou (SAHOO *et al*, 2003).

A ideia de nanotecnologia foi proposta na década de 50 por Richard Feynman, físico americano, que sugeriu ser possível manipular átomos individualmente em escala nanométrica, uma ideia totalmente revolucionária para época (FEYNMAN, 1959). Por definição, a nanociência é a capacidade de manipular átomos e moléculas em escala nanométrica ( $1\text{nm} = 1.000.000.000\text{ m}$  ou  $10^{-9}\text{ m}$ ). Nesta escala, os materiais apresentam novas propriedades não observadas em tamanhos micro ou macro. Como exemplo, a tolerância à temperatura, alterações na condutividade elétrica e reatividade química, variedade de cores (GALEMBECK, 2004). Um material magnético como o ferro em escala nanométrica pode não se comportar como um ímã e o benzeno que em macroescala comporta-se como isolante, na escala nano suas moléculas têm atividade oposta (TOMA, 2005).

A ação dos fármacos no organismo é limitada pela baixa solubilidade, altas dosagens, elevada toxicidade, meia vida curta e degradação *in vivo*. Nessa direção a liberação controlada de drogas é um campo intrigante de pesquisa que tem despertado interesse de pesquisadores, porque a liberação de um fármaco em seu local de ação terapêutica específico é uma das limitações das indústrias de biotecnologia e farmacêutica (ORIVE *et al*, 2003). Essa liberação consiste em deixar que o fármaco atue no sítio específico e em uma concentração segura (LANGER, 1990), além disso, com os avanços científicos, está sendo possível a criação de novas drogas e mecanismos de liberação onde se torna mais eficaz o tratamento para o paciente.

Com o advento da nanotecnologia, houve um forte impacto nas técnicas de liberação de fármacos e no desenvolvimento de nanomateriais que são as principais ferramentas para esta ação terapêutica e de diagnóstico (KAYSER *et al*, 2005). O campo de estudo de liberação controlada de fármacos também atraiu interesses de indústrias farmacêuticas, porque oferece uma expansão do mercado, com o desenvolvimento de novos fármacos em substituição dos clássicos, e a competitividade após expiração de patentes para desenvolvimento de novos medicamentos, além disso, eles trazem benefícios aos pacientes, como adesão ao tratamento e redução de custos com medicamentos. (JULIANO, 1978).

Um dos alvos dos novos tratamentos que utilizam a nanotecnologia é no tratamento do câncer, que não é uma doença única, mas um conjunto de doenças que tem em comum o crescimento descontrolado da célula tumoral. Essas alterações celulares ocorrem devido a modificações na função dos genes que regulam a proliferação, a diferenciação e a morte celular. Ao passo que essa célula não morra, tende a sofrer a mutação formando uma nova célula que o corpo não reconhece, desenvolvendo assim uma massa celular conhecida como tumor (câncer) (FREITAS, 2011).

A incidência do câncer tem aumentado progressivamente nos últimos anos, representando um dos principais problemas de saúde pública mundial. Seis milhões de pessoas morrem por ano diagnosticadas com câncer, e isso representa 12% das causas de morte no mundo (GERRA, 2005). O tratamento ainda é um desafio, devido a inúmeros efeitos colaterais que, muitas vezes, diminuem a qualidade de vida dos pacientes (FENG, 2003). Assim, para contornar esses problemas, o direcionamento do fármaco para as células tumorais, sem atingir células saudáveis, consiste em uma estratégia útil para reduzir ou até eliminar os efeitos indesejáveis da quimioterapia, o que pode ser alcançado com a utilização da nanotecnologia.

Particularmente, o câncer de mama continua sendo uma das doenças mais devastadoras do mundo com mais de 7,6 milhões de mortes e 1.301.867 de novos casos a cada ano (JEMAL, 2007). Tumores de mama são classificados em quatro estágios diferentes com base em seu tamanho, localização e evidência de metástase. Apesar dos avanços na cirurgia, radioterapia e quimioterapia, o tratamento cirúrgico só é eficaz se o câncer for diagnosticado precocemente.

Radioterapia e quimioterapia são poderosas, mas causam muitos efeitos colaterais de curto e longo prazo, incluindo complicações cardiovasculares (MAUREA, 2010). A maioria dos agentes terapêuticos antitumorais , tais como paclitaxel , doxorubicina, capecitabina , ciclofosfamida e vinflunina , destroem as células cancerosas , inibindo a síntese de DNA (VUJASVOVIC, 2010 SAIF, 2008).

Em geral, esses agentes terapêuticos são citotóxicos, imunossupressores, ou ambos. Após a administração, ao entrar no sistema circulatório, eles se diferem e penetram em quase todos os órgãos, matam células de tumor, mas, ao mesmo tempo, danificam as células normais e saudáveis. No entanto, esses efeitos adversos podem, potencialmente, ser minimizados se esses agentes anti-tumorais forem entregues nos tecidos e órgãos danificados sem prejuízo de tecidos e órgãos saudáveis, nessa direção em busca de resultados satisfatórios para uma nova terapia no combate ao câncer, esse trabalho traz uma breve revisão bibliográfica sobre nanotecnologia empregada no tratamento de câncer de mama por meio da liberação controlada (*drug delivery*) e das novas técnicas testadas no combate a essa doença, demonstrando como elas funcionam, o que podem trazer como melhorias significativas no tratamento e também na cura do câncer de mama.

## **2. Objetivos**

### **2.1 Objetivo Geral**

- Descrever a aplicação da nanotecnologia no desenvolvimento de fármacos de liberação controlada no tratamento do câncer de mama.

### **2.2 Objetivos Específicos**

- Abordar os aspectos, história e aplicações da nanotecnologia.
- Explicar como se aplica a nanotecnologia na elaboração de fármacos de liberação controlada.
  - Abordar aspectos do câncer de mama e tratamento.
  - Definir as nanopartículas relacionadas no tratamento do câncer de mama e sua utilização.
- Identificar as vantagens e riscos no uso de fármacos de liberação controlada.

### **3. JUSTIFICATIVA**

O câncer de mama é o tipo mais comum de tumor maligno em mulheres e apresenta cerca de 30% de todos os cânceres no mundo. Nas últimas décadas, a mortalidade de pacientes com câncer de mama têm sido significativamente reduzida devido ao surgimento de novos tratamentos, além da radioterapia, quimioterapia e cirurgia. Atualmente, a quimioterapia é um dos tratamentos mais eficazes para o câncer de mama, entretanto, seus efeitos colaterais representam um desafio a longo prazo para a saúde do paciente. Por isso há o grande interesse em novas terapias que visam especificamente as células do carcinoma, sem danificar as células normais e saudáveis. A nanotecnologia tem tornado isso possível, especialmente no carregamento e liberação de fármacos para melhorar a sua eficácia terapêutica.

#### 4. METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de revisão de literatura com abordagem descritiva e sistematizada, sobre o uso da nanotecnologia, liberação controlada de fármacos e câncer de mama. Utilizou-se a base de dados PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>), SciELO (<http://www.scielo.org>), Cochrane BVS (<http://www.cochrane.bireme.br>) e Web of Knowledge ([http:// webofknowledge.com/](http://webofknowledge.com/)) com os descritores de assunto: *nanotechnology; nanoparticles; drug delivery; breast cancer*.

Também foram utilizados dados referentes ao projeto de iniciação científica, desenvolvido pelo próprio autor sobre o tratamento de câncer de mama com o título “Análise do perfil de expressão das metiltransferases da família NSD em linhagens de câncer de mama”.

