

# NANONCOLOGIA: TRATAMENTO DE TUMORES MALIGNOS COM NANOPARTÍCULAS

Michelle Santana Prata<sup>1</sup>

Márcia Karina Lima Dantas<sup>2</sup>

Bibione Tercia de Oliveira Silva<sup>3</sup>

Joana Angélica Dantas Silva<sup>4</sup>

Marla Sheury de Melo Menezes<sup>5</sup>

Luciana Maria de Hollanda<sup>6</sup>

Enfermagem



ISSN IMPRESSO 1980-1785

ISSN ELETRÔNICO 2316-3143

## RESUMO

O câncer é um complexo de doenças ocasionadas por alterações no metabolismo celular que induzem na célula neoplásica algumas características especiais como perda da morte celular programada, neovascularização e alta taxa de proliferação. Muitas vezes, os tumores malignos são resistentes às terapêuticas convencionais devido ao aumento da expressão de genes relacionados ao efluxo destes medicamentos do interior para o meio ambiente extracelular. Objetiva-se analisar na literatura disponível os estudos envolvendo nanocarreadores, voltados para o tratamento de tumores malignos. Trata-se bibliografia de forma descritiva e sistematizada. As bases virtuais utilizadas foram o Google Acadêmico, PubMed e Scielo no período de 2010 a 2016. Os principais descritores utilizados foram; *nanotechnology*, *treatment*, *câncer*, utilizando o operador booleano *and* entre estas palavras. A utilização dos descritores resultou em 5754 artigos científicos no PubMed, 12 no Scielo e 16 LILACS. A utilização da nanotecnologia para o tratamento da célula tumoral gerou uma ciência chamada Nanoncologia, que utiliza nanopartículas para o tratamento tumoral de maneira específica e eficiente, sem afetar as células normais. Vários são os modos de administração desta nanopartícula como: oral, nasal, transdérmicos, endovenoso, entre outros. As principais nanopartículas descritas na literatura e que demonstram maior eficácia no transporte de fármacos e princípios ativos são: óxido de ferro, ouro, poliméricas, lipossomos, micelas, nanotubos de carbono, nanopartículas mesoporosas de sílica, nanopartículas de boro, grafeno, dendrímeros, *quantum dots*, nanodiamantes, dentre outros. Conclusão: Evidencia-se que as nanopartículas trazem a perspectiva de melhora do tratamento oncológico, uma vez que, conseguem entregar o fármaco diretamente na célula tumoral.

## **PALAVRAS-CHAVE**

Nanopartículas. Câncer. Terapêutica.

## **ABSTRACT**

Cancer is a complex of diseases caused by alterations in the cellular metabolism that induce in the neoplastic cell some special characteristics like loss of the programmed cellular death, neovascularization and high rate of proliferation. Often, malignant tumors are resistant to conventional therapies because of the increased expression of genes related to the efflux of these drugs from the interior into the extracellular environment. The objective of this study is to analyze the literature on the use of nanocarriers in the treatment of malignant tumors. The literature is descriptive and systematized. The virtual bases used were Google Scholar, PubMed and Scielo in the period from 2010 to 2016. The main descriptors used were; Nanotechnology, treatment, cancer, using the Boolean operator and between these words. The use of the descriptors resulted in 5754 scientific articles in PubMed, 12 in Scielo and 16 LILACS. The use of nanotechnology for the treatment of the tumor cell generated a science called Nanoncology, which uses nanoparticles for tumor treatment in a specific and efficient manner, without affecting normal cells. Several are the modes of administration of this nanoparticle as: oral, nasal, transdermal, intravenous, among others. The main nanoparticles described in the literature that demonstrate greater efficiency in the transport of drugs and active principles are: iron oxide, gold, polymer, liposomes, micelles, carbon nanotubes, mesoporous silica nanoparticles, boron nanoparticles, graphene, dendrimers, quantum Dots, nanodiamonds, and others. Conclusion: It is shown that the nanoparticles bring the perspective of improvement of the cancer treatment, since, they are able to deliver the drug directly into the tumor cell

## **KEYWORDS**

Nanoparticles. Cancer. Therapy.

