

## Uso da nanotecnologia no combate ao Câncer de estômago: uma revisão integrativa

### Use of nanotechnology to fight stomach Cancer: an integrative review

DOI:10.34117/bjdv8n7-341

Recebimento dos originais: 23/05/2022

Aceitação para publicação: 30/06/2022

#### **Maria Clara Vieira Silva de Abreu**

Graduanda em Farmácia

Instituição: Faculdade de Imperatriz (FACIMP-WYDEN)

Endereço: Av. Prudente de Moraes, S/N, Parque Sanharol, Imperatriz – MA,  
CEP: 65914-335

E-mail: mariaclaravs@gmail.com

#### **Gisele Bosso de Freitas**

Doutora em Biofísica Molecular

Instituição: Universidade Estadual da Região Tocantina do Maranhão (UEMASUL)

Endereço: Rua Godofredo Viana, 1300, Centro, Imperatriz – MA, CEP: 65901- 480

E-mail: giselebosso@uemasul.edu.br

#### **Pedro de Freitas Façanha Filho**

Doutor em Física

Instituição: Universidade Federal do Maranhão (UFMA)

Endereço: Av. da Universidade, S/N, Dom Afonso Felipe Gregory, Imperatriz - MA,  
CEP: 65915-240

E-mail: pedro.facanha@ufma

#### **Maria Aparecida Alves de Oliveira Serra**

Doutora em Cirurgia

Instituição: Universidade Federal do Maranhão (UFMA)

Endereço: Av. da Universidade, S/N, Dom Afonso Felipe Gregory, Imperatriz- MA,  
CEP: 65915-240

E-mail: cidinhaenfauhc@yahoo.com.br

#### **Bruno Lucio Meneses Nascimento**

Doutor em Engenharia Civil

Instituição: Universidade Estadual da Região Tocantina do Maranhão (UEMASUL)

Endereço: Rua Topázio, 100, Vila São Francisco, Açailândia – MA, CEP: 65930-000

E-mail: bruno.nascimento@uemasul.edu.br

#### **Jairo Rodrigues Santana Nascimento**

Mestre em Gestão e Desenvolvimento

Instituição: Faculdade de Imperatriz (FACIMP-WYDEN)

Endereço: Av. Prudente de Moraes, S/N, Parque Sanharol, Imperatriz - MA  
CEP: 65914-335

E-mail: jairo.santana@facimp.edu.br

**Ivo Almeida Costa**

Mestre em Engenharia Civil

Instituição: Universidade Estadual da Região Tocantina do Maranhão (UEMASUL)  
Endereço: Rua Topázio, 100, Vila São Francisco, Açailândia – MA, CEP: 65930-000  
E-mail: ivo.costa@uemasul.edu.br

**Carlos Alberto Andrade Serra dos Santos**

Mestre em Ciência dos Materiais

Instituição: Universidade Estadual da Região Tocantina do Maranhão (UEMASUL)  
Endereço: Rua Topázio, 100, Vila São Francisco, Açailândia – MA, CEP: 65930-000  
E-mail: carlos.santos@uemasul.edu.br

**RESUMO**

A nanotecnologia é a manipulação da matéria em escala quase atômica para produzir novas estruturas, materiais e dispositivos permitindo avanços científicos em diversos setores, como medicina, assim, os avanços da nanotecnologia elevaram o espectro do progresso de agentes eficientes para o tratamento de patologias de alto impacto, como o câncer gástrico. O objetivo desse trabalho foi demonstrar o potencial da nanotecnologia farmacêutica como ferramenta destinada ao combate de câncer de estômago. Para a execução da pesquisa, realizou-se uma busca nas seguintes bases de dados: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline), Scientific Electronic Library Online (SCIELO). A amostra final de artigos na revisão integrativa foi de 22 publicados nos últimos sete anos. Este trabalho mostrou a potencialidade da nanotecnologia no auxílio ao combate ao câncer do estomago em que as propriedades estruturais e de composição química das nanopartículas fazem com que estas se tornem uma ferramenta importante ao combate a células tumorais.

**Palavras-chave:** nanopartículas, Câncer gástrico, Helicobacter pylori, nanotecnologia farmacêutica.

**ABSTRACT**

Nanotechnology is the manipulation of matter on an almost atomic scale to produce new structures, materials and devices allowing scientific advances in various sectors, such as medicine. impact, such as gastric cancer. The objective of this work was to demonstrate the potential of pharmaceutical nanotechnology as a tool to fight stomach cancer. To carry out the research, a search was carried out in the following databases: Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS) and Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline), Scientific Electronic Library Online (SCIELO) . The final sample of articles in the integrative review was 22 published in the last seven years. This work showed the potential of nanotechnology to help fight stomach cancer in which the structural properties and chemical composition of nanoparticles make them an important tool to fight tumor cells.

**Keywords:** nanoparticles, Gastric cancer, Helicobacter pylori, pharmaceutical nanotechnology.

## 1 INTRODUÇÃO

Sintomas relacionados a problemas digestivos são frequentemente relatados por pacientes que buscam os serviços de saúde de atenção primária (SERRA et al., 2021). O câncer gástrico (CG) é o tumor gástrico mais comum e é responsável por 95% dos tumores malignos que afetam o estômago humano. O CG está entre os problemas de saúde mais sérios em vários países, incluindo o Brasil (GONÇALVES; HAAS, 2020).

O diagnóstico desta patologia na maioria das vezes é feito na fase avançada de progressão da doença, dificultando assim a eficácia dos procedimentos terapêuticos e o prognóstico dos pacientes. Todavia é relevante a identificação de fatores que possam ser utilizados como biomarcadores de risco para essa patologia (FATEH et al., 2021).