A partir do levantamento e da seleção dos artigos, fez-se a análise criteriosa desses, de forma a garantir o embasamento teórico necessário para a discussão do tema visando à disseminação de informações atualizadas e úteis sobre os adventos da nanotecnologia e do câncer de mama.

## 5. Resultados

A partir de levantamentos de dados, o trabalho foi dividido em quatro partes, sendo a primeira abordando o tema nanotecnologia, definindo sua história e aplicações. Na segunda parte foi abordado sobre o câncer de maneira geral e mais especificamente o câncer de mama, demonstrando dados epidemiológicos, suas causas e tratamentos atuais disponíveis. A terceira parte abordou a liberação controlada de fármacos como possibilidade para tratamento de patologias e suas vantagens, tudo isso devido ao advento da nanotecnologia. Na quarta parte foram demonstradas as nanopartículas que são utilizadas para este tipo novo de tratamento, como os lipossomas, nanopartículas lipídicas, poliméricas, ciclodextrinas e outras.

### 5.1 Nanotecnologia

A palavra *nano* tem origem grega e significa *anão, muito pequeno*, sendo assim, um indicador de medida. A nanotecnologia engloba todo tipo de materiais dentro da escala nanométrica, ou seja, materiais que meçam entre 0,1 e 100 nanômetros.

A pesquisa e o desenvolvimento em nanotecnologia, visam manipular estruturas em nanoescala e integrá-las para formar componentes e sistemas maiores, as possibilidades são quase infinitas. A ciência e tecnologia em nanoescala têm atraído considerável atenção nos últimos anos, pela expectativa do impacto que os materiais nanoestruturados podem causar na melhoria da qualidade de vida e na preservação do meio ambiente (ROCO, 2001).

Os investimentos em nanociência e nanotecnologia estão presentes em todas as áreas do conhecimento e representam um investimento da ordem de bilhões de dólares, por parte dos órgãos e agências de fomento em pesquisa e desenvolvimento em todo o mundo.

Assim, podemos definir a Nanotecnologia como um termo genérico para um conjunto de tecnologias, técnicas e processos para a preparação, caracterização, manipulação e controle de átomos ou moléculas para construir novos materiais em



escala de nanômetros, com novas propriedades inerentes as suas dimensões (ALENCAR, 2008).

Em 1959, surgiu a discussão acerca da nanotecnologia no meio científico quando o físico norte-americano Richard Feynman proferiu uma conferência na reunião da Sociedade Americana de Física, a qual deu o título de “Há muito espaço lá embaixo”. Nesta ocasião, Feynman discutiu a possibilidade da manipulação de átomos e de construção de objetos nanometricamente pequenos, com características próprias e individuais. (VELOSO, 2007).

Como ainda não havia meios para que se conseguisse ver e manipular átomos, foi preciso que desenvolvessem aparelhos que possibilitassem esse trabalho. Nesse sentido, a criação dos microscópios de tunelamento por Binning e Rohrer nos anos 80 foi um grande marco no desenvolvimento da nanotecnologia, já que possibilitou não só enxergar como manipular na escala nanométrica.

O termo *nanotecnologia* foi também descrito pelo engenheiro japonês Norio Taniguchi, para designar uma nova tecnologia que ia além do controle de materiais e da engenharia em nanoescala. Entretanto, o significado do termo atualmente se aproxima mais da formulação de Eric Drexler, que corresponde à metodologia de processamento envolvendo a manipulação átomo a átomo (MARTINS, 2009).

## **5.20 Câncer de Mama**

Câncer é o nome conferido ao conjunto de doenças caracterizadas pela interrupção dos mecanismos que regulam o crescimento e a divisão celular além da habilidade das células cancerosas de invadirem outros tecidos. O câncer é um problema de saúde pública mundial, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS). Estima-se que em 2030 haja 27 milhões de casos incidentes de câncer, 17 milhões de mortes por câncer e 75 milhões de pessoas vivas portadoras de algum tipo de neoplasia maligna. No Brasil, as estimativas para o ano de 2012 e 2013 são de ocorrência de 518 mil novos casos de tumores malignos para cada ano (BRASIL, 2011).

A palavra câncer vem do latim “cancer”, que significa caranguejo. Esse nome se deve a semelhança entre as pernas do crustáceo e os vasos do tumor que se infiltram nos tecidos sadios do corpo. Sabe-se que câncer é uma doença antiga. Já

na Grécia e no Egito antigos, há referências a essa enfermidade e ao tratamento que se limitava à retirada cirúrgica dos tumores. O câncer também não é uma doença única. Se durante muito tempo a cirurgia foi a única solução terapêutica conhecida para controlar a doença, no início do século XX surgiu a radioterapia e, depois da Segunda Guerra Mundial, os medicamentos quimioterápicos para o tratamento do câncer (VARELLA, 2010).

As causas de câncer são variadas, podendo ser externas ou internas ao organismo, estando ambas inter-relacionadas. As causas externas relacionam-se ao meio ambiente e aos hábitos ou costumes próprios de um ambiente social e cultural. As causas internas são, na maioria das vezes, geneticamente pré-determinadas, e estão ligadas à capacidade do organismo de se defender das agressões externas. Esses fatores causais podem interagir de várias formas, aumentando a probabilidade de transformações malignas nas células normais. De todos os casos, 80% a 90% dos cânceres estão associados a fatores ambientais. Alguns deles são bem conhecidos: o cigarro pode causar câncer de pulmão, a exposição excessiva ao sol pode causar câncer de pele, e alguns vírus podem causar leucemia (INCA, 2010).

Em todo mundo, o câncer de mama é o tipo de neoplasia maligna que mais acomete as mulheres. O principal fator de risco para o câncer de mama é o envelhecimento, porém há outros fatores de risco bem estabelecidos, como os relacionados à vida reprodutiva (menarca, primeira gestação tardia, uso de anticoncepcionais) e ao histórico familiar de câncer de mama, onde são observados alterações em genes relacionados à regulação, ao metabolismo hormonal e ao reparo de DNA (STUCKEY, 2011). Apesar de apresentar um bom prognóstico quando diagnosticado em fase inicial, o câncer de mama é o tipo de neoplasia que mais leva a óbito na população feminina brasileira. Essa elevada taxa de mortalidade é devido ao diagnóstico tardio da doença (LEE, 2012).

O tratamento do câncer de mama baseia-se principalmente na cirurgia, na quimioterapia, na radioterapia e na terapia hormonal. O procedimento cirúrgico é a principal modalidade para tratamento e controle do câncer, porém, em inúmeros casos diagnosticados na fase inicial, muitas vezes ocorre falha, por não ser possível fazer a retirada total ou parcial do tumor, além dos riscos de sequelas tanto físicas quanto emocionais pós-operatórias.

A realização da radioterapia após a cirurgia diminui a recorrência no local do tumor, pois elimina as células tumorais remanescentes. Ela pode ser utilizada antes da cirurgia com o objetivo de diminuir o volume tumoral, facilitando assim sua retirada. A exposição à radiação ionizante danifica o material genético da célula diretamente ou indiretamente, formando radicais livres e induzindo a morte celular. Por isso, células normais adjacentes ao tecido tumoral também são danificadas levando a diversos efeitos colaterais.

