

NANOCARREGADORES PARA O TRANSPORTE DE FÁRMACOS NO TRATAMENTO DE CÂNCER

Géssica Maria Pinto Alencar¹, Izabella Noleto Figueiredo¹, Heliane Sousa Da Silva²

RESUMO

Introdução: O uso de nanocarregadores no sistema de transferência de drogas para agentes terapêuticos tendem acrescentar atributos farmacológicos dos compostos que são frequentemente utilizados no tratamento do câncer. **Objetivo:** evidenciar a importância e as vantagens na utilização de nanocarregadores para o tratamento do câncer. **Metodologia:** trata-se de um estudo de revisão bibliográfica, exploratória, de abordagem qualitativa, embasada em artigos científicos, publicados no período de 2012 a 2019, extraídos das seguintes bases de dados: Lilacs, Scielo, Bireme e Google acadêmico. **Discussão teórica:** nanocarregadores são substâncias de tamanho nanométrico que podem efetuar o transporte de fármacos no organismo humano de forma controlada e direcionada, e por esse motivo, têm-se mostrado promissores no tratamento de diversos tipos de câncer. Esses resultados são possíveis devido ao tamanho desses materiais nanoestruturados que não conseguem penetrar nos tecidos saudáveis, mas conseguem adentrar nas fenestrações tumorais, liberando assim, o fármaco dentro do tecido canceroso, permitindo a destruição do mesmo. **Conclusão:** conclui-se que como a liberação da droga antitumoral ocorre de forma direcionada e controlada, não será necessário a administração de grandes quantidades de fármaco, provocando uma diminuição dos efeitos colaterais advindos do tratamento, conferindo uma melhor qualidade de vida aos pacientes.

Palavras-chave: Sistemas de liberação de medicamentos. Lipossomas. Micelas. Dendrímeros. Tumor.

ABSTRACT

Introduction: The use of nanocarriers in the drug transfer system for therapeutic agents enhances the pharmacological attributes of the compounds that are commonly used in cancer treatment. **Objective:** To highlight the importance and advantages of using nanochargers to treat cancer. **Methodology:** This is a qualitative, bibliographical, exploratory review study, based on scientific articles, published from 2012 to 2019, extracted from the following databases: Lilacs, Scielo, Bireme and Google Scholar. **Theoretical discussion:** Nanocarriers are nanometer sized substances that can use drug transport in the human body in a controlled and targeted manner, and for this reason, these substances promise treatment for various cancers. These results are possible due to the size of these nanostructured materials that cannot be penetrated into the tissues, but can be entered into tumor phenomena, thus releasing or drug into cancerous tissue by selecting an alteration

¹ Acadêmicas do Curso de Bacharel em Biomedicina do Instituto Educacional Santa Catarina – Faculdade Guaraí. E-mail: gessykinha.27@gmail.com e izafigto.noleto@gmail.com

² Doutora em Química e professora dos cursos de Ciências Biológicas, Fisioterapia, Engenharia Civil e Agronomia do Instituto Educacional Santa Catarina – Faculdade Guaraí. E-mail: heliane.silva@iescfag.edu.br

thereof. **Conclusion:** It is concluded that as a release of antitumor drugs occurs in a targeted and controlled manner, it will not be necessary to administer major drug damage, causing a reduction in the detrimental effects on treatment, conferring a better quality of life to patients.

Keywords: Drug delivery systems. Liposomes. Micelles. Dendrimers. Tumor.

INTRODUÇÃO

A existência de câncer e a ocorrência de mortes pelo mesmo vêm sendo alarmantes. No entanto, foi realizada uma análise pela Agência Internacional de Pesquisa sobre o câncer (IARC) onde os dados apresentaram uma ocorrência de 18,1 milhões de novos casos e 9,6 milhões de mortalidade por câncer no mundo em 2018, sendo considerado um caso de saúde pública¹.

O câncer é uma desconexão patológica cuja alteração genética ocorre a nível celular, onde a célula multiplica-se de maneira acelerada formando um determinado tumor, invadindo os tecidos. Assim, quando entra na circulação sanguínea, pode afetar outros órgãos, ocasionando uma metástase².

Existem várias causas para desenvolver um câncer, sendo elas internas ou externas, onde podemos relacioná-las com a má alimentação, qualidade de vida, exposição à radiação e produtos químicos, consumo de tabacos, falta de exercícios, hormônios e pré-disposição genética. Os principais tipos de tratamentos contra o câncer são: quimioterapia, radioterapia e cirurgia. Logo após o diagnóstico do câncer, o médico deverá decidir qual melhor tipo de tratamento de acordo com o estágio do tumor, localização e possíveis efeitos colaterais³.