Diversos estudos discutem que o câncer gástrico está relacionado a fatores ambientais, como a infecção pode levar a processos inflamatórios e, então, induzir danos oxidativos, que podem estar relacionados à condição anterior à formação do tumor. A *H. pylori* é responsável pela infecção bacteriana crônica mais comum em seres humanos, presente em todas as populações e em indivíduos de todas as idades. Estimativas conservadoras sugerem que mais de 50% da população mundial possui o estômago colonizado por essa bactéria (BONIFÁCIO et al., 2014).

O câncer gástrico é dividido em dois tipos principais: o intestinal e o difuso. O tipo intestinal é mais associado ao *H. pylori* e fica localizado geralmente na região de maior concentração dessa bactéria no estômago, sendo que 95% são adenocarcinomas tanto precoces como avançados. Diante das doenças relacionadas com a *H. pylori* há uma atenção maior ao câncer gástrico. Classificado como quarto no ranking mundial de neoplasias, este tipo de patologia encontra-se diretamente relacionado ao progresso da ação maligna do micro-organismo aliado a pré-disposições genéticas (BONIFÁCIO et al., 2014).

O câncer gástrico está relacionado com a presença de *H. pylori* com perfil positivo para o gene *CagA+*, no entanto, outros fatores também devem ser considerados como a alimentação e o polimorfismo genético, que possivelmente tem uma relação direta com o desencadeamento e intensidade da mesma, sendo que a combinação dos polimorfismos das citocinas pró-inflamatórias e a infecção oriundas de cepas com perfil elevado de virulência, condicionam ambiente para o processo de desenvolvimento de carcinogênese maligna (SPÓSITO et al., 2019).

A nanotecnologia, assim como as demais tecnologias, visa proporcionar melhorias na maneira como as pessoas vivem, é uma área científica que partiu do princípio de se

criar uma tecnologia em escala nanométrica, que fosse utilizada em diferentes esferas. Essa ciência estuda as propriedades dos materiais nanométricos, com o intuito de desenvolver novos materiais, produtos, dentre outros, por meio da manipulação de átomos e moléculas (COSTA; SILVA, 2017).

Nanomoléculas podem ser produzidas a partir de muitos materiais e em variados tamanhos que, dependendo de sua morfologia estrutural, com possibilidade de ser em 0D, 1D, 2D ou 3D (KHAN et al., 2017). Por meio da possibilidade de moldar o seu tamanho e sua forma, essas partículas são de extrema utilidade no tratamento de enfermidades, pela capacidade de carrear fármacos, ser sinalizador tumoral, e ainda auxiliar no diagnóstico de doenças, possibilitando assim uma opção para uso destes materiais em escala nanométrica com aplicações na área da saúde, a nanoterapia (KHAN; SAEED; KHAN, 2019).

As nanopartículas possibilitam controlar e melhorar uma propriedade de maior interesse, direcionando um fármaco até as células tumorais, evitando a ação desses em células saudáveis (KHAN; SAEED; KHAN, 2017). O mecanismo das nanopartículas na neoplasia pode ocorrer de duas formas: vetorização passiva que pode permitir aumento da permeabilidade vascular em regiões tumorais ou vetorização ativa que possibilita aos ligantes projetados na superfície das nanomateriais interagir especificamente com os receptores e as células do câncer (COSTA; SILVA, 2017).

Os avanços da nanotecnologia elevaram o espectro do progresso de agentes eficientes para o tratamento de patologias de alto impacto, assim como o câncer gástrico. Este artigo visa demonstrar os avanços no tratamento dessa doença por meio do uso de diversos tipos de nanopartículas, expondo o potencial da nanotecnologia farmacêutica como ferramenta destinada ao combate desse câncer gástrico. Diante desse contexto, o objetivo da pesquisa foi demonstrar o potencial da nanotecnologia farmacêutica como ferramenta destinada ao combate de câncer de estômago utilizando uma revisão integrativa de literatura.

## 2 METODOLOGIA

O estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura com o propósito de agregar conhecimentos para a formação e atualização acadêmica dos profissionais de saúde a respeito dos progressos e avanços da nanomedicina, pois esse método proporciona a síntese do conhecimento à partir da busca de artigos indexados em bibliotecas virtuais (NUNES; DOS SANTOS; DE OLIVEIRA SERRA, 2014), além de consistir em um

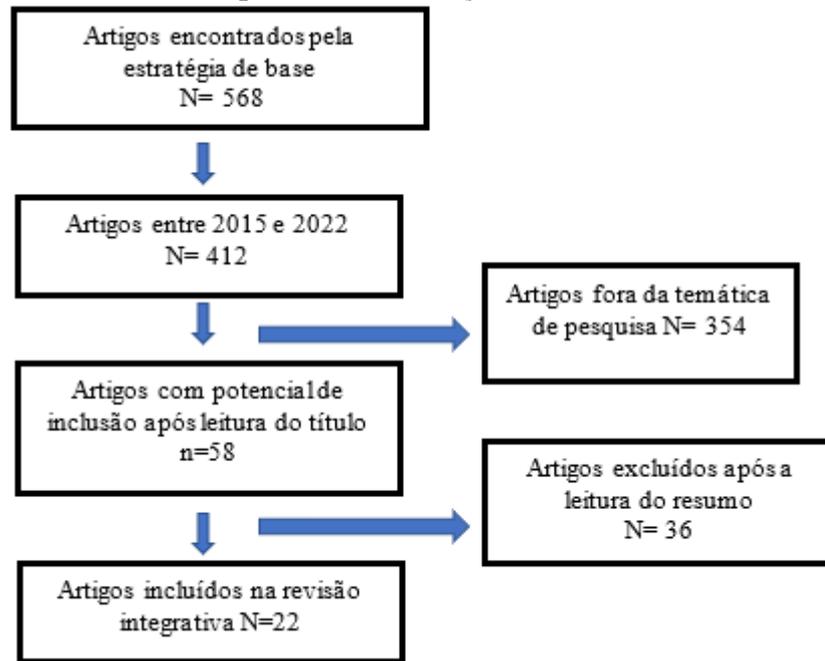
método que pode proporcionar a incorporação da aplicabilidade de resultados de estudos significativos na prática, com ampla abordagem metodológica referente às revisões, permitindo a compreensão completa do fenômeno analisado (GONÇALVES; HAAS, 2021).