A quimioterapia é um dos tratamentos sistêmicos mais utilizados no tratamento do câncer e tem sido crescente sua combinação com duas ou mais drogas. As drogas mais utilizadas no tratamento do câncer de mama metastático são: os taxanos (Placitaxel) e as antraciclina (Adriamicina e Doxorubicina). Porém, assim como a radioterapia, a inespecificidade causa danos às células tumorais e às células normais (FENG, 2003). Além da distribuição sistêmica dos quimioterápicos, são necessárias doses elevadas para atingir o seu efeito, limitando sua terapia, uma vez que são drogas muito tóxicas.

A terapia hormonal envolve o uso de inibidores enzimáticos, como os inibidores da aromatase, que bloqueiam a conversão de hormônios androgênicos em estrógeno, e de moduladores de receptores hormonais, como o tamoxifeno que é utilizado para modular o efeito do estrógeno (LI, 2009; PUHALLA, 2012). Porém, a terapia hormonal só é efetiva contra tumores que apresentam receptores hormonais e, assim como outras terapias, ela apresenta efeitos colaterais. O uso prolongado de tamoxifeno está relacionado ao risco aumentado de câncer de endométrio em mulheres acima de 50 anos (TANAKA, 2009).

As diversas desvantagens apresentadas pelo modelo de terapia convencional empregado no tratamento do câncer têm estimulado a busca a novas alternativas terapêuticas, como a nanotecnologia e suas promissoras aplicações biomédicas.

### **5.3 Nanotecnologia e a Liberação Controlada de Fármacos**

A nanotecnologia é uma ciência que, em termos gerais, trata do desenvolvimento, obtenção e caracterização de sistemas de tamanho nanométrico (KAWASAKI, 2005). Dessa forma, os nanossistemas desenvolvidos para o tratamento e diagnóstico do câncer visam, por exemplo, a superar as principais barreiras do organismo, reconhecer e se acumular em alguns tipos de tumores e,

principalmente, transportar fármacos citotóxicos diretamente para as células cancerosas (WONG, 2010). São sistemas promissores para melhorar a efetividade da terapia medicamentosa e aumentar a segurança dos fármacos nele encapsulados. Uma das grandes vantagens do uso de nanossistemas terapêuticos e de diagnóstico é o maior direcionamento e especificidade em relação ao local de interesse, por exemplo, o tumor. Eles podem ser direcionados tanto de forma passiva, quanto de forma ativa. A tabela II mostra estudos *in vivo* com nanopartículas e seu tipo de vetorização e indicação clínica.

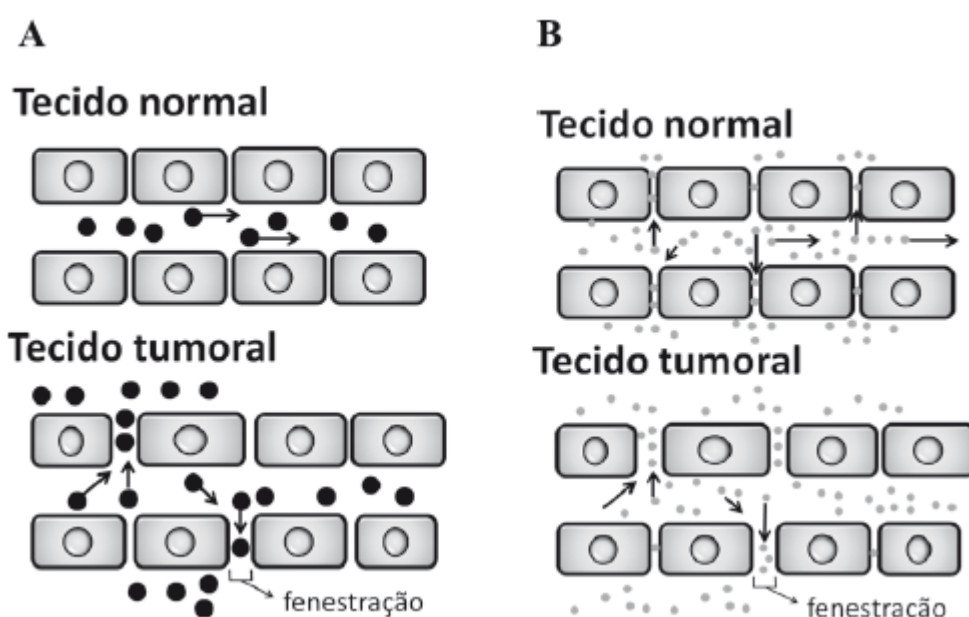
As nanopartículas acumulam-se, preferencialmente, nos tumores sólidos devido aos mecanismos de vetorização passiva e ativa. A vetorização passiva é o acúmulo de nanopartículas nos tumores sólidos devido à fisiologia anormal dos neovasos presentes nos tumores sólidos. Normalmente, o endotélio vascular é composto por fenestrações de tamanho entre 5 e 10 nm. Nos tumores sólidos, os neovasos têm fenestrações bem maiores (100 a 780 nm) (HOBBS, 1998). Dessa forma, as nanopartículas com tamanho médio de 200 nm, conseguem entrar nas fenestrações mais largas dos neovasos dos tumores sólidos, mas não conseguem entrar nas fenestrações estreitas dos endotélios dos tecidos normais. O resultado disso é o maior acúmulo das nanopartículas com fármaco no tumor com pouca ou nenhuma nanopartícula nos tecidos normais (Figura 1). Esse mecanismo é também conhecido como permeabilidade e retenção aumentada (*enhanced permeability and retention* - EPR). Em alguns casos, esse fenômeno pode aumentar a concentração do fármaco encapsulado nos tumores sólidos em 70 vezes 10.

A vetorização ativa caracteriza-se pelo uso de ligantes na superfície das nanopartículas que irão interagir especificamente com as células tumorais. Atualmente, existem vários medicamentos já aprovados e em uso na clínica que utilizam a vetorização ativa para tratamento de tumores sólidos. Anticorpos monoclonais ou seus fragmentos podem ser adsorvidos na superfície dos nanocarreadores e, dessa maneira, as partículas serão direcionadas para um tipo celular específico (DANHIER, 2010). Além de direcionar o sistema à massa tumoral, esses anticorpos interagem com receptores na superfície das células, interferindo na transdução de sinais, regulando a expressão de proto-oncogenes e alterando os mecanismos de proliferação celular. Resumidamente, as nanopartículas irão encapsular fármacos citotóxicos e, além disso, podem ter, na sua superfície,

ligantes, imunogênicos ou não, que irão interagir com células específicas dos tumores sólidos (LIECHTY, 2011). Com isso, a combinação da vetorização passiva com a ativa potencializará a ação desses nanocarreadores, direcionando as partículas com fármaco citotóxico ao sítio de ação. Essa é a nova tendência das pesquisas que envolvem o tratamento de tumores sólidos e nanopartículas. Inúmeros nanocarreadores que combinam a vetorização passiva e ativa já estão em estudos pré-clínicos e, provavelmente, serão utilizados na clínica nos próximos anos.

Tabela I – Estudos *in vivo* com nanopartículas para neoplasias e seu tipo de vetorização. Fonte: Adaptado de Oliveira, 2010.