## **1 INTRODUÇÃO**

O câncer é uma das doenças que mais preocupam a saúde pública mundial, devido principalmente as altas taxas de morbidade e/ou mortalidade. Segundo relatório da *International Agency Researchon Cancer* (IARC/OMS), o impacto global desta doença, mais que dobrou desde a década de 1990 (NAGAHARA et al., 2010; SHISHIDO et al., 2013; TERCETTI et al., 2015; SEVERINO et al., 2016). Estatísticas mundiais demonstraram que, no ano de 2008 advieram aproximadamente 12 mi-

lhões de casos novos com 7,6 milhões de óbitos (SHISHIDO et al., 2013; WHO, 2014; SEVERINO et al., 2016).

Estimativas apontam que para o ano de 2030 ocorrerão 27 milhões de casos, 17 milhões de mortes e 75 milhões de novos casos de câncer (SHISHIDO et al., 2013; WHO, 2014). No Brasil, a estimativa para o ano de 2016, que será válida para o ano de 2017, aponta para a ocorrência de aproximadamente 596 mil casos novos, reforçando a magnitude do problema do câncer no país. Dos cerca de 530 mil casos novos de câncer estimados para os homens, o câncer de próstata foi o mais frequente (28,6%), seguido pelos cânceres de pulmão (9,8%), intestino (8,0%), estômago (6,8%) e bexiga (3,3%). Para as mulheres, os 560 mil casos novos, aproximadamente, foram assim distribuídos: mama (27%), colo do útero (12,2%), intestino (7,9%), pulmão (5,7%) e estômago (4,3%) (INCA, 2016).

As neoplasias malignas são doenças multifatoriais crônicas causadas principalmente por alterações genéticas que conferem às células algumas características especiais como, capacidade ilimitada de proliferação, incapacidade de entrar em apoptose, metastização e angiogênese, tornando-as altamente complexas, muitas vezes incuráveis e difíceis de serem tratadas (GARÓFOLO et al., 2004; MISRA et al., 2010; PTAK et al., 2010; ZHANG et al., 2010; SHISHIDO et al., 2013).

Até o presente momento os principais procedimentos curativos são a quimioterapia, radioterapia e cirurgia (TERCETTI et al., 2015). Embora eficazes alguns problemas ainda aconteçam como, distribuição sistêmica não específica dos agentes antitumorais, que adentram tanto em células malignas como em normais, baixa tolerância de alguns pacientes ao tratamento, alta citotoxicidade para as células normais e desenvolvimento de múltipla resistência às drogas (PARVEEN; SAHOO, 2006; MISRA et al., 2010; SHISHIDO et al., 2013; TERCETTI et al., 2015; SEVERINO et al., 2016).

Desta forma, o diagnóstico e o prognóstico são insuficientes para prever os resultados e os sucessos do tratamento do paciente oncológico (JAIN, 2008; 2010; MISRA et al., 2010; THAKOR; GAMBHIR, 2013; SEVERINO et al., 2016). Com isso, torna-se de extrema importância que novas metodologias tecnológicas sejam criadas para marcar as margens tumorais, separar células tumorais das normais e identificar as micrometástases (MISRA et al., 2010; SHISHIDO et al., 2013; TERCETTI et al., 2015; SEVERINO et al., 2016).

Diante dessa ótica, diversos pesquisadores da área oncológica juntaram-se a pesquisadores da área química e física e voltaram a sua atenção para o uso de nanopartículas para o tratamento tumoral. Desta forma pretendem encontrar recursos mais eficazes e efetivos no tratamento do câncer (CHAN, 2006; LACERDA et al., 2006; KOSTARELOS et al., 2007; FARRELL; ALPER et al., 2010; FARRELL; PTAK et al., 2010; NAGAHARA et al., 2010; PTAK et al., 2010; SHISHIDO et al., 2013; TERCETTI et al., 2015).

Para estimular essa área científica, chamada de Nanoncologia, o *National Institute of Health* (NIH) e o *National Institute of Cancer* (NCI) montaram no ano de 2005, o programa *NCI Alliance for Nanotechnology* que reuniu os principais pesquisadores das áreas de oncologia e nanotecnologia, para incentivar a descoberta de novos paradigmas de tratamento tumoral (KAWASAKI; PLAYER, 2005; ALEXIS et al., 2010; PTAK et al., 2010; SHISHIDO et al., 2013; CADIOLI; SALLA, 2015; NCI, 2015; TERCETTI et al., 2015; AIGNER; FISCHER, 2016; SEVERINO et al., 2016).