A radioterapia é a modalidade de tratamento que utiliza radiações ionizantes que elimina as células anormais de um tumor ou, pelo menos, impede a sua proliferação. É um método que afeta principalmente as células do câncer, porém, associados a este tratamento, vêm efeitos colaterais que ocorrem devido as doses de radiações que o paciente é submetido para matar as células cancerígenas. Esses efeitos variam de pessoa para pessoa e do tipo organismo da mesma. Este tratamento pode causar alguns desconfortos aos pacientes como: náuseas, queda de cabelo, perda de apetite, alteração no paladar, dificuldades para engolir, aftas ou feridas na boca e queimadura de pele⁴.

A quimioterapia é um grupo medicamentos que visam destruir as células tumorais, danificando o material genético do DNA das células. É um dos modos fundamentais de tratamento de pacientes com câncer, e a quimioterapia, deste modo, elimina as células cancerígenas de um determinado tecido, através da utilização de drogas ou produtos químicos. É uma forma de tratamento que inibe e destrói as células cancerígenas. No entanto o paciente tem que lidar com os efeitos colaterais que a mesma provoca, porém, os efeitos são temporários e causa alguns danos, tais como: vômitos, perda de cabelo e fadigas^{5,6,7}.

Pesquisas recentes estão sendo desenvolvidas utilizando diferentes tipos de nanocarreadores para o transporte controlado de fármacos até o local onde se encontra o tumor no indivíduo. Tais substâncias são partículas de tamanho nanométrico, entre 10-1000 nm, usados no transportes de fármacos conhecidos. No momento em que as nanopartículas são utilizadas como sistema de transporte para outras substâncias, essas passam a ser denominadas de nanocarregadores^{8,9}.

Estes materiais nos últimos anos tiveram um grande desenvolvimento na área tecnológica, permitindo assim, maior eficácia no tratamento do câncer¹⁰.

Nanocarregadores vêm sendo uma inovação, pois apresenta doses diminuídas de fármacos, e uma menor toxicidade para o organismo humano, causando assim menos danos. A principal expectativa é que esses novos medicamentos sejam mais seguros e mais eficazes que os medicamentos convencionais, e sejam cada vez mais inseridos na rotina terapêutica⁹.

Os tratamentos convencionais não só degradam as células cancerígenas, como também as células saudáveis, onde terminam liberando fármacos por todo organismo, provocando vários efeitos adversos no paciente.⁹ Neste enfoque, surge a pergunta norteadora do projeto: existe alguma outra forma de tratamento de câncer menos agressiva para o paciente?

A utilização de nanocarregadores no transporte de fármacos até as células tumorais apresentam grande potencial no tratamento de câncer, pois ocorre uma diminuição de fármaco administrado no paciente e ainda praticamente não atinge as células saudáveis. Tal fato provoca uma diminuição dos efeitos colaterais que a quimioterapia pode causar¹¹.

Durante anos, vem sendo estudado o uso de nanocarreadores com a finalidade de proporcionar uma melhor qualidade de vida ao paciente. Quando é utilizado outras formas de tratamento para o câncer, por via oral, é preciso utilizar doses elevadas do fármaco para manter o acúmulo no tecido lesionado¹.

Desta forma, o presente artigo teve por objetivos evidenciar a importância e vantagens na utilização de nanocarregadores e fármacos para o tratamento de câncer, bem como conceituar o câncer, e evidenciar suas principais causas, demonstrar outros tratamentos existentes para o câncer, pesquisar os principais tipos de nanocarregadores utilizados para o tratamento de neoplasias e demonstrar os mecanismos de ação dos nanocarregadores durante o transporte de fármacos no tratamento de câncer.

METODOLOGIA

Esse trabalho trata-se de um estudo de revisão bibliográfica, exploratória, de abordagem qualitativa, embasada em artigos científicos, publicados no período de 2012 a 2019, extraídos das seguintes bases de dados: Google Acadêmico, Bireme, Scielo, ScienceDirect e Lilacs.

Foram utilizados como descritores os termos em português como câncer, nanocarregadores, fármacos, lipossomas, quimioterapia, radioterapia, bem como os termos correspondentes citados anteriormente em inglês. As pesquisas permitiram informações para a análise pertinentes ao assunto que foi desenvolvido no trabalho, incluindo artigos de revisão de forma que apresentassem dados apropriados à temática e que de alguma maneira mostrassem resultados significativos a fim de garantir o fundamento teórico necessário para a discussão do tema. Os resultados foram atualizados, apresentados e analisados de forma fundamental com base nos artigos.

REVISÃO DA LITERATURA

Câncer: causas e características

O câncer é o aumento desalinhado de células, que são essas que atingem o tecido e os órgãos, também podendo se propagar para outras partes do corpo. Há vários fatores envolvidos para o avanço do câncer, que podem ser: hábitos alimentares, estilo de vida, ansiedade, estresse, imunidade, condições ambientais, entre outros⁷.