Fármaco	Tipo de vetorização	Indicação/célula alvo
Docetaxel	Passiva	Carcinoma Hepatocelular
Doxorrubicina	Ativa	Tumores Sólidos
Epirrubicina	Passiva	Câncer de Pulmão
Gene p53	Passiva	Câncer de Pulmão
Metotrexato	Passiva	Câncer de Mama
Placitaxel	Ativa	Sarcoma
Rituximab	Ativa	Linfoma
Análogo da Capecitabina	Passiva	Câncer de Mama
Idarrubicina	Passiva	Leucemia
Doxorrubicina	Passiva	Câncer de Mama



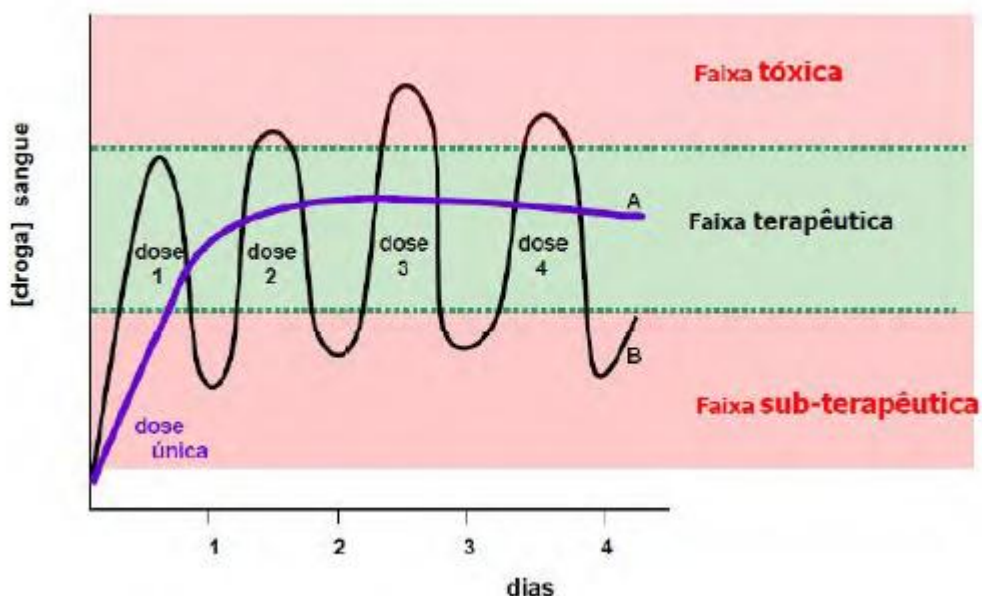
**Figura I** – representação esquemática do efeito de permeabilidade aumentada em tecido normal e tecido tumoral. A – As esferas pretas representam as nanopartículas contendo fármaco citotóxico que no tecido normal não conseguem atravessar o endotélio. No tecido tumoral devido as fenestrações largas, atravessam o endotélio e ficam retidas no tecido. B – as esferas cinzas

representam o fármaco citotóxico, que consegue atravessar tanto o endotélio normal quanto o tumoral. Fonte: Oliveira, 2010

- **Sistema de Liberação Controlada**

Um dos setores da nanotecnologia com maior potencial de aplicação são os sistemas de carregamento e liberação de drogas para melhorar a sua eficácia terapêutica. Quando um fármaco é administrado, apenas uma fração da dose atinge o tecido alvo, sendo a maior parte desperdiçada devido sua distribuição por outros tecidos, além da metabolização e excreção antes de atingir o local de ação.

A liberação controlada de fármacos tem como objetivo principal o maior aproveitamento do princípio ativo, diminuindo o aparecimento de doses tóxicas e subterapêuticas (Figura 2), utilização de menor quantidade do princípio ativo, resultando em menor custo, maior intervalo na administração, direcionamento do princípio ativo para o seu alvo específico (UCHEGBU, 2006). Porém, é necessário observar as desvantagens como possível toxicidade dos produtos da sua biodegradação, custo do tratamento mais elevado, entre outros.



**Figura 2** – Níveis plasmáticos atingidos por fármacos convencionais (B) e fármacos de liberação controlada (A). Fonte: BOTASSIO; SILVA, 2010.

A liberação controlada implica uma associação química ou física dos fármacos com matérias biocompatíveis em sistemas que, quando administrados, tenham capacidade de conduzir o fármaco até o sítio específico de atuação, com a taxa de liberação controlada. Matérias de natureza lipídica, inorgânica e polimérica têm sido utilizadas como suportes para essa liberação controlada.

Estes sistemas de liberação podem ser classificados de acordo com vários critérios, como classe de material utilizado (polimérico ou não polimérico) tipo de agente terapêutico incorporado (moléculas de baixo peso molecular, proteínas, material genético), estado físico (líquidos, semissólidos ou sólidos), via de administração, forma como o fármaco se encontra imobilizado no sistema e a natureza do mecanismo que controla a liberação deste (KIM 2009, LEE 2007, GUPTA 2006).

O desenvolvimento de um sistema de liberação controlada eficaz é um empreendimento complexo, pois envolve o conhecimento e integração de uma série de aspectos de natureza diversa, tais como as propriedades físico-químicas, farmacocinéticas e farmacodinâmicas do fármaco; a via de administração e as consequentes barreiras fisiológicas e bioquímicas impostas à absorção do fármaco; as propriedades do material/materiais base do sistema, propriedades físico-químicas, biocompatibilidade, comportamento *in vivo*, interações com o fármaco entre outras tecnologias. A tabela I mostra formulações em ensaios clínicos para o tratamento do câncer de mama.

Tabela I – Formulações em ensaio clínico para o tratamento do câncer de mama

<b>Nanocarreador</b>	<b>Fármaco</b>	<b>Fase do Estudo</b>
Lipossoma	Doxorrubicina	No mercado
Lipossoma	Docetaxel	Fase III
Lipossoma	Placitaxel	Fase II
Lipossoma	Vinorelbina	Fase II
Nanopartícula	Placitaxel	No mercado

Fonte: Dhankar, 2010.

Nanomateriais variados têm sido utilizados em aplicações biomédicas tais como lipossomas (PRADAN, 2010), nanotubos de carbono (MADANI, 2011), dendrímeros (GUINASEKERA, 2009) nanopartículas magnéticas (CONDE, 2012) poliméricas (ESTEVANATO, 2011).

O alto custo do desenvolvimento de novas moléculas ativas torna os sistemas nanoestruturados de liberação de fármacos uma das áreas da indústria farmacêutica mais promissora. Isso porque uma nova formulação em nanopartículas pode resgatar drogas promissoras, que foram descartadas após vultuosos investimentos por causa da descoberta de potenciais efeitos colaterais ou baixa biodisponibilidade, além de gerar novas patentes.

#### **5.4 Nanopartículas na Liberação Controlada de Fármacos**

A nanotecnologia farmacêutica é a área das ciências farmacêuticas envolvida no desenvolvimento, caracterização e aplicação de sistemas terapêuticos em escala nanométrica ou micrométrica. O estudo desses sistemas tem sido realizado com o objetivo de direcionar e controlar a liberação de fármacos (SAKATA *et al.*,2007). Alves, Martins e Santana (2008) afirmam que as nanopartículas possuem as características necessárias para que esses sistemas de liberação de fármacos controlados sejam efetivos. Permitem que sejam entregues em local apropriado, tem suas concentrações mantidas em níveis adequados por longos períodos de tempo, além de prevenir sua degradação.

As nanopartículas permitem ainda maior eficiência de encapsulação e liberação controlada se comparadas aos sistemas de encapsulação convencionais, além de possuírem tamanho pequeno suficiente para serem injetadas diretamente no sistema circulatório e oferecerem a possibilidade de administração por outras vias como a pulmonar, nasal, transcutânea e oral. Alves, Martins e Santana (2008) acrescentam os tipos de nanoestruturas utilizadas pela indústria farmacêutica para a encapsulação de ativos: lipossomas, nanopartículas poliméricas, ciclodextrinas e nanopartículas lipídicas, dendrímeros ou nanotubos de carbono.