Para a execução da pesquisa, realizou-se uma busca nas seguintes bases de dados: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline), Scientific Electronic Library Online (SCIELO); Foram utilizados, para busca dos artigos, os seguintes descritores e suas combinações nas línguas portuguesa e inglesa: nanomateriais, nanopartículas e câncer de estômago.

Para a realização da presente pesquisa serão seguidas seis etapas preconizadas na revisão integrativa: elaboração da questão norteadora do estudo; critérios para a seleção da amostra; categorização dos estudos; avaliação dos estudos incluídos na pesquisa; análise de dados e resultados; síntese do conhecimento evidenciado nos artigos. A busca resultou em 568 artigos, dos quais 412 foram publicados entre 2015 e 2022. A avaliação inicial deu-se pela leitura do título, excluindo-se artigos fora do tema “nanoterapia para o tratamento de Câncer Gástrico”, os artigos com poder de inclusão tiveram seus resumos avaliados de acordo com os critérios de elegibilidade.

A amostra final de artigos a serem inclusos na revisão integrativa foi de 22 publicados nos últimos sete anos. A Figura 1 mostra o fluxograma de seleção dos estudos.

Figura 1: Fluxo de seleção dos estudos



Fonte: Autores (2022).

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram utilizados artigos publicados na área da nanotecnologia como técnica para o tratamento de câncer no estômago, como embasamento para a construção do estudo, a partir dos resultados que serão apresentados.

Na Tabela 1, torna-se evidente que a nanotecnologia consiste em manipular a matéria na escala de nanômetros ( $10^{-9}$  metros), para criar estruturas com uma organização molecular diferenciada no combate a diversos tipos de câncer, inclusive o câncer de estômago.

Tabela 1: Artigos que abordam a nanotecnologia como ferramenta de combate ao câncer

Autor	Título do estudo	País	Benefício observado
ALAN et al., 2022	Curcumin Encapsulated into Biocompatible Co-Polymer PLGA Nanoparticle Enhanced Anti-Gastric Cancer and Anti- <i>Helicobacter Pylori</i> Effect.	Índia	A nanocurcumina pode ser utilizada como potencial terapêutico contra o câncer gástrico e <i>H. Pylori</i> .
ZOU et al., 2022	Antibiotics-free nanoparticles eradicate <i>Helicobacter pylori</i> biofilms and intracellular bacteria.	China	Elaboraram nanopartículas revestidas com fucoidan (FU) (FU/ML-LA/EB NPs) por meio de automontagem simples de derivado de biguanida (ácido metformina-linoleico, ML) e ácido linoleico (LA), encapsulando o inibidor de urease ebselen (EB) em vez de

			antibióticos para ter efeito antibacteriano.
<b>HWANG et al., 2022.</b>	Improving Antibacterial Activity of a HtrA Protease Inhibitor JO146 against <i>Helicobacter pylori</i> : A Novel Approach Using Microfluidics-Engineered PLGA Nanoparticles	Nova Zelândia	Os sistemas de entrega de medicamentos de nanopartículas surgiram como uma estratégia promissora para superar as limitações de drogas antimicrobianas, como estabilidade, biodisponibilidade e exposição insuficiente a alvos bacterianos de fármacos de difícil acesso
<b>HOU et al., 2022</b>	<i>Helicobacter pylori</i> Biofilm-Related Drug Resistance and New Developments in Its Anti-Biofilm Agents	China	Concluíram que direcionar biofilmes com compostos manométricos pode ser uma estratégia eficaz para diminuir a resistências do <i>H. pylori</i> aos fármacos
<b>GONÇALVES; HÁAS, 2021.</b>	Efetividade da Nanotecnologia para Medicamentos em Pacientes com Câncer: Revisão Integrativa da Literatura	Brasil	Com as propriedades químicas variadas e seus mecanismos de geração, certas nanopartículas apresentam efeitos tóxicos contra células tumorais diferentes, podendo apresentar um efeito antitumoral mais eficaz em determinadas linhagens tumorais principalmente em casos de câncer no estômago.
<b>FATEH et al., 2021</b>	Construction of metronidazole capped in gold nanoparticles against <i>Helicobacter pylori</i> : antimicrobial activity improvement	Iran	Indicaram a ligação do metronidazol às nanopartículas de ouro, além de realizar teste antimicrobiano de nanopartículas de ouro e metronidazol para observar o <i>Helicobacter pylori</i> teve zona de inibição de crescimento.
<b>DE SOUZA et al., 2021</b>	Highlighting the use of micro and nanoparticles based-drug delivery systems for the treatment of <i>Helicobacter pylori</i> infections	Brasil	Destaca o uso de micro e nanopartículas como importantes ferramentas tecnológicas para o tratamento infecções de <i>H. pylori</i> , com foco nos principais sistemas nanotecnológicos.
<b>SHEN et al., 2020.</b>	Antibacterial self-assembled nanodrugs composed of berberine derivatives and rhamnolipids against <i>Helicobacter pylori</i>	China	Foram preparados quatro tipos de nanodrogas automontadas versáteis contendo derivados lipofílicos de alquil berberina (BDs) e ramnolipídios (RHL) para superar as obstruções duplas da camada de muco e dos biofilmes de <i>H. pylori</i> .
<b>ALMEIDA FURQUIM DE CAMARGO et al.,</b>	New Silver(I) Coordination		Demonstra a atividade de complexos de prata em associação a nanopartícula