As principais características encontradas inicialmente no tumor são bem distintas, porém variam com as diferentes localizações que podem se alastrar pelo corpo do ser humano. Alguns tumores por menores que sejam, tendem a aumentar de tamanho, também as ulcerações encontradas na língua ou lábios, o endurecimento nas mamas, estes sintomas podem ser relacionados a um tipo específico de câncer⁷.

As causas do câncer podem variar, sendo elas externas e internas ao organismo do indivíduo, tornando-se relacionadas uma a outra. As causas externas estão ligadas ao ambiente e os hábitos. Já a causa interna, na maior parte é genética, associadas na capacidade de defesa do organismo. Por essa razão podem interagir de diversas formas, aumentando a possibilidade de haver transformações malignas nas células naturais¹².

Principais tratamentos do câncer na atualidade

O tratamento do câncer começa após o diagnóstico dado ao paciente, este é o primeiro passo para os possíveis melhoramentos da qualidade de vida do mesmo. As principais maneiras de tratamento são as cirurgias, radioterapias e quimioterapias. Para o tratamento, nos estágios precoces, são indicadas a cirurgia e a radioterapia, podendo curar no estágio de câncer citado. No entanto, a radioterapia é um pouco restringida no câncer em estágio avançado³.

A cirurgia é o método mais antigo na terapia contra o câncer. É o principal tratamento para vários tipos de câncer e pode ser curado quando a doença é diagnosticada em estágio inicial, a cirurgia também pode ser realizada com objetivo de diagnóstico, como na biopsia cirúrgica, alívio de sintomas, como dor e em alguns casos de remoção do tumor quando o paciente apresenta condições favoráveis para realização do procedimento³.

A radioterapia é um tratamento não invasivo, que se utiliza radiações ionizantes que destrói as células do tumor e impedindo que aumentem. Os pacientes com câncer que se submetem à radioterapia, muitas vezes têm o resultado positivo, pois o tumor poderá desaparecer ou até mesmo estabilizar, mantendo o controle da doença. Isso porque o uso reduz o tamanho do tumor, e diminui a pressão, hemorragias, dores, assim suaviza o sofrimento do paciente⁴.

Cada pessoa tem uma forma de reação diferente durante o tratamento. Alguns efeitos indesejáveis são muitos constantes, dependendo da área que o tumor está localizado. Porém os mais frequentes são: cansaço, reação de pele, perda de apetite. Em geral aparece no fim da segunda semana do tratamento, e desaparecem poucas semanas depois de ter terminado as aplicações³.

Há casos em que a radioterapia é usada, em agregação a quimioterapia, que é uso de medicamentos próprio e contra o câncer, e tem a ação dedicada em doenças disseminadas, tipo a leucemia. Este tratamento é a utilização de medicamentos que combatem a doença, eles se associam com o sangue e são levados a todas as partes do corpo, assim exterminando as células atacadas que causam o tumor, deste modo impedindo que elas se esparramem por outros locais⁴.

A administração de quimioterápicos no paciente pode atingir as células sadias quanto as células cancerosas para destruir células de rápido desenvolvimento. Assim ela causa diversas reações, fazendo com que o paciente, sinta alguns efeitos colaterais, como: queda de cabelo, feridas na boca, náuseas, dores e vômitos. Isso dependendo do organismo. Estes efeitos também costumam a durar de acordo com o tipo de quimioterapia que o mesmo recebeu. Este método pode causar sensações de desconfortos, ardência ou queimação, pois as medicações são aplicadas por meio de injeção pela espinha dorsal, veia intramuscular, e subcutânea⁵.

Nanocarregadores

Nanocarregadores são substâncias químicas, de escala manométrica, que vêm sendo estudados com o intuito de conduzir e controlar a liberação de fármacos no organismo humano para o combate de tumores. Essas substâncias estão associadas a um tamanho nanométrico, sendo exatamente 1 bilionésimo do metro. Se comparados com um fio de cabelo, sua espessura seria bem menor, podendo ter características peculiares, sendo possível ser tolerante a mudanças bruscas de temperaturas, cor e reatividade química. E assim se tornando mais vantajoso para os nanocarregadores utilizados para tratamento de câncer. O intuito é direcionar este nanomedicamento através de nanocarregador até seu alvo exclusivo do organismo, promovendo uma liberação controlada. Esses fármacos estão sendo estudados para tratar diversas patologias, principalmente o câncer. Tendo em vista a promessa de redução de dosagens que automaticamente irá diminuir os efeitos colaterais¹³.

A liberação controlada desses medicamentos deve manter a concentração do fármaco liberado na quantia terapêutica, precavendo que passe da faixa tóxica. A entrega desse fármaco ao seu alvo determinado deve ser gradativa para que haja uma distribuição do mesmo de forma mais lenta^{14, 15}.