A nanotecnologia é uma ciência que manipula átomos, moléculas e estruturas supramoleculares para criar e utilizar materiais, dispositivos e sistemas em escala manométrica (AMADEU; HOLLANDA, 2013; MELO et al., 2013; MELO et al., 2015; TERCETTI et al., 2015). Desta maneira, dada à pequenez de suas partículas, esses nanomateriais são facilmente internalizados pelas células por meio da vetorização passiva ou ativa (OLIVEIRA et al., 2012).

Na vetorização passiva ocorre o acúmulo de nanopartículas nos tumores sólidos, devido à fisiologia anormal de seus neovasos. O endotélio vascular normal é composto por fenestrações de tamanho entre 5 e 10  $\mu\text{m}$ . Enquanto que, nos tumores sólidos os neovasos têm fenestrações bem maiores que variam de 100 a 780  $\mu\text{m}$  (SHUBIK, 1982; HOBBS et al., 1998; OLIVEIRA et al., 2012). Com isso, nanopartículas com aproximadamente 50  $\mu\text{m}$ , entram nas fenestrações mais largas dos neovasos dos tumores sólidos, mas não entram nas fenestrações estreitas dos endotélios dos tecidos normais (OLIVEIRA et al., 2012).

O resultado disso é maior acúmulo destes sistemas, carreando fármacos ou RNAi nas células tumorais (OLIVEIRA et al., 2012). Enquanto a vetorização ativa caracteriza-se pelo uso de ligantes na superfície das nanopartículas que interagirão especificamente com as células tumorais. Anticorpos monoclonais ou seus fragmentos são adsorvidos na superfície das nanopartículas e, desta forma, direcionados para um tipo celular alvo específico (DANHIER et al., 2010; OLIVEIRA et al., 2012).

Assim a nanotecnologia voltada para a prática oncológica recebeu o nome de Nanoncologia que é o principal enfoque deste resumo (FERRARI, 2005; JUN et al., 2005; MICHALET et al., 2005; BANERJEE; VERMA, 2006; ROSI et al., 2006; JAIN, 2008; 2010; SHISHIDO et al., 2013; THAKOR; GAMBHIR, 2013; TERCETTI et al., 2015; SEVERINO et al., 2016)

## 2 OBJETIVOS

Mostrar a utilização de nanopartículas no tratamento do câncer por meio de evidências científicas. Revisar a literatura disponível sobre os estudos, envolvendo nanocarreadores, voltados para o tratamento de tumores malignos.

### 3 METODOLOGIA

Trata-se de revisão bibliográfica, descritiva e sistematizada que teve como objeto o estudo de artigos científicos, resumos em anais de congressos e capítulos de livros. As bases virtuais utilizadas foram o Google Acadêmico, PubMed e Scielo no período de 2010 a 2016, os principais descritores utilizados foram; *nanotechnology*, *treatment*, *câncer*, utilizando o operador booleano *and* entre estas palavras.

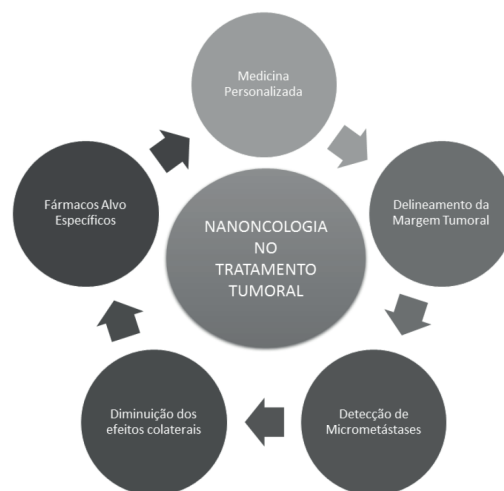
Considerar-se-á como critério de inclusão as bibliografias que abordem o tema do trabalho. A coleta de dados seguirá mediante a leitura exploratória de todo o material selecionado, com o objetivo de selecionar os artigos pertinentes ao tema e consequentemente o registro das informações extraídas das fontes em instrumento específico. Ainda, realizar-se-á a análise e interpretação dos resultados de maneira analítica com a finalidade de ordenar as informações contidas nas fontes bibliográficas.