2020	Compound Loaded into Polymeric Nanoparticles as a Strategy to Improve In Vitro Anti- <i>Helicobacter pylori</i> Activity	Brasil	polimérica contra <i>H. pylori</i> e indica um potencial fármaco contra <i>H. pylori</i>
ZHANG et al., 2020.	Eradication of <i>Helicobacter pylori</i> : the power of nanosized formulations		Os nanocarreadores possuem pontos fortes únicos a esse respeito, devido ao fato de que podem proteger os medicamentos (como antibióticos) do ambiente hostil no estômago, penetrar na barreira da mucosa e fornecer medicamentos ao local desejado.
CHEN et al., 2019.	Rhamnolipid-involved antibiotics combinations improve the eradication of <i>Helicobacter pylori</i> biofilm in vitro: A comparison with conventional triple therapy.	China	Mostraram que combinação de um ramnolipídio (RHL) e antibióticos pode efetivamente inibir a formação de biofilme em menor concentração. Assim, o RHL pode ser usado como um potencial antibiótico adjuvante na terapia anti- <i>H. pylori</i> para aumentar a capacidade de erradicação de antibióticos em biofilmes.
LI et al., 2019.	Mucus penetration enhanced lipid polymer nanoparticles improve the eradication rate of <i>Helicobacter pylori</i> biofilm	China	Traz uma nova abordagem de nanopartículas contendo drogas que podem penetrar através das camadas de muco e erradicar efetivamente o biofilme de <i>H. pylori</i> fornece novas maneiras de tratar infecções persistentes por <i>H. pylori</i>
SPÓSITO et al., 2019.	In vitro and in vivo anti- <i>Helicobacter pylori</i> activity of <i>Casearia sylvestris</i> leaf derivatives	Brasil	Avaliar a ação anti - <i>H. pylori</i> in vitro e in vivo de derivados foliares de <i>C. sylvestris</i> incorporados ou não em um sistema nanoestruturado de liberação de fármacos.
SAFAROV, et al., 2019.	An overview of nanotechnology-based treatment approaches against <i>Helicobacter Pylori</i>	Turquia	Fornecer uma visão geral das limitações atuais e novas alternativas promissoras no tratamento de <i>H. Pylori</i> , como em destaque a localização da nanotecnologia para superar as falhas do tratamento e enfatizar as vantagens do uso de nanopartículas revestidas por membranas.
LIMA-DORA; TEIXEIRA-PRIMO; DE-MORAES-SOARES-ARAÚJO, 2019.	Reflexões bioéticas acerca da inovação em nanomedicamentos	Brasil	Foi realizada uma reflexão acerca dos desafios enfrentados pelos órgãos regulatórios em função da ausência, ou ainda, incipiente legislação, especialmente no Brasil, visto que os documentos disponíveis em relação a regulamentação, não incluem especificações para nanomedicamentos,
HATHROUBI et al., 2018	<i>Helicobacter pylori</i> Biofilm Formation and Its Potential Role in	USA	

	Pathogenesis		
<b>PRATA, 2018</b>	Nanooncologia: Tratamento de tumores malignos com nanopartículas	Brasil	Evidencia que as nanopartículas trazem a perspectiva de melhora do tratamento oncológico, uma vez que, conseguem entregar o fármaco diretamente na célula tumoral.
<b>COSTA; SILVA, 2017</b>	Estratégias nanotecnológicas para diagnóstico e tratamento do câncer	Brasil	A aplicação de nanopartículas funcionalizadas com biomarcadores e moléculas de reconhecimento celular não só vem permitindo o diagnóstico precoce e a localização de células tumorais, como também vem contribuído para otimizar o direcionamento do agente ativo no tumor, potencializando a eficácia do tratamento proposto em razão de características farmacocinéticas peculiares
<b>PEREZ, 2017.</b>	Nanovehículos para el tratamiento de la infección bacteriana I	Espanha	Esses nanossistemas podem transportar, proteger e direcionar agentes antimicrobianos para o local da infecção (alvo) para que doses maiores de medicamento possam ser administradas no local infectado, superando assim os mecanismos de resistência existentes com menos efeitos nocivos para o paciente.
<b>DALLA VALLE; TURRINI; DE BRITO POVEDA, 2017.</b>	1. Fatores intervenientes para o início do tratamento de pacientes com câncer de estômago e colorretal	Brasil	Os resultados apontaram que mais de 23% da população brasileira apresentam algum problema de câncer, e destes 15% são acometidos por câncer gástrico.
<b>YONEZAWA; OSAKI; KAMIYA, 2015.</b>	Biofilm Formation by Helicobacter pylori and Its Involvement for Antibiotic Resistance	Japão	Investigar a formação do biofilme de <i>H. pylori</i> pode ser eficaz na elucidação dos mecanismos detalhados de infecção e colonização por este microrganismo.
<b>CAI et al., 2015.</b>	Preparation and evaluation of lipid polymer nanoparticles for eradicating <i>H. pylori</i> biofilm and impairing antibacterial resistance in vitro.	China	Os lipídios mistos de ramnolipídios e fosfolipídios como camada externa de nanopartículas e PECS como núcleo interno produz um sistema capaz de romper significativamente biofilmes de <i>H. pylori</i> , eliminando o EPS, bem como inibindo a adesão e colonização de bactérias

Fonte: Autores (2022).