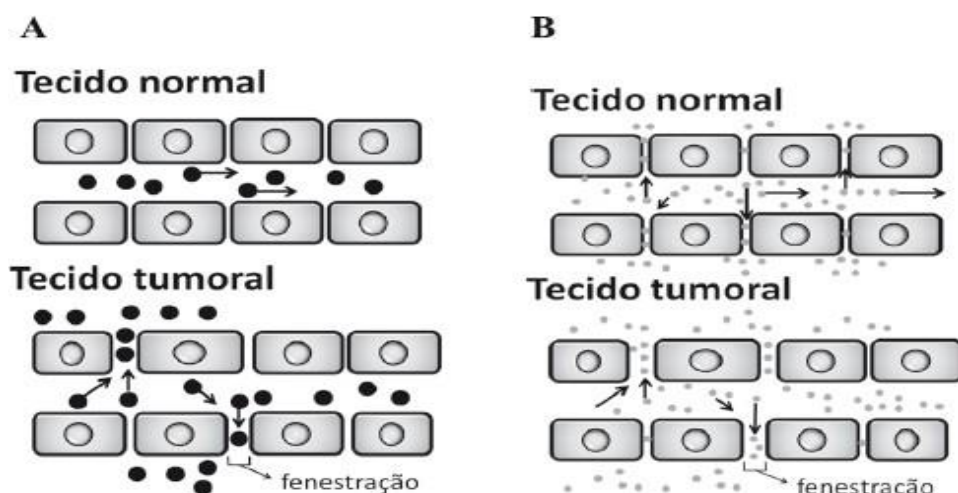
A utilização dos nanocarregadores no tratamento do câncer

O nanocarregador visa melhor a eficácia terapêutica e diminuir os resultados contrários. Consiste no uso dos sistemas de nanopartículas, que contêm o fármaco encapsulado, que devido ao seu tamanho, não atravessa as paredes de regiões sadias dos organismos, mas conseguem atingir as células afetadas. Além disso, as superfícies das nanopartículas podem ser modificadas, de modo que o nanocarregador vai diretamente para as células cancerosas⁹.

Os quimioterápicos apresentam baixa especificidade e um nível alto de toxicidade. Isso acontece, pois, as moléculas desses quimioterápicos são pequenas o suficiente para alcançar seu alvo, adentrando tanto nos tecidos cancerosos quanto nos tecidos saudáveis. Já os nanocarregadores contendo os fármacos, não conseguem penetrar nos tecidos normais, mas

conseguem adentrar nas fenestrações tumorais, liberando assim, o fármaco dentro do tecido canceroso, permitindo a destruição do mesmo. Com base nesse mecanismo, a figura 1 mostra o acesso dos fármacos nas fenestrações do tecido tumoral e no tecido saudável.⁸

Figura 1: Esquema da permeabilidade aumentada no tecido tumoral e tecido normal¹¹



Fonte: OLIVEIRA *et al*, 2012.

A tabela 1 destaca alguns fármacos que utilizam nanocarregadores para o tratamento de câncer e o tipo de tumor. O status do medicamento tem como objetivo informar se o mesmo já passou em todos os testes e se o fármaco em questão já se encontra aprovado para comercialização⁹.

Tabela 1: Fármacos utilizados através de nanocarregador na terapia do câncer, onde mostra a indicação terapêutica e estágio de desenvolvimento (Status)¹¹.

Fármacos	Nanocarregadores	Tipo de câncer	Status
Doxorrubicina	Lipossoma	Tumores Sólidos	Aprovado
Docetaxel	Micela	Carcinoma Hepatocelular	Fase I
Vincristina	Lipossoma	Leucemia linfoblástica aguda	Aprovado
Paclitaxel	Micela	Câncer de estômago	Fase II

Fonte: OLIVEIRA *et al.*, 2012.

Uma das vantagens que a nanomedicina traz consigo, é entregar o fármaco de forma específica e ágil ao local da doença, por diferentes vias de administração, como oral, nasal, endovenosa, entre outras. Os principais tipos de nanocarregadores de drogas no tratamento de tumores são: lipossomas, micelas, dendrímeros, dentre outras^{2,25}.