### 4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

A utilização dos descritores resultou em 5754 artigos científicos no PubMed, 12 no Scielo e 16 LILACS. Foram excluídos da seleção, os artigos não apresentados na íntegra e cuja temática não contemplava a abordagem desse estudo.

O impacto geral da nanobiotecnologia no tratamento das neoplasias malignas está esquematicamente representado na Figura 1 (JAIN, 2008; JAIN et al., 2013; SHISHIDO et al., 2013; THAKOR; GAMBHIR, 2013; SEVERINO et al., 2016).

Figura 1 – Papel da Nanoncologia no tratamento do câncer (nanoncologia)



Fonte: Própria

Este esquema demonstra o papel da Nanoncologia no tratamento do câncer (JAIN, 2008; 2010; SHISHIDO et al., 2013; TERCETTI et al., 2015).

De acordo com Shishido (2013) e Tercetti (2015), a nanoncologia como ferramenta para o tratamento das neoplasias malignas é uma realidade que cresce e se difunde a cada ano. A mesma ideia é apoiada pelo o *NCI Alliance for Nanotechnology* (<http://nano.cancer.gov/learn/understanding/>). Neste site ficam demonstradas as várias funções desenvolvidas para a utilização da nanoncologia voltada para o tratamento tumoral. Diversos tipos de nanopartículas foram desenvolvidas não só para marcarem como também para combaterem a célula tumoral.

Um dos objetivos básicos da nanoncologia é entregar o fármaco ou medicamento de forma específica e eficiente no local tumoral, sem afetar as células normais. De modo geral, consegue-se isto, por diferentes vias de administração, como oral, nasal, transdérmicos, endovenosa, entre outras. Em muitos casos, entretanto, a eficácia da droga pode ser melhorada, e os efeitos colaterais, reduzidos, encapsulando-o ou associando-o a algum tipo de nanopartículas (SEVERINO et al., 2016).

As principais nanopartículas descritas na literatura são de óxido de ferro, ouro, poliméricas, lipossomos, micelas, nanotubos de carbono, nanopartículas mesoporosas de sílica, nanopartículas de boro, grafeno, dendrímeros, *quantum dots*, nanodiamantes, dentre outras (SHISHIDO et al., 2013; SEVERINO et al., 2016). Apesar de diversos esforços direcionados na realização destas pesquisas, a escolha do nanocarreador mais apropriado não é óbvia, visto que vários fatores podem simultaneamente afetar a biodistribuição e o alvo destes.

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Evidencia-se que as nanopartículas trazem a perspectiva de melhora do tratamento oncológico, uma vez que, conseguem entregar o fármaco diretamente na célula tumoral. Similar às estratégias de associação de quimioterápicos, os oncologistas em um futuro próximo, devem contar com combinações específicas de nanocarreadores e moléculas alvo, que podem contribuir com a melhora dos resultados terapêuticos e com isso reduzir os custos do tratamento.

Nos últimos cinco anos, aproximadamente 3000 patentes estão depositadas no *Google Patents*, relatando novos nanomateriais e novos processos de preparação e funcionalização destes no tratamento tumoral. Embora muitas pesquisas ainda precisem ser validadas e aprovadas pelo *Food and Drug Administration* (FDA).