Os estudos citados na Tabela 1 destacam os benefícios verificados utilização da nanomedicina no combate à neoplasia de estômago. O desenvolvimento da nanotecnologia tem demonstrado um campo científico multidisciplinar, encontrando

aplicações nas mais diversas áreas, desde setores de energia e eletrônica até indústrias farmacêuticas. Na indústria farmacêutica, com o uso de nanomateriais desenvolveram-se os fármacos de liberação controlada, frequentemente descritos como “*Drug Delivery Systems*” (DDS), que oferecem inúmeras vantagens quando comparados a outros de dosagem convencional (PIMENTEL et al., 2007).

Os sistemas de entrega de medicamentos (DDS) de nanopartículas surgiram como uma estratégia promissora para superar as limitações de drogas antimicrobianas, como estabilidade, biodisponibilidade e exposição insuficiente a alvos bacterianos de fármacos de difícil acesso. Embora o tamanho seja uma característica coloidal vital das nanopartículas que governa as interações biológicas, a ausência tecnologia bem definida para controle de tamanho dificulta a investigação do tamanho ideal das nanopartículas para direcionar as células bacterianas (HWANG et al., 2022).

O uso de micro e nanopartículas são importantes ferramentas tecnológicas para o tratamento de infecções por *H. pylori*, com foco em sistemas nanotecnológicos, que incluem carreadores lipídicos nanoestruturados, lipossomas, nanoemulsões, nanopartículas metálicas e nanopartículas poliméricas, além de sistemas microtecnológicos como formas farmacêuticas tais como sistemas, magnéticos, flutuantes e mucoadesivos (DE SOUZA et al., 2021).

Abordagens de tratamento usando nanopartículas são alternativas ao tratamento do *H. Pylori* no que diz respeito ao aumento da resistência aos antibióticos. Assim, podem fornecer uma visão geral das limitações atuais e novas alternativas promissoras no tratamento do *H. Pylori*, destacando nanotecnologia para superar as falhas do tratamento e enfatizar as vantagens do uso de nanopartículas (SAFAROV, et al., 2019).

A Curcumina apresenta diversas atividades farmacológicas antioxidante, antimutagênica, anti-inflamatória, antidiarreica, antiescorbútica, porém sua baixa solubilidade limita sua aplicação médica e diante, a partir disso, ALAM et al. (2022) determinaram o efeito anticancerígeno e antibacteriano da nanocurcumina contra o câncer gástrico e *H. pylori*. Em outro estudo, FATEH et al. (2021) investigaram o efeito antimicrobiano de nanopartículas de ouro em cepas de *H. pylori*. ZHANG et al. (2020) reuniram estudos de diferentes agentes antibacterianos administrados por via oral por transportadores nanométricos para a erradicação do *H. pylori*.

Terapêuticos e agentes de contraste na forma de nanomateriais tem sido alvos de estudo pelo fator de serem combatentes promissores desta patologia, devido a interação das nanopartículas com biomoléculas, como por exemplo, anticorpos, receptores e

enzimas, tanto na superfície como dentro da célula. Modificando quimicamente a superfície, as nanopartículas podem ser revestidas e biofuncionalizadas a uma série moléculas bioativas para detecção seletiva, assim como para uma terapia não invasiva do câncer (COSTA; SILVA, 2017).

ZOU et al. (2022) sintetizaram nanopartículas revestidas com Fucoïdan (FU) (FU/ML-LA/EB NPs) por meio de automontagem simples de derivado de biguanida (ácido metformina-linoleico, ML) e ácido linoleico (LA), encapsulando o inibidor de urease ebselen (EB), em vez de antibióticos, para ter efeito antibacteriano. NPs FU/ML-LA/EB com carga negativa penetraram facilmente através da camada de muco gástrico para chegar aos locais de infecção e, em seguida, erradicar as substâncias poliméricas extracelulares (EPS) para destruir a estrutura dos biofilmes de *H. pylori*. Depois de fortalecer a permeabilidade da membrana bacteriana, as nanopartículas podem entrar no *H. pylori* e matar as bactérias inibindo a atividade da urease.

Os biofilmes são comunidades biológicas que possuem elevado grau de organização, onde as bactérias formam comunidades estruturadas, coordenadas e funcionais representam um risco substancial para a saúde e são os principais contribuintes para muitas infecções crônicas e recorrentes. Essa ligação entre bactérias associadas a biofilmes e infecções crônicas provavelmente resulta de uma maior tolerância aos tratamentos convencionais com antibióticos, bem como da ação do sistema imunológico (HATHROUBI et al., 2018). Assim, agentes na forma de nanopartículas antibiofilme têm sido investigados como terapias alternativas ou complementares aos antibióticos para reduzir a taxa de resistência aos medicamentos (HOU et al., 2022)

A prevalência de infecções por *Helicobacter pylori* pode estar relacionada com a formação de seu biofilme, que protegem as bactérias diminuindo significativamente sua sensibilidade aos antibióticos. Além disso, o *H. pylori* consegue colonizar o epitélio do trato gastrointestinal que é recoberto por uma camada de muco, atuando como outra barreira para evitar que os agentes antibacterianos atinjam os locais de colonização e nanodrogas automontadas versáteis contendo para superar as obstruções duplas da camada de muco e dos biofilmes combatendo a infecção (SHEN et al., 2020).

Pelo fato do *H. pylori* colonizar o epitélio do trato digestivo localizado sob as camadas de muco, reduz mais ainda mais a eficácia terapêutica, pois as camadas de muco têm a capacidade de reter e remover substâncias exógenas, incluindo fármacos. O uso de uma nanopartícula de polímero lipídico (LPNs) pode superar a obstrução das camadas de biofilme e muco. Estas LPNs empregam nanopartículas de quitosana e podem penetrar

através das camadas de muco e erradicar efetivamente o biofilme de *H. pylori* fornecendo uma opção de tratar infecções persistentes por *H. pylori* (LI et al., 2019).