Lipossomas

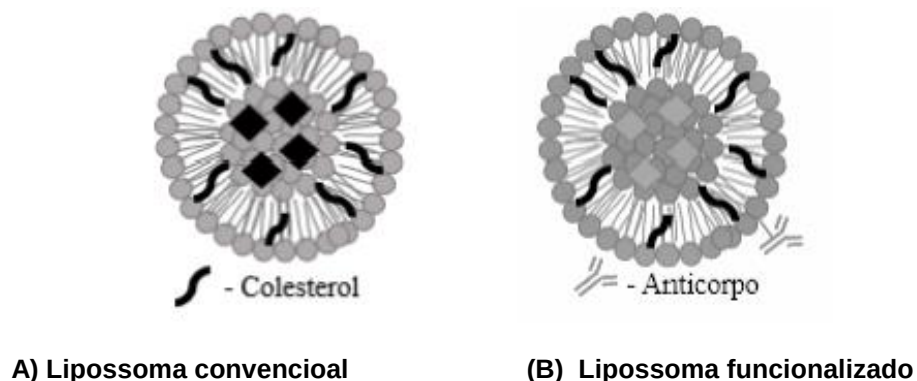
São substâncias com tamanho de 50 a 1000 nm, que podem ser produzidos através do colesterol e fosfolipídios naturais. No método de síntese após a utilização de fosfolipídios, sob agitação, revelou que ao se juntar com a água, constituem uma esfera de bicamadas fosfolipídicas. Esse processo acontece pois, uma molécula possui uma ponta que é solúvel em água, sendo a outra hidrofóbica, formada por lipídios. Eles são biocompatíveis e biodegradáveis, podendo encapsular drogas hidrofílicas em seu interior. O medicamento hidrossolúvel encontra-se encapsulado no interior da cavidade do lipossoma, já os lipossolúveis são agregados na bicamada lipídica, assim facilitando a sua eficácia nas células e tecidos do organismo¹⁴.

São consideradas estruturas biocompatíveis por proporcionar uma diminuição da toxicidade a substância ativa, fazendo com que os medicamentos presentes tenham uma maior eficácia associado ao efeito terapêutico. No entanto o mesmo é selecionado por ter um maior acúmulo no local de ação, diminuindo assim, os efeitos colaterais e fazendo com que o tempo de duração do fármaco seja maior tornando-se com uma menor toxicidade e uma menor dosagem para causar o mesmo efeito terapêutico, em um período de duração menor do tratamento¹⁵.

Os lipossomas convencionais, logo que aplicados aplicados por via endovenosa, o medicamento é apanhado pelos macrófagos do Sistema Fagocitário Mononuclear (SFM) especialmente do fígado, do baço e da medula óssea, o que resulta o aumento da sua concentração nesses órgãos. O método fagocitário geralmente é ocasionado à uma cobertura de lipossomas com opsoninas que é encontrada no plasma, o que facilita o reconhecimento pelos macrófagos do material a ser fagocitado. No entanto os lipossomas são degradados por enzimas e liberam o conteúdo encapsulado¹⁶.

Há relatos na literatura sobre o desenvolvimento de lipossomas funcionalizados, os mesmos são compostos de uma cabeça polar e uma cadeia lateral apolar. O revestimento hidrofílico superficial dos polímeros aumenta o período da circulação dos lipossomas, assim evitando que o mesmo seja associado com as opsoninas e seja fagocitado pelos macrófagos. O polímero polietilenoglicol (PEG), é uma molécula mais utilizada para funcionalizar os lipossomas. Os lipossomas podem ser funcionalizados com outros compostos, como: anticorpos, proteínas, lipídeos e etc. A figura 2 mostra os lipossomas convencional e funcionalizado¹⁶.

Figura 2: Estrutura de lipossomas (A) convencional e (B)funcionalizado²⁴.



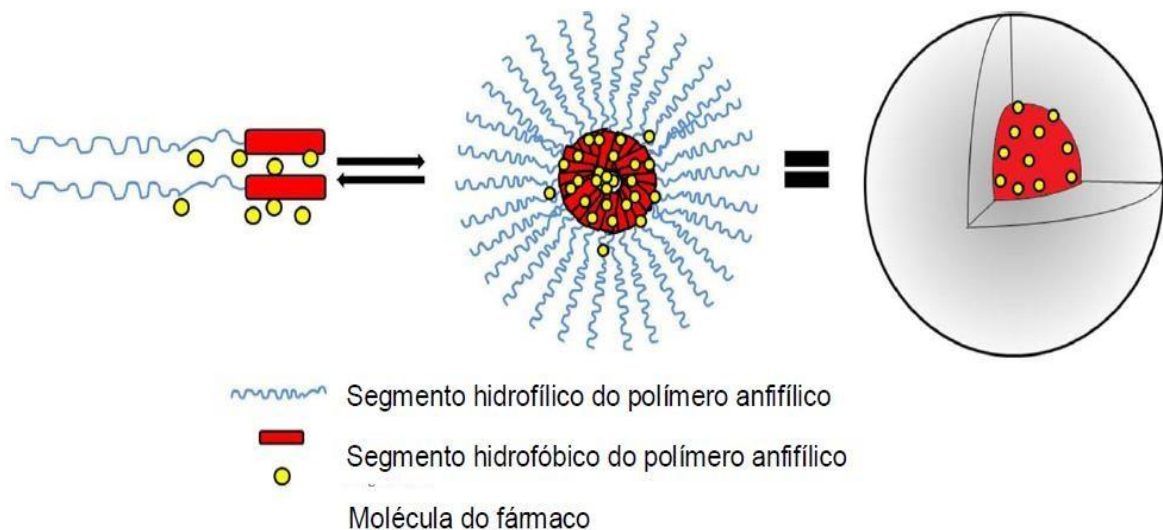
Fonte: SIMÕES, 2015.