- **Lipossomas**

Os lipossomas são vesículas esféricas artificiais de tamanho variável (20 nm a vários micrômetros de diâmetro) que podem ser produzidas com fosfolipídios naturais e colesterol. Foram descobertos em 1961 por Alec Bagham durante um estudo de fosfolipídios e coagulação sanguínea que mostrou que, quando se



combinam com a água, formam imediatamente uma esfera de bicamada (BANGHAM, 1961). Isso ocorre porque enquanto uma ponta de cada molécula é solúvel em água, a outra é hidrofóbica. Desde então, eles têm sido ferramentas bastante versáteis, amplamente utilizados como modelos de membranas celulares na biologia e bioquímica. A sua utilização como sistema carreador de fármacos foi proposta pela primeira vez em 1971 por Gregoriadis, e a partir de então, eles têm sido extensivamente utilizados. Os fármacos hidrossolúveis ficam encapsulados no interior da cavidade lipossomal enquanto que os fármacos lipossolúveis são incorporados na bicamada lipídica (Figura 3). Essa bicamada, por sua vez, pode se fundir com outras bicamadas lipídicas, como de células, liberando o conteúdo dos lipossomas.

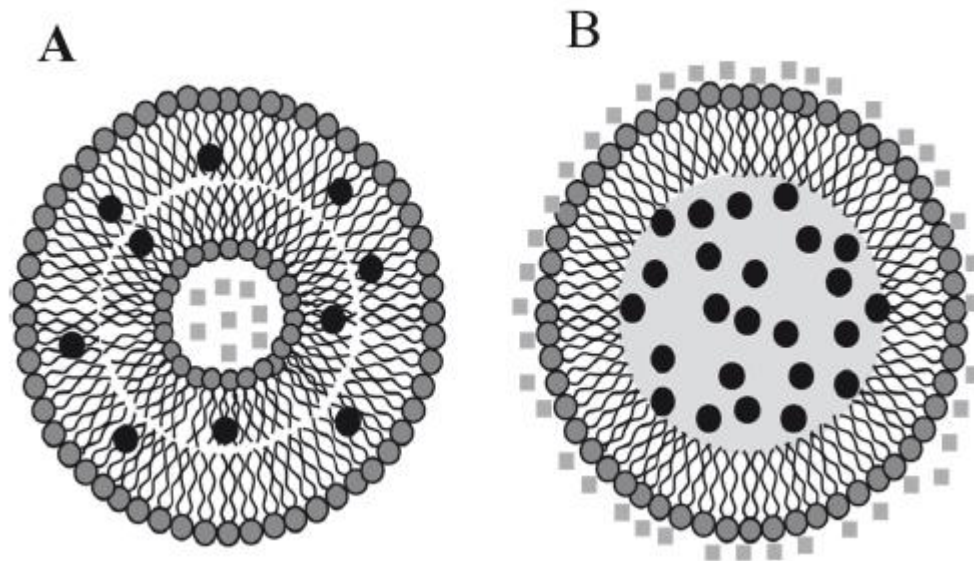
As principais vias de administração dos lipossomas são: intravenosa, intraperitoneal e subcutânea. A principal desvantagem destas é a captura dos lipossomas pelo fígado e baço. A via oral é uma via de administração preferencial, mas a administração de lipossomas oralmente é dificultada pelas condições agressivas do trato gastrointestinal (baixo pH estomacal, presença de enzimas degradativas e ação detergente dos sais biliares no intestino) (MATOS E MOUTINHO, 2008).

O principal problema da administração sistêmica de lipossomas é o fato de que, quando entram na corrente sanguínea, são rapidamente capturados pelos macrófagos que fazem parte do sistema retículo-endotelial.

Os lipossomas foram os primeiros nanossistemas utilizados na clínica e, ainda hoje, são os únicos aprovados para administração endovenosa. O primeiro medicamento lipossomal a ser introduzido no mercado foi a doxorubicina (Doxil/Caelix) em 1995 para o tratamento do sarcoma de Kaposi associado à AIDS. Outras formulações lipossomais para tratamento do câncer estão também no mercado, como o Myocet e o DaunoXome, que reduziram significativamente a toxidez cardíaca da droga. Outras formulações lipossomais de taxol, vincristina e topotecan estão em testes clínicos. Formulações lipossomais da anfotericina B, que reduziram sensivelmente sua toxidez renal, estão no mercado desde 1998 para o tratamento de micoses sistêmicas e da leishmaniose visceral.

- **Nanopartículas Lipídicas**

As nanopartículas lipídicas sólidas (NLS) são sistemas de liberação de fármacos compostos, cuja matriz é formada por lipídios sólidos. Dentre as várias vantagens que as nanopartículas lipídicas sólidas oferecem existe a possibilidade de uma liberação controlada e alvo específica de fármacos nelas encapsuladas (Figura 3), o aumento da estabilidade destes fármacos, a atoxicidade de seus componentes, a não utilização de solventes orgânicos em sua produção, além da facilidade de produção em larga escala e de esterilização (LIPPACHER, 2001; MAIA, 2000; WISSING, 2004). Os lipídios mais utilizados na obtenção das nanopartículas lipídicas sólidas são triglicerídeos, glicerídeos parciais, ácidos graxos, esteróis e ceras. Também são utilizados diversos emulsificantes e polímeros como os sais biliares, lecitinas e copolímeros do polioxietileno para evitar agregação das partículas e estabilizá-la.



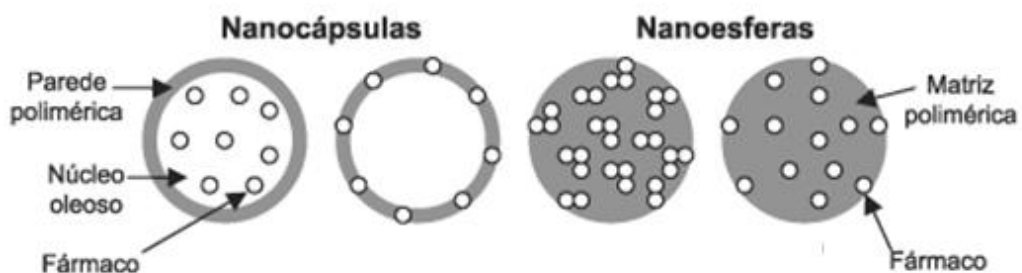
**Figura 3** – Representação de um lipossoma (A) e uma nanopartícula lipídica (B). No lipossoma o fármaco encapsulado, quadrados cinza, hidrofílico, e as esferas pretas fármaco lipofílico. Na nanopartícula lipídica, o fármaco hidrofílico adsorvido em sua superfície e encapsulado a porção lipofílica. Fonte: Oliveira, 2010.

- **Nanopartículas Poliméricas**

Ao contrário dos lipossomas, as nanopartículas poliméricas não têm um núcleo aquoso, mas sim uma membrana ou matriz sólida constituída de polímero. O fármaco é agregado, encapsulado ou adsorvido às partículas (Figura 4) e, dependendo do método de preparação, pode-se obter nanoesferas ou nanocápsulas. O fármaco é liberado gradualmente da partícula por erosão ou difusão.