## REFERÊNCIAS

- AIGNER, A.; FISCHER, D. Nanoparticle-mediated delivery of small RNA molecules in tumor therapy. **Pharmazie**, v.71, n.1, p.27-34, jan. 2016. ISSN 0031-7144 (Print)0031-7144 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26867350>>. Acesso em: 30 maio 2015.
- ALEXIS, F. *et al.* Nanoparticle technologies for cancer therapy. **Handb Exp Pharmacol**, p.55-86, 2010. ISSN 0171-2004 (Print)0171-2004 (Linking).
- AMADEU, M.S.; HOLLANDA, L M. O papel dos nanomateriais em cosméticos: aspectos legislativos nacionais e internacionais. Faculdade de Ciências Farmaceuticas. Unicamp. TCC, p.1-50. 2013.
- BANERJEE, H.; VERMA, M. **Use of nanotechnology for the development of novel cancer biomarkers**. 2006.
- CADIOLI, L.P.; SALLA, L.D. Nanotecnologia: um estudo sobre seu histórico, definição e principais aplicações desta inovadora tecnologia. **Revista de Ciências Exatas e Tecnologia**, v1, p.98-105, 2015.
- CHAN, W.C. Bio nanotechnology progress and advances. **Biol Blood Marrow Transplant**, v.12, p.87-91, 2006. ISSN 1083-8791 (Print)1083-8791 (Linking).
- DANHIER, F. *et al.* Active and passive tumor targeting of a novel poorly soluble cyclin dependent kinase inhibitor, JNJ-7706621. **Int J Pharm**, v.392, p.20-28, 2010. ISSN 1873-3476 (Electronic)0378-5173 (Linking).
- FARRELL, D. *et al.* Recent advances from the National Cancer Institute Alliance for Nanotechnology in Cancer. **ACS Nano**, v.4, p.589-594, 2010a. ISSN 1936-086X (Electronic)1936-0851 (Linking).
- FARRELL, D. *et al.* Nanotechnology-Based Cancer Therapeutics-Promise and Challenge-Lessons Learned Through the NCI Alliance for Nanotechnology in Cancer. **Pharm Res**, v.28, p.273-278, 2010b. ISSN 1573-904X (Electronic) 0724-8741 (Linking).
- FERRARI, M. Cancer nanotechnology: opportunities and challenges. **Nature reviews. Cancer**, v.5, p.161-71, 2005.
- GARÓFOLO, A. *et al.* Dieta e câncer: um enfoque epidemiológico. **Revista de Nutrição**, v.17, p.491-505, 2004.



HOBBS, S.K. *et al.* Regulation of transport pathways in tumor vessels: role of tumor type and microenvironment. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v.95, p.4607-4612, 1998. ISSN 0027-8424 (Print) 0027-8424 (Linking).

INCA. Estimativa 2016 - **Incidência de Câncer no Brasil**. 2016. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/wcm/dncc/2015/estimativa-2016.asp>>. Acesso em: 30 maio 2015.

JAIN, K.K. Recent advances in nanooncology. **Technology in cancer research & treatment**, v.7, p.1-13, 2008.

JAIN, K.K. Advances in the field of nanooncology. **BMC Med**, v.8, p.83, 2010. ISSN 1741-7015 (Electronic) 1741-7015 (Linking).

JAIN, R. *et al.* Genomic mapping and survival prediction in glioblastoma: molecular subclassification strengthened by hemodynamic imaging biomarkers. **Radiology**, v.267, p.212-220, 2013. ISSN 1527-1315 (Electronic) 0033-8419 (Linking).

JUN, Y. *et al.* Nanoscale size effect of magnetic nanocrystals and their utilization for cancer diagnosis via magnetic resonance imaging. **Journal of the ...**, 2005.

KAWASAKI, E.S.; PLAYER, A. Nanotechnology, nanomedicine, and the development of new, effective therapies for cancer. **Nanomedicine**, v.1, p.101-109, 2005. ISSN 1549-9642 (Electronic)1549-9634 (Linking).

KOSTARELOS, K. *et al.* Cellular uptake of functionalized carbon nanotubes is independent of functional group and cell type. **Nat Nanotechnol**, v.2, p.108-113, 2007. ISSN 1748-3395 (Electronic) 1748-3387 (Linking).

LACERDA, L. *et al.* Carbon nanotubes as nanomedicines: from toxicology to pharmacology. **Adv Drug Deliv Rev**, v.58, p.1460-1470, 2006. ISSN 0169-409X (Print) 0169-409X (Linking).

MELO, A. *et al.* **O papel dos nanomateriais em cosméticos**: aspectos legislativos nacionais e internacionais. 2013. 50f (TCC) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas-SP, 2013.

MELO, A. *et al.* The Role of Nanomaterials in Cosmetics: National and International Legislative Aspects. **Quim. Nova**, v.38, p.599-603, 2015.

MICHALET, X. *et al.* Quantum dots for live cells, in vivo imaging, and diagnostics. **Science**, 2005.