Um estudo utilizou a combinação de um ramnolipídio (RHL) que melhorou significativamente a capacidade dos antibióticos para erradicar o biofilme do *H. pylori*, especialmente RHL combinado com Amoxicilina (AMX) e inibidores da bomba de prótons (PPI), pode erradicar mais de 95% do biofilme mostrando capacidade muito mais eficaz do que a terapia tripla convencional que usa Claritromicina (CLR) + AMX + PPI (CHEN et al., 2019).

Apesar de recentes avanços e extensivas pesquisas, os tratamentos disponíveis ainda são limitados à cirurgia, radioterapia, quimioterapia e imunoterapia, sendo relatadas falhas frequentes como resistência a drogas e questões farmacológicas e de toxicidade aliadas a inúmeros efeitos colaterais podem influenciar na diminuição a qualidade de vida do paciente. (COSTA; SILVA, 2017). Como alternativa para combater esse problema, estratégias usando princípios da Nanotecnologia tem permitido o direcionamento do fármaco para as células tumorais, sem que as células saudáveis sejam alvo de sua ação propiciando melhora significativa do tratamento e, conseqüente sucesso clínico (COSTA; SILVA, 2017).

O câncer gástrico está associado, a múltiplos fatores, dos quais pode-se destacar o consumo de alimentos com alto teor de sódio, defumados, vegetais em conserva, ingestão de nitratos e nitritos nos alimentos, na água consumida, nas carnes, falta de refrigeração em frutas frescas e vegetais, infecção por *Helicobacter pylori*, tabagismo, baixo nível socioeconômico, gastrite crônica atrófica da mucosa, metaplasia intestinal, anemia perniciosa e gastrectomia parcial por condições benignas, grupo sanguíneo A, história familiar de câncer e síndrome de Lynch II (SHICHIJO et al., 2017)

O *H. pylori* está mais presente em cânceres precoces que nos avançados, pois estes parecem tornar a mucosa gástrica imprópria para sua colonização. Assim, há a possibilidade de que em muitos estudos que não estabeleceram a presença da bactéria no processo carcinogênico, são possíveis que ela já tenha atuado na mucosa e posteriormente desaparecido (KAMADA et al., 2021).

O tratamento da bactéria é complexo, exigindo associação de antibióticos e uso concomitante de supressores ácidos para alcançar índices adequados de erradicação e mesmo assim cerca de 20% dos pacientes irão demandar retratamentos (SUGIMOTO; YAMAOKA, 2019). A Tabela 2 traz a lista de medicamentos mais utilizados no tratamento da patologia.

Tabela 2: Medicamentos utilizados no tratamento do *H. Pylori*

Princípio Ativo	Classe	Via de Administração	Fonte
Omeprazol	Inibidor da bombade Prótons	Intravenosa e Oral	MAIOLI, 2022.
Claritromicina	Antibiótico	Intravenosa e Oral	MAIOLI, 2022.
Metronidazol	Antimicrobiano	Oral	FELGA, 2010.
Levofloxacino	Antibiótico	Oral	LINS; LIMA; MAGALHÃES, 2010.
Vonoprazan	Inibidor da bomba de Prótons	Intravenosa e Oral	ICAZA, ; CASTRO; BOSCÁN, 2020.

Fonte: Autores (2022).

A análise do tratamento foi avaliada por protocolo. Sendo as linhas de tratamento definidas segundo o 3º Consenso Brasileiro de *Helicobacter pylori*. A primeira linha padrão compreende um inibidor de bomba de prótons em dose padrão, 500 miligramas de Claritromicina e 1 grama (g) de Amoxicilina ou 500 mg de Metronidazol se houver alergia à Penicilina, duas vezes por dia pelo período de sete dias (FELGA et al., 2010).

Os esquemas de tratamento de segunda e terceira linha compreendem um inibidor de bomba de prótons em dose padrão, duas vezes por dia, 1 g de Amoxicilina duas vezes por dia e 500 mg de Levofloxacino uma vez por dia, durante 10 dias ou um inibidor de bomba de prótons em dose padrão, 120 mg de sais de bismuto, 500 mg de Tetraciclina e 250 mg de Metronidazol, quatro vezes por dia pelo período de 10 a 14 dias (LINS; LIMA; MAGALHÃES, 2010).

O Vonoprazan tem vantagens sobre os inibidores da bomba de prótons (PPIs) tradicionais, pois se torna totalmente ativo no primeiro dia e fornece supressão de ácido mais efetiva. Por exemplo, 10 mg de Vonoprazan fornecem supressão ácida maior e mais longa do que o PPI mais potente, como 40 mg de Esomeprazol ou Rabeprazol administrados. No Japão, a administração de 20 mg de Vonoprazan forneceram taxas de cura entre 80% e 85% com *H. pylori* resistente à Claritromicina (BLANCHARD; CZINN, 2017). Esses resultados demonstram a possibilidade de altas taxas de cura com a administração de Vonoprazan-Amoxicilina, mas a otimização ainda é necessária, especialmente para as populações ocidentais, onde a massa corporal e a secreção de ácido tendem a ser altas. Embora tenha sido sugerido que níveis sanguíneos constantes de Amoxicilina podem ser necessários, isso é baseado na teoria há muitos exemplos de terapia eficaz com penicilina quando os níveis sanguíneos são intermitentes (BLANCHARD; CZINN, 2017).

A partir da avaliação dos principais medicamentos que tratam problemas de câncer, principalmente o relacionado ao estômago, surge uma inovadora técnica. A nanotecnologia é a aplicação tecnológica de objetos que tenham uma de suas dimensões físicas medindo entre 0,1 e 100 nanômetros, ou seja, aproximadamente  $10^{-9}$  metros ou 1 bilionésimo de metro (ALLEN JR; POPOVICH; ANSEL, 2013).