Sistemas de liberação nanoestruturados poliméricos agem como compartimentos transportadores de substâncias ativas e, apresentam vantagens quando comparados aos sistemas microemulsivos e lipossomais que justificam sua aplicação, dentre elas, a boa estabilidade física, química e biológica, fácil preparo, boa reprodutividade, além de serem aplicáveis a uma ampla variedade de substâncias visando melhorar suas propriedades químicas (COCENZ, 2010).

Os polímeros mais utilizados clinicamente, principalmente em próteses ortopédicas e fios de sutura biodegradáveis, são os sintéticos como o PLA (polilactato), o PLGA [poli (ácido láctico-co-glicólico)] e a Poli (ε-caprolactona). Os biopolímeros como a quitosana e albumina têm a vantagem de terem custo bem mais baixo que os sintéticos, podendo ser mais econômicos (ROSSI-BERGMANN, 2008). Nos últimos anos, as partículas poliméricas têm atraído atenção considerável não só como sistemas de liberação de fármacos, mas também como carreadores de



DNA na terapia gênica.

**Figura 4** - Representação esquemática de nanocápsulas e nanoesferas poliméricas. Fonte: Schaffazick et.al., 2003.

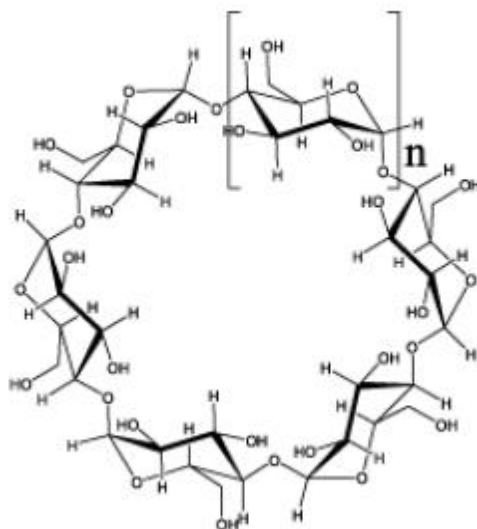
- **Ciclodextrinas**

Ciclodextrinas são uma família de oligossacarídeos cíclicos tridimensionais em forma de copo de cerca de 1 nm de altura, com alto número de hidroxilas, o que lhes confere uma boa solubilidade em água (Figura 5). Como seu interior é hidrofóbico, servem bem para solubilizar drogas lipossolúveis (DAVIS, 2004).

A primeira patente usando a ciclodextrina para formulação de drogas foi em 1953. São os sistemas de carregamento de drogas a mais tempo comercializados, mas seu uso parenteral encontra restrições devido à sua toxidez.

O emprego de ciclodextrinas foi descrito principalmente para as indústrias farmacêuticas e algumas aplicações foram reportadas nas indústrias têxteis, químicas, de alimentos e de cosméticos (ANDREAUS *et al*, 2010). Sua utilização em formulações farmacêuticas pode aumentar a solubilidade, a estabilidade e reduzir a toxicidade de fármacos ou aumentar a absorção de substâncias bioativas como, por exemplo, da insulina, onde a ciclodextrina diminui a capacidade da mesma de formar dímeros e hexâmeros em meio aquoso (ANDREAUS *et al*, 2010).

A incorporação das ciclodextrinas em sistemas farmacêuticos constitui uma realidade consolidada. Segundo estatística recente, associações já foram estudadas com 515 princípios ativos, melhorando sua biodisponibilidade, estabilidade e segurança. Diversas preparações de complexos de inclusão com ciclodextrinas foram patenteadas como, por exemplo, para o tratamento de doenças cardiovasculares com diocleina, floranol e análogos, para aumentar a eficiência de antibióticos como cloro-hexidina, ou para reduzir a dosagem de semicarbazonas e tiosemicarbazonas no tratamento contra dores (ANDREAUS *et al*, 2010).

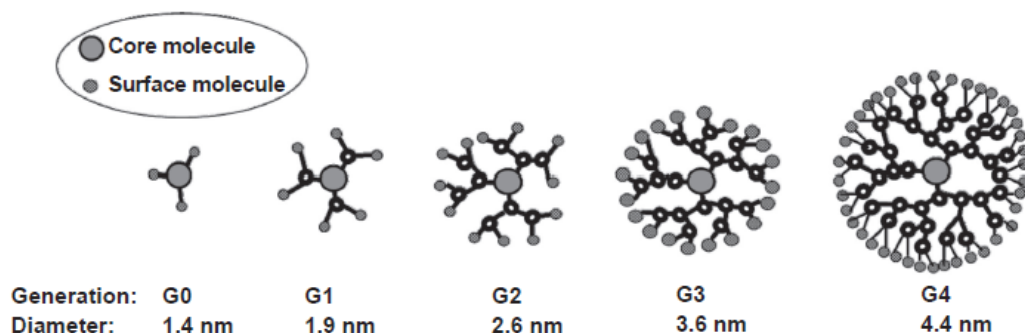


**Figura 5** - Estrutura geral das ciclodextrinas (onde; n – número de monômeros). Fonte: BRITTO; NASCIMENTO; SANTOS, 2004.

- **Dendrímeros**

Os dendrímeros são polímeros globulares altamente ramificados, com cerca de 1-10 nm produzidos pela primeira vez no início da década de 1980 por Donald Tomalia. Seu diferencial em relação aos outros polímeros sintéticos é que têm alto grau de uniformidade molecular, e uma alta previsão de peso molecular e tamanho (DEMANUELE, 2005). Sua vantagem em relação às outras partículas poliméricas é a previsibilidade de seu tamanho e número de grupos funcionais, o que confere maior segurança quanto à quantidade de fármaco ou DNA complexado. Quanto à toxidez, os dendrímeros catiônicos são mais tóxicos e os aniônicos mais biocompatíveis (Figura 6).

Apesar de serem conhecidos há mais de 20 anos, e terem sido considerados como meras curiosidades de alto custo sem qualquer utilidade terapêutica, foi principalmente a partir dos últimos 5 anos que sua aplicação terapêutica passou a ser mais explorada. É, atualmente, considerado um sistema de última geração com grande potencial de aplicação na medicina, tanto em diagnóstico de imagens como na formulação de fármacos.



**Figura 6** - Representação de dendrímeros do núcleo para geração  $G = 4$ , mostrando o aumento linear de diâmetro. Fonte, Bharali, 2009.

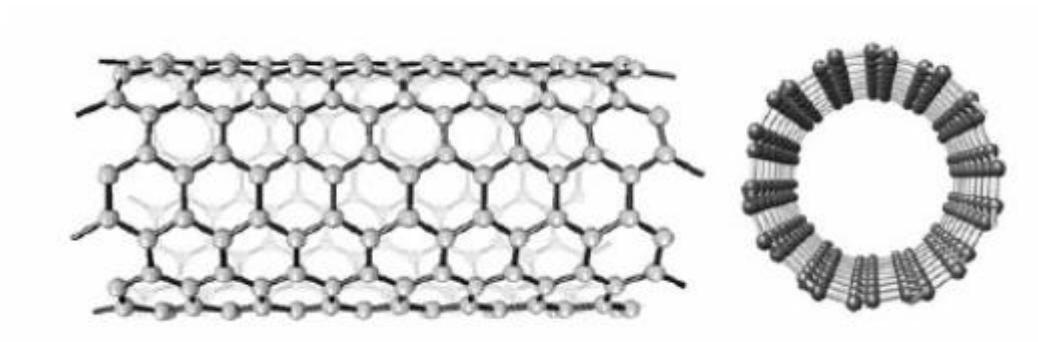
- **Nanotubos de carbono**

Os nanotubos de carbono são cilindros de carbono, compostos de anéis benzênicos (Figura 7). Estes nanotubos de carbono são materiais de excelência na nanotecnologia. Estes materiais, para além de constituírem biossensores para detecção de DNA e proteínas, são eficientes veículos de entrega de fármacos como vacinas e proteínas (SHIN, 2010).