- MISRA, R.; ACHARYA, S.; SAHOO, S.K. Cancer nanotechnology: application of nanotechnology in cancer therapy. **Drug Discov Today**, v.15, p.842-850, 2010. ISSN 1878-5832 (Electronic) 1359-6446 (Linking).
- NAGAHARA, L.A. *et al.* Strategic workshops on cancer nanotechnology. **Cancer Res**, v.70, p.4265-4268, 2010. ISSN 1538-7445 (Electronic) 0008-5472 (Linking). Disponível em: <<http://cancerres.aacrjournals.org/content/70/11/4265.short>>. Acesso em:
- NCI. **NCI Alliance for Nanotechnology in Cancer**. 2015.
- OLIVEIRA, L.C. *et al.* Aplicações das Nanopartículas Lipídicas no Tratamento de Tumores Sólidos: Revisão de Literatura. **Rev Braz Cancerologia**, v.58, p.695-701, 2012.
- PARVEEN, S.; SAHOO, S. K. Nanomedicine: clinical applications of polyethylene glycol conjugated proteins and drugs. **ClinPharmacokinet**, v.45, p.965-988, 2006. ISSN 0312-5963 (Print) 0312-5963 (Linking).
- PTAK, K. *et al.* The NCI Alliance for Nanotechnology in Cancer: achievement and path forward. **Wiley Interdiscip Rev NanomedNanobiotechnol**, v.2, p.450-460, 2010. ISSN 1939-0041 (Electronic) 1939-0041 (Linking).
- ROSI, N.L. *et al.* Oligonucleotide-modified gold nanoparticles for intracellular gene regulation. **Science (New York, N.Y.)**, v.312, p.1027-30, 2006. ISSN 1095-9203 (Electronic) 0036-8075 (Linking).
- SEVERINO, P. *et al.* Advances in nanobiomaterials for oncology nanomedicine. In: GRUMEZESCU, A. (Ed.). **Nanobiomaterials in Cancer Therapy**. Verlag: Elsevier Science Publishing Co Inc, v.1, 2016. Cap. 4.
- SHISHIDO, S. M. *et al.* **Nanoncology: Treating Cancer with Nanoparticles**. Nanotechnology Series - Diagnostics and Therapeutics. NAVANI, N. K.; SINHA, S., *et al.* USA: Studium Press LLC. 7: 450p. 2013.
- SHUBIK, P. Vascularization of tumors: a review. **J Cancer Res ClinOncol**, v.103, p.211-226, 1982. ISSN 0171-5216 (Print) 0171-5216 (Linking).
- TERCETTI, P.C.V. *et al.* **nanoncologia tratando e detectando o câncer com nanopartículas**. III Encontro de Pós-Graduação e IX Encontro de Iniciação Científica da Universidade Camilo Castelo Branco (UNICASTELO). São José dos Campos: Universidade Camilo Castelo Branco (UNICASTELO), 2015.
- THAKOR, A.S.; GAMBHIR, S.S. Nanooncology: the future of cancer diagnosis and therapy. **CA Cancer J Clin**, v.63, p.395-418, 2013.

WHO. **Cancer**. 2014.

ZHANG, Y. *et al.* XL-184, a MET, VEGFR-2 and RET kinase inhibitor for the treatment of thyroid cancer, glioblastoma multiforme and NSCLC. **IDrugs**, v.13, p.112-121, 2010. ISSN 2040-3410 (Electronic)1369-7056 (Linking).

---

**Data do recebimento:** 17 de Agosto de 2016

**Data da avaliação:** 13 de Janeiro de 2017

**Data de aceite:** 24 de janeiro de 2017

---

- 
1. Bacharelada do Curso de Enfermagem, Universidade Tiradentes – UNIT. E-mail: michelleprata\_enfermagem@hotmail.com
  2. Bacharelada do Curso de Enfermagem, Universidade Tiradentes – UNIT
  3. Bacharelada do Curso de Enfermagem, Universidade Tiradentes – UNIT. E-mail: bibioneterciajas@hotmail.com
  4. Bacharelada do Curso de Enfermagem, Universidade Tiradentes – UNIT
  5. Bacharelada do Curso de Enfermagem, Universidade Tiradentes – UNIT
  6. PhD em Genética e Biologia Molecular; Diretora Científica LAEO; Pesquisadora do Instituto de Tecnologia e Pesquisa – ITP; Professora de Genética e Biologia Molecular do Curso de Enfermagem. E-mail: luciana.hollanda@gmail.com