Micelas

Micelas são compostos por moléculas anfifílicas que constituem uma nanocápsula em meio aquoso. A mesma contém uma parte hidrofóbica que consiste no seu interior que é utilizado para o transporte de fármacos, e contém uma cápsula exterior hidrofílica que fica no interior hidrofóbico e transforma os polímeros solúveis em água. No entanto as micelas são estudadas como sistema de liberação de drogas para administração oral e intravenosa¹⁷.

A nanopartícula também é considerada solúvel no sangue, assim sendo aplicado na via intravenosa. O tamanho das micelas é de aproximadamente 100 nm, facilitando assim o transporte dos medicamentos através das fenestrações dos vasos tumorais, e sua maior concentração está na localidade do tumor. Dentro do núcleo da micela pode se armazenar fármacos hidrofóbicos, que são guardados por uma cápsula hidrofílica, até o momento do transporte para o tecido tumoral, como é mostrado na Figura 3. Um exemplo de medicamento é o Paclitaxel que utiliza a micela como meio de transporte para o tratamento de câncer. Além disso, macromoléculas hidrofílicas que possuem carga, ácidos nucleicos e proteínas, podem ser encapsulados no núcleo micelar. A superfície desse portador pode ser modificada para alcançar locais desejáveis e tornando o adequado para novas aplicações^{17, 18, 19}.

Figura 3: Representação de uma micela em meio aquoso¹⁹.



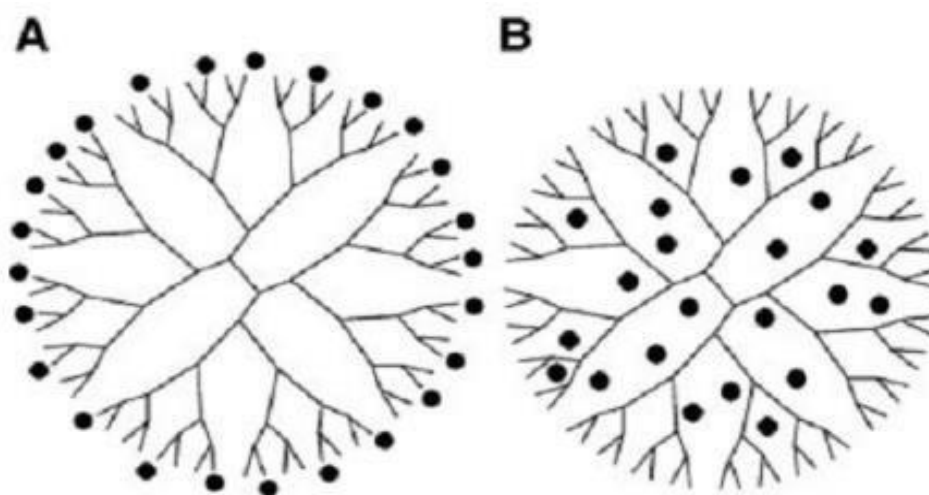
Fonte: JOHANNA, 2016.

As moléculas ao serem misturadas com água por meio de uma agitação, se aglomeram e criam estruturas esféricas. Nesse procedimento as cabeças hidrofílicas se reverterem para a água, ao mesmo tempo a cauda hidrofóbica se curva para dentro, criando uma proteção contra a água, assim formando as micelas. Essa estrutura tem a capacidade para criar barreiras de permeabilidade²⁰.

Dendrímeros

Os dendrímeros são moléculas ramificadas de polímeros sintéticos, são constantes e possuem uma superfície adaptável, que podem ser funcionalizados com fármacos específicos. O medicamento é capaz de se encapsular no núcleo adaptável do dendrímeros. É mantido pela ampla ramificação, além disso, ele pode ser visto não só em sistemas abiótico, mas também na forma de relâmpago, cristais de neve, e no sistema biológico, como ramos de árvore e neurônios. A figura 4 apresenta a forma identificada de um dendrímero com um fármaco encapsulado. No entanto ele é separado em três regiões: região central, região de superfície e ramificações^{20, 21}.

Figura 4: Encapsulação do fármaco no dendrímero.²⁶



(A) Encapsulação de fármacos hidrossolúveis (B) Encapsulação de fármacos lipossolúveis.