Os nanotubos de carbono são insolúveis em todos os solventes, o que gera alguma preocupação ao nível da toxicidade e do risco para a saúde. Contudo, a sua superfície pode ser modificada quimicamente, para torná-los solúveis em água e, conseqüentemente, no sangue, com o intuito de serem ligados a moléculas ativas como peptídeos, proteínas, ácidos nucléicos e outros agentes terapêuticos (RAWAT, 2006).

Num estudo *in vitro*, fármacos antitumorais como o metotrexato foram ligados, covalentemente, a nanotubos de carbono. Neste estudo, observou-se que os fármacos são mais eficientemente internalizados nas células quando estão ligados aos nanotubos de carbono do que quando estão livres (CHO, 2008).

A funcionalização da superfície dos nanotubos pode ser múltipla, isto é, podem ser introduzidas várias moléculas ao mesmo tempo tanto na superfície lateral, como nas extremidades. Esta estratégia confere aos nanotubos de carbono uma vantagem fundamental no tratamento do câncer.



**Figura 7** – nanotubos de carbono, visão lateral e frontal. Fonte: Rodrigues, 2011.

- **Nanopartículas de ouro**

As nanopartículas de ouro tornam-se muito úteis como agentes terapêuticos devido às suas propriedades ópticas únicas e facilmente manipuláveis. A utilização do ouro em sistemas nanoestruturados é indicada, pois o ouro passa por alterações em suas propriedades fundamentais ao ser nanoparticulado e, isso o torna promissor para o uso em sistemas liberadores de drogas. Entretanto, uma das importantes características dessas nanopartículas é a elevada superfície em relação ao volume, o que lhes confere propriedades únicas, especialmente reatividade. (FERREIRA; RANGEL, 2009).

A aplicação mais frequente das nanopartículas de ouro, a nível da terapia do câncer, é a hipertermia. Para tratar um tumor, as nanopartículas são administradas sistemicamente, atingindo o local do tumor de forma passiva ou ativa. Em seguida, estas partículas são sujeitas a uma fonte de energia, como laser infravermelho próximo, ondas de rádio ou outro campo magnético (KENNEDY, 2011). As nanopartículas de ouro absorvem esta energia e convertem-na em calor, o que causa uma ablação das células tumorais, destruindo as membranas celulares.

## **6. Conclusões**

O grande desafio para o tratamento do câncer é direcionar o fármaco para o tumor sem que este cause danos às células normais do organismo. Com o advento da nanotecnologia isto está se tornando possível, através de nanocarreadores e nanopartículas contendo fármacos antineoplásicos, favorecendo dessa forma a liberação controlada e monitorada dos tratamentos terapêuticos.

O conhecimento das características básicas desses sistemas é importante para os profissionais preceptores, assim como o conhecimento dos medicamentos já disponíveis no mercado. Para o tratamento do câncer de mama, alguns fármacos já são utilizados, entretanto ainda são muito caros, dificultando assim o tratamento. Porém com o desenvolvimento de novas moléculas e a vetorização em novas nanopartículas, o acesso ao usuário será mais fácil, melhorando assim sua qualidade de vida.



## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ABDULKAREEM, I. H. ;ZURMI, I. B. Review of hormonal treatment of breast câncer. Niger J Clin Pract, v. 15; n.1, p. 9-14, 2012.
2. ALENCAR, MSM. BOCHNER, R. DIAS, MFF. Nanotecnologia em Ciências da Saúde no Brasil: um olhar informétrico com base nos grupos de pesquisa. Liinc em revista. v. 9, n. 1, 2013.
3. ALVES, G. P.; MARTINS, F.; SANTANA, M. H. A. Nanotecnologia aplicada ao desenvolvimento de produtos farmacêuticos. Fármacos & Medicamentos. São Paulo, ano 9, p. 44-50, 2008.
4. ANDREAUS, Jürgen et al . Aplicação de ciclodextrinas em processos têxteis. Quím. Nova, São Paulo , v. 33, n. 4, 2010
5. AZEVEDO, M.M.M. Nanoesferas e a liberação controlada de fármacos. In. Workshop Tópicos Especiais em Química Inorgânica IV - Introdução à Nanotecnologia: Um Enfoque Químico, 2002, São Paulo.
6. BOTASSIO, SILVA. Níveis plasmáticos. 2010. Disponível em: <[http://www.pet.dfi.uem.br/pdf/Nanotecnologia\\_e\\_suas\\_aplica%C3%A7%C3%B5es.pdf](http://www.pet.dfi.uem.br/pdf/Nanotecnologia_e_suas_aplica%C3%A7%C3%B5es.pdf)>. Acesso em agosto 2013.
7. BRASIL. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2012: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 118p, 2011.
8. BRASIL. Instituto Nacional de Câncer. Programa Nacional de Controle do Câncer de Mama. Disponível em [www.inca.gov.br](http://www.inca.gov.br). Acesso em outubro de 2013.
9. CAMPOS; V. E. B. Estudo da potencialidade de ácidos aminados encapsulados em nanopartículas de poli-ε-caprolactona para uso na

- Eletroterapia do câncer. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2008.
10. CHO K et al., Therapeutic Nanoparticles for Drug Delivery in Cancer, Clin Cancer Res, V. 14, p. 1310, 2008.
  11. CHOI SH, JIN SE, LEE MK, LIM SJ, PARK JS, KIM BG, et al. Novel cationic solid lipid nanoparticles enhanced p53 gene transfer to lung cancer cells. Eur J Pharm Biopharm, v, 68, p 545-54, 2008.
  12. CONDE, J.; DORIA, G.; BAPTISTA, P. Noble metal nanoparticles applications in câncer. J Drug Deliv, v 2012, p. 1-12, 2012.
  13. DANHIER F, feron O, Préat V. To exploit the tumor microenvironment: passive and active tumor targeting of nanocarriers for anti-cancer drug delivery. J Contr Release, n. 4, v.33, p 135-46, 2010.
  14. ESTEVANATO, L.L.C. *et al.* preliminary biocompatibility investigation of magnetic albumin nanosphere designed as a potential versatile drug delivery system. Int J Nanomedicine, v. 6, p. 1709-1717, 2011.
  15. FENG SS, CHIEN S. Chemotherapeutic engineering: application and further development of chemical engineering principles for chemotherapy of cancer and other diseases. Chem Eng Sci, v 58, p 4087-914, 2003. v 6(1), p 41-8, 2008.
  16. FEYNMAN, R. *There's plenty of room at the bottom. In: Annual Meeting of the American Physical Society, 20 dez 1959. California Institute of Technology (Caltech). Eng Sci. California: Caltech, fev 1960.*