O estudo em torno da nanotecnologia é recente, tendo seu marco inicial em 1959 quando o físico americano Richard Feynman afirmou que ao homem um dia seria possível manipular os átomos de forma a construir estruturas de dimensões nanométricas, desde que as leis naturais fossem mantidas, o que possibilitaria a construção de materiais inexistentes na natureza (ALVES; MARTINS; SANTANA, 2008).

A maior das motivações para o desenvolvimento de objetos nanométricos reside na possibilidade de produção de moléculas inéditas que possuam diferentes e incomuns propriedades físicas e químicas. É papel da nanotecnologia se aproveitar destas novas propriedades que surgem para desenvolver produtos com diferentes tipos de aplicações tecnológicas (GONÇALVES; HAAS, 2021).

O conceito de nanotecnologia no registro de medicamentos envolve não apenas a escala, mas as diferentes características resultantes de seu tamanho que levariam a um melhor desempenho terapêutico do produto. Desse modo, o perfil diferenciado de liberação de fármacos a partir nanocarreadores, bem como a distribuição distinta (especificidade e/ou penetração em tecidos) alcançada fundamenta conceitos biofarmacêuticos que são, na maioria das vezes, relatados como vantagens dos nanocarreadores (VIEIRA; GAMARRA, 2016).

A nanofarmacologia se baseia inicialmente em perfis farmacocinéticos modulados como no aumento da meia-vida, biodisponibilidade, alterações nas ações dos fármacos, tais como, alterações farmacodinâmicas que resultem em maior eficácia do medicamento. É importante conhecer alguns dos nanocarreadores mais descritos amplamente em publicações científicas, sendo alguns já usados clinicamente (VIEIRA; GAMARRA, 2016).

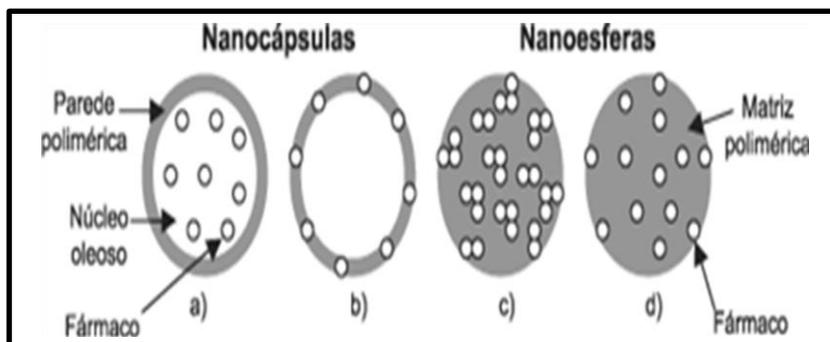
Os Lipossomas são estruturas vesiculares com interior aquoso delimitado por uma (unilamelares) ou mais (multilamelares) bicamadas lipídicas concêntricas que podem conter colesterol para aumentar a rigidez. O tipo de lipídio usado pode conferir furtividade quando peguados ou mesmo responsividade, para aqueles que são sensíveis a mudanças de temperatura ou potencial hidrogeniônico (BATISTA, 2007).

Os principais métodos de produção de lipossomas descritos são hidratação do filme lipídico e injeção de etanol. No primeiro, se promove a hidratação com água ou tampão de um filme lipídico sob agitação, o qual é formado após a dissolução em solvente orgânico, seguida da evaporação do solvente. Os lipossomas produzidos por esta técnica resultam em um conteúdo heterogêneo com vesículas multilamelares com mais de um de diâmetro, requerendo etapas adicionais de preparação, como sonicação ou extrusão, para reduzir e uniformizar o tamanho das vesículas (BATISTA, 2007).

O rápido clearance é um dos principais problemas dos lipossomas convencionais relativos à adsorção de proteínas (biocorona) para os não pegulados, assim como a fragilidade osmótica. A pegulação é o processo pelo qual as cadeias de polietilenoglicol estão ligadas na superfície dos lipossomas, o que leva a um prolongamento no tempo de circulação sanguínea dos lipossomas em comparação com as preparações lipossomais convencionais, e aumento da meia-vida (APOLINÁRIO et al., 2020).

Outros nanocarregadores eficientes são as nanopartículas poliméricas aplicados à liberação controlada de fármacos relativa a dois tipos de estruturas diferentes, e nanocápsulas e nanoesferas como demonstrado na Figura 1. Alves, Martins e Santana (2018) explicam que nanoesferas são sistemas em que o fármaco se encontra homogeneamente disperso ou solubilizado no interior da matriz polimérica. Desta forma obtém-se um sistema monolítico, onde não é possível identificar um núcleo diferenciado. Nanocápsulas, ao contrário, constituem os chamados sistemas do tipo reservatório, onde é possível identificar um núcleo diferenciado, que pode ser líquido ou sólido. Assim, a substância encontra-se envolvida por uma membrana, geralmente polimérica, isolando o meio externo do núcleo (ALVES; MARTINS; SANTANA, 2008).

Figura 1: Representação esquemática de nanocápsulas e nanoesferas poliméricas



Fonte: Alves e Martins (2018) adaptado pelos autores.

As nanopartículas podem ser preparadas por diversos métodos, os quais podem ser classificados em dispersos de polímeros pré-formados e polimerização interfacial de monômeros dispersos. Gennaro (2004) aponta desvantagens no método de polimerização interfacial de monômeros dispersos: o uso de polímeros não biodegradáveis que geram subprodutos não totalmente biocompatíveis, além de resíduos tóxicos provenientes dos monômeros, oligômeros, tensoativos residuais ou catalisadores presentes na reação. Podem ocorrer ainda reações com o fármaco, provocando degradação de outros componentes das nanopartículas (ALLEN JR; POPOVICH; ANSEL, 2013).