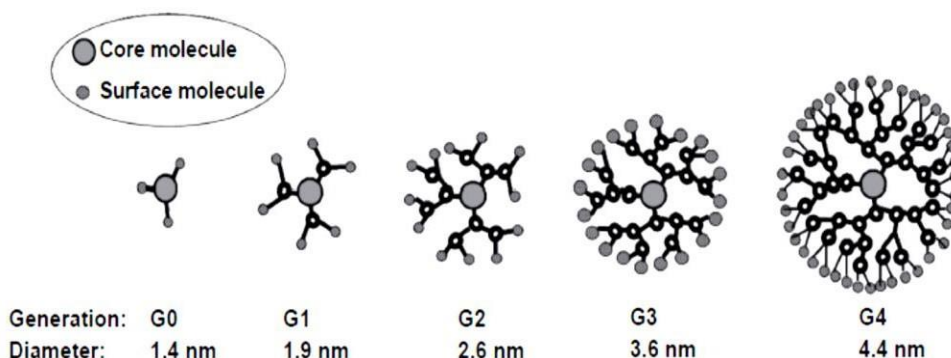
Fonte: TOPAN, 2016.

Dendrímeros são separados em gerações que produzem camadas ao redor do núcleo, comparado com as cascas de uma cebola envolvida de dentro para fora em três dimensões, em cada capa entre o núcleo e a periferia, encontra-se a geração. A figura 5 apresenta as gerações que compõem os dendrímeros. Em cada interação adicional aumenta a geração dendrítica, por meio de reações repetitivas. Sempre que uma camada é sintetizada, surge uma nova geração, normalmente com o dobro de sítios ativos e com peso molecular aumentado, e quase que duplicado se comparado a geração anterior²².

A síntese dos dendrímeros causa uma repetição de reações desenvolvidas por duas etapas: etapa do crescimento de geração e ativação. Estas duas moléculas podem ser sintetizadas através de duas formas: síntese divergente e síntese convergente. Síntese divergente é a inclusão de monômeros que se dirigem para o exterior começando-se do núcleo central, e o mesmo irá definir a quantidade de pontos de ramificação. Quanto mais adicionar monômeros, mais será o aumento do peso molecular dos grupos funcionais da superfície do dendrímero^{3, 22}.

No processo de síntese convergente, o crescimento da nanomolécula começa das extremidades da cadeia, juntando-se primeiro aos variados pontos de ramificação no qual irá constituir os dendrímeros e por fim essas ramificações serão unidas a um núcleo central^{3, 23}.

Figura 5: Formação de dendrímeros do núcleo para geração G 4, identificando o tamanho linear de diâmetro³



Fonte: MOREIRA, 2013.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A pesquisa abordada destaca as vantagens no novo sistema de transportes de fármacos, como a diminuição da dose administrada, evitando um tratamento com uma menor toxicidade. Tais procedimentos evitam agressão das células saudáveis e melhoram a solubilidade das drogas. No entanto, o uso de nanocarregadores como forma de entrega de fármacos, pode desenvolver as qualidades farmacológicas e dos compostos, que é usado no tratamento de câncer. Alguns desses foram aprovados para uso clínico, já outros se encontram em estágio de testes clínicos.

Alguns nanomedicamentos foram aprovados para o uso de terapia em variados tipos de câncer, porém outros estão em fase de desenvolvimento. Os quimioterápicos são direcionados até o local de ação através de nanocarregadores, que levam o fármaco de forma específica até as células malignas. No entanto, o benefício considerado nesse novo sistema de entrega de drogas é a baixa degradação de células saudáveis, afetando assim somente o tecido lesionado.

Portanto, a utilização de nanocarreadores como transporte de fármacos pode ser um tratamento do câncer promissor e que mostra eficiência que não são mostradas por outros tipos de tratamentos. Assim, devendo haver investimento para mais desenvolvimento tecnológico, de modo que melhore o tratamento aplicado atualmente à qualidade dos pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Silva MJS, Bergmann A, Siqueira ASE, Casado L, Zamboni MM. Influência das Iniquidades Sociais e dos Cuidados de Saúde na Incidência e Mortalidade por Câncer. *Revista Brasileira de Cancerologia* 2018, 64(4):459-460.
2. Hossen S, Hossain MK, Basher MK, Basher MNH, Rahman MT, Uddin MJ. Smart nanocarrier-based drug delivery systems for cancer therapy and toxicity studies: A review, *Journal of Advanced Research* 15 (2019).