17. FREITAS, F.J. ; LIMA, A.A. ; APARECIDA, S.A.P. ; ARÇARI, D. P.. Nanotecnologia empregada no tratamento do câncer.. *Gestão em Foco - Grupo UNISEPE*. v. 4, p. 06, 2011.
18. GALEMBECK, F.; RIPPEL, M. M.; *Parcerias Estratégicas*, n 18, p 43, 2004.
19. GERRA MR, GALLO CVM, AZEVEDO G, MENDONÇA S. Risco de câncer no Brasil: tendências e estudos epidemiológicos mais recentes. *Revista brasileira de cancerologia*, v 51(3), p 227-34, 2005.
20. HOBBS SK, MONSKY WL, YUAN F, ROBERTS WG, GRIFFITH L, TORCHILIN VP, et al. Regulation of transport pathways in tumor vessels: role of tumor type and microenvironment. *Proc Natl Acad Sci U S A*; v 95(8), p 4607-12, 1998.
21. JEMAL A, R. SIEGEL, E. WARD, T. MURRAY, J. XU, M.J. THUN, *Cancer statistics*, *CA Cancer J. Clin*, v 57, p 43–66, 2007.
22. JULIANO RL. Drug delivery systems: a brief review. *Can J Physiol Pharmacol*, v 56, p 683-90, 1978.
23. KAWASAKI ES, PLAYER A. Nanotechnology, nanomedicine and the development of new, effective therapies for cancer. *Nanomedicine*, v 1(2), p 101-9, 2005.
24. KAYSER O, LEMKE A, HERNANDEZ-TREJO N. The impact of nanobiotechnology on the development of new drug delivery systems. *Curr Pharm Biotechnol*, v 6, p 3-5, 2005.
25. KENNEDY LC et al., A new era for cancer treatment gold-nanoparticle-mediated thermal therapies, *Small*, v. 7, n 2, p 169–183, 2011.

26. LEE JH, NAN A. Combination drug delivery approaches in metastatic breast cancer. *J Drug Deliv* v 2012, p, 17, 2012.
27. LEE, B. L.; LIEDKE, P. E. R.; BARRIOS, C.H; SIMON, S. D.; FINKELTEIN, D.M; GOSS, P.E. Breast cancer in Brazil: present status and future goals. *Lancet Oncol*; v.13, n. 3. P, e95-e102, 2012.
28. LIECHTY WB, PEPPAS NA. Expert opinion: responsive polymer nanoparticles in cancer therapy. *Eur J Pharm Biopharm* v, 80(2)p, 241-6, 2011.
29. MADANI, S.Y.; NADERI, N.; DISSANAYAKE, O.; TAN, A.; SEIFALIAN, A.M. A new era of câncer treatment: carbon nanotubes as drug delivery tools. *Int J Nanomedicine*, v.6, p. 2963-2979, 2011.
30. MARTINS, P. Nanotecnologia e meio ambiente para uma sociedade sustentável. *Estudios Sociales, Sonora*, v. 17, n. 34, p. 291-309, 2009.
31. MATOS, C. M.; MOUTINHO, C. G. Interação de fármacos com lipossomas: áreas de aplicação. *Revista da Faculdade de Ciências da Saúde, Porto*, n. 5, p.182-191, 2008.
32. MAUREA N, COPPOLA C, RAGONE G, FRASCI G, BONELLI A, ROMANO C, *et al.* Women survive breast cancer but fall victim to heart failure: The shadows and lights of targeted therapy. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* v 11(12), p 861-8, 2010.
33. OLIVEIRA, L.C.; TAVEIRA, E.J.F.; SOUZA, L.G.; MARRETO, R.N.; LIMA, E.M.; TAVEIRA, S.F. Aplicações das Nanopartículas Lipídicas no Tratamento de Tumores Sólidos: Revisão de Literatura. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 58, n. 4, p. 695-701, 2012.
34. ORIVE G, HERNANDEZ RM, RODRIGUEZ GASCON A, DOMINGUEZ-GIL A, PEDRAZ JL. Drug delivery in biotechnology: present and future. *Curr Opin Biotechnol*, n 14, p 659-64, 2003.

35. PIRES, T.C. (ED). *Parcerias Estratégias/Centro de Estudos Estratégicos.*, n.18, p 73-81, 2004.
36. PUHALLA, S.; BHATTACHARYA, S., DAVIDSON, N.E. Hormonal therapy in breast cancer: a model disease for the personalization of cancer care. *Mol Oncol*, v.6, n.2, p. 222-236, 2012.
37. RAWAT M et al., Nanocarriers: Promising Vehicle for Bioactive Drugs, *Biol. Pharm. Bull.*, v. 29, n 9, p 1790-1798, 2006.
38. ROCO, M. C.. *Nanotechnology Research Directions: Vision for Nanotechnology in the Next Decade*, In: WGN Workshop Report, U.S. National Science and Technology Council, 1999, Washington Springer, 1999.
39. ROSSI - BERGMANN, B.. A nanotecnologia: da saúde para além do determinismo tecnológico. *Ciências e Cultura*, v.60, n.2, 2008.
40. SAHOO SK, PARVEEN S, PANDA JJ. The present and future of nanotechnology in human health care. *Nanomedicine*, v, 3, p 20-31, 2007.
41. SAIF MW, TOMITA M, LEDBETTER L, DIASIO RB. Capecitabine-related cardiotoxicity: Recognition and management. *J Support Oncol*, v. 6, p 41-48, 2008.
42. SCHAFFAZICK, S. R. *et al.* Caracterização e estabilidade físico-química de sistemas poliméricos nanoparticulados para administração de fármacos. *Química Nova*, v.26, n. 5, p. 726-737, 2003.
43. STUCKEY, A breast cancer. *Epidemiology and risk factors. Clin Obstet gynecol*, v. 54, n. 1, p. 96-102, 2011.
44. TANAKA, T.; DECUZZI, P; *et al.* Nanotechnology for breast cancer therapy. *Biomed Microdevices*, v 11, p 49-63, 2009.

45. TOMA, H. E. Interfaces e organização da pesquisa no Brasil: da química à nanotecnologia. *Química Nova*, v, 28, Suplemento, 2005.
46. TOMAZZINI, F.; DURAN, M.; VAUGHN; N. Nanopartículas lipídicas sólidas em fármacos. Laboratório de Química Biológica. Universidade Estadual de Campinas. Novembro 2007.
47. TOMAZZINI, F.; DURAN, M.; VAUGHN; N. Nanopartículas lipídicas sólidas em fármacos. 2007.
48. UCHEGBU IF. Pharmaceutical nanotechnology: polymeric vesicles for drug and gene delivery. *Expert Opin Drug Deliv.* v 3(5), p 629-40, 2006.
49. VELOSO, W. P. Nanotecnologia geral e na computação. 2007. Disponível em: <<http://www.waldirdepinhoveloso.com/artigos/nanotecnologiageral.pdf>>. Acesso em 12 de outubro 2013.
50. VUJASKOVIC, Z; KIM, DW; JONES, E; LAN, L. *et al.* A phase I/II study of neoadjuvant liposomal doxorubicin, paclitaxel, and hyperthermia in locally advanced breast cancer. *International Journal of Hyperthermia.* v.26, p 514-521, 2010.
51. WONG HL, BENDAYON R, RAUTH AM, LI Y, WU XY. Chemotherapy with anticancer drugs encapsulated in solid lipid nanoparticles. *Adv Drug Deliv Rev.* v. 59. p 491-504, 2007
52. WONG HL, CHATTOPADHYAY N, WU XY, BENDAYAN R. Nanotechnology applications for improved delivery of antiretrovirals (ARVs) to the brain in HIV Infection, *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 62, p 503-517, 2010.