3. Moreira, JLR. A nanotecnologia na liberação controlada de fármacos no tratamento do câncer de mama. Universidade de Brasília Faculdade de Ceilândia Curso de Farmácia, Brasília DF, 2013.
4. Sousa TKCV, Monteiro SRAV, Qualidade de vida em pacientes submetidos ao tratamento quimioterápico, 6ev. Investig, Bioméd. São Luís, 2018 10(1):38-46.
5. Filho, AA, Freire VN, NETO ILB, Pessoa CO. Nanocarreadores para a liberação controlada de fármacos no combate ao câncer, Encontros Universitários da UFC, Fortaleza, 2016,1.
6. Alam A, Farooq U, Singh R, Dubey VP, Kumar S, Kumari R, Naik KKN, Tripathi BD, Dhar AK. Chemotherapy Treatment and Strategy Schemes: A Review: Open Acc J of Toxicol. 2018:1-5.
7. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer. 4. ed. rev. e atual. – Rio de Janeiro, junho de 2018.
8. Públio GB, Silva KO, Viana GFS, qualidade de vida de pacientes oncológicos submetidos à quimioterapia C&D-Revista Eletrônica da Fainor, Vitória da Conquista, jul. /dez. 2014,7(2):244-257.
9. Silva ECS, Silva JM, Silva LF, Batista RF, Sampaio S, Carneiro PF. Câncer de mama e qualidade de vida durante o tratamento radioterápico ciências biológicas e da saúde | recife, julho 2014,1(3):85-93.
10. Matoso LML, Rosário SSD, Matoso MBL, as estratégias de cuidados para o alívio dos efeitos colaterais da quimioterapia em mulheres, Saúde (Santa Maria), Santa Maria, 2015, 41(2): 251-260.
11. Oliveira. LC, Taveira EJF, Souza LG, Marreto RN, Lima EM, Taveira SF. Aplicações das Nanopartículas Lipídicas no Tratamento de Tumores Sólidos: Revisão de Literatura, Revista Brasileira de Cancerologia 2012; 58(4): 695-701.
12. Shahab L, MCGOWAN JA, WALLER J, SMITH SG. Prevalence of beliefs about actual and mythical causes of cancer and their association with socio-demographic and health-related characteristics: Findings from a cross-sectional survey in England, Received 24 January 2018; received in revised form 21 March 2018.
13. Sbalqueiro GR, Balvedi LT, Bettiato R, Ribas JLC. Uso da nanotecnologia para o desenvolvimento de fármacos. Revista Saúde e Desenvolvimento| 2018,12(10).
14. Machado LC, Gnoatto, NA. Klüppel, ML. Lipossomas aplicados em farmacologia: Uma revisão da literatura. Estud. Biol. 2015 abr/jun; 29(67).
15. Reis CZ, desenvolvimento e caracterização de lipossomas com diferentes composições lipídicas contendo o peptídeo antifúngico OWHistatina-5 Araraquara 2018.

16. Castro NC, Lima EM Desenvolvimento e caracterização de lipossomas unilamelares e microcapsulas de colágeno para a encapsulação da isotretinoína CONPEEX, 3, Goiânia, 2015.
17. Guangping YU. Intelligent polymeric micelles for multidrug co-delivery and cancer therapy. Journal Homepage, 2019,47 09.
18. Guangping YU. Stimuli-responsive polymeric micelles for drug delivery and cancer therapy, International Journal of Nanomedicine 2018.
19. Johanna KVO, Nanoencapsulação do fármaco mitefosina em micelas poliméricas de poli(óxido de etileno) – poli(óxido de propileno). Universidade de São Paulo, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Programa de Pós-Graduação em Tecnologia Bioquímica - Farmacêutica, Área de Tecnologia de fermentações, São Paulo, 2016.
20. Santos S, Teoria de Micelização: Propriedades de Soluções de Surfactantes Via Minimização de Energia Livre de IBBS, Instituto Alberto Luiz Coimbra de Pós-graduação e Pesquisa de Engenharia, Rio de Janeiro de 2014.
21. Borralho ARG. A aplicação dos dendrímeros na terapia anticancerígena, Universidade do Algarve Faculdade de Ciências e Tecnologia Departamento de Química e Farmácia, 2014.
22. Menacho, FP, Dendrímeros PAMAM Transporte de Fármacos por Diferentes Vias de Administração, Faculdade de Educação e Meio Ambiente, Ariquemes – RO, 2012.
23. Frantiescoli A. Dimer, RB. Impactos da nanotecnologia na saúde: produção de medicamentos. Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre – RS, Brasil 2013.
24. Simões MPG, Desenvolvimento e caracterização de sistemas inteligentes para de libertação controlada: complexos polímero-lipossoma (CPL), Universidade de Coimbra Faculdade de Ciências e tecnologia, Coimbra, 2015.
25. Fabricio MG, Avanços da nanomedicina: a nova fronteira da medicina – artigo de atualização, Rev. Ciênc. Saúde Nova Esperança – jun. 2014;12(1):110-7.
26. Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, Faro, setembro de 2014. TOPAN, JF, Universidade de São Paulo Faculdade de Ciências Farmacêutica de Ribeirão Preto. Dendrímeros: Uma estratégia para a veiculação de um Fármaco Anticâncer, Ribeirão Preto, 2016.