As nanopartículas lipídicas são caracterizadas segundo diversos critérios: ,como carga superficial (Potencial Zeta), tamanho e polidispersidade (Espectroscopia de Correlação de Fótons), morfologia (Microscopia de Força Atômica, Microscopia Eletrônica de Varredura, Difração de Raios X, ponto de fusão (Calorimetria Exploratória Diferencial), estruturas cristalinas (Difração de Raios X), características de material congelado (Microscopia Eletrônica por Criofratura), eficiência de encapsulação e capacidade de ligação da droga (Espectroscopia por Ultravioleta) (PIMENTEL et al., 2007).

Outra técnica bastante utilizada são nanocarregadores de barreira intestinal, que estabelecem como as técnicas de nanotecnologia aplicadas para o tratamento de câncer no estômago podem ser empregadas por via oral para diversas finalidades, sendo o aumento da biodisponibilidade uma das principais. A absorção de fármacos no trato gastrointestinal (TGI) ocorre de forma mais ampla no intestino, existindo três mecanismos principais pelos quais isso acontece após a molécula atravessar a camada de muco (BATISTA, 2007).

O primeiro é a absorção passiva, em que a molécula atravessa as células da membrana apical para a basolateral e entra na circulação sanguínea; devido à natureza lipídica da membrana plasmática, esse processo permite a penetração de moléculas lipofílicas, mas dificulta o transporte de compostos hidrofílicos, além de não ser seletivo. Outro meio passivo utiliza as *tight junctions* ou junções aderentes, zona em que uma célula se une a outra e permite a passagem de moléculas; esse, por sua vez, tem melhor transporte de moléculas hidrofílicas e não é seletivo. O último utiliza transportadores presentes na membrana apical que aceleram o processo de absorção e pode ser tanto passivo, quanto ativo; tem melhor seletividade e é responsável pela maior parte da absorção dos nutrientes (ALLEN JR; POPOVICH; ANSEL, 2013).

Na área da saúde, o conhecimento sobre nanotecnologia deve ser ampliado, pois a maior sensibilidade no diagnóstico e eficácia no tratamento, aliado à toxicidade reduzida das nanoterapias pode ser uma associação essencial no desenvolvimento de sistemas modernos para promover melhorias em relação ao prognóstico e qualidade de vida dos pacientes (OLIVEIRA; DE SOUZA LIMA, 2021).

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O câncer de estômago é um tumor maligno que surge em qualquer local do estômago e normalmente aparece como uma úlcera, provocando sintomas como azia constante, dor no estômago e perda de apetite. O câncer de estômago está associado a diversos fatores ambientais e a dieta inadequada talvez seja o mais conhecido dentre eles. A contaminação pela bactéria *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) pode aumentar o risco de aparecimento da doença, principalmente pela água e alimentos contaminados, pela falta de higiene e pelo contato com vômito ou fezes de pessoas que têm a bactéria, assim fazem-se necessários novas formas de combater a doença e estes materiais em escala manométrica podem ser usados no combate a infecção pelo *H. pylori*.

A análise dos trabalhos envolvidos neste estudo mostrou a potencialidade da nanotecnologia no auxílio ao combate ao câncer do estomago em que as propriedades estruturais e de composição química das nanopartículas fazem com que estas se tornem uma ferramenta importante ao combate a células tumorais reduzindo os efeitos adversos causados pelo escape do sítio alvo e não especificidade molecular, como é observado na maioria das técnicas terapêuticas anticancerígenas. Assim, o avanço na nanotecnologia pôde trazer inovações em diversas áreas do conhecimento, bem como o desenvolvimento dos fármacos de liberação modificada, portanto, pesquisas adicionais são necessárias para explorar a atividade e desenvolvimento destes materiais.

## REFERENCIAS

- ALAM, Jawed et al. Curcumin Encapsulated into Biocompatible Co-Polymer PLGA Nanoparticle Enhanced Anti-Gastric Cancer and Anti-*Helicobacter Pylori* Effect. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v. 23, n. 1, p. 61-70, 2022.
- ALLEN JR, Loyd V.; POPOVICH, Nicholas G.; ANSEL, Howard C. **Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos-9**. Artmed Editora, 2013.
- ALMEIDA FURQUIM DE CAMARGO, Bruna et al. New silver (I) coordination compound loaded into polymeric nanoparticles as a strategy to improve in vitro anti-*Helicobacter pylori* activity. **Molecular Pharmaceutics**, v. 17, n. 7, p. 2287-2298, 2020.
- ALVES, G. P.; MARTINS, F.; SANTANA, M. H. A. Nanotecnologia aplicada ao desenvolvimento de produtos farmacêuticos. **Fármacos & Medicamentos. São Paulo**, ano, v. 9, p. 44-50, 2008.
- APOLINÁRIO, Alexandra Conceição et al. Abrindo a caixa de pandora dos nanomedicamentos: há realmente muito mais 'espaço lá embaixo'. **Química Nova**, v. 43, p. 212-225, 2020.
- BATISTA, Cinthia Meireles; CARVALHO, Cícero Moraes Barros de; MAGALHÃES, Nereide Stela Santos. Lipossomas e suas aplicações terapêuticas: Estado da arte. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 43, n. 2, p. 167-179, 2007.
- BLANCHARD, Thomas G.; CZINN, Steven J. Identification of *Helicobacter pylori* and the evolution of an efficacious childhood vaccine to protect against gastritis and peptic ulcer disease. **Pediatric Research**, v. 81, n. 1, p. 170-176, 2017.
- BONIFÁCIO, Bruna Vidal et al. Antimicrobial activity of natural products against *Helicobacter pylori*: a review. **Annals of clinical microbiology and antimicrobials**, v. 13, n. 1, p. 1-10, 2014.
- CAI, Jie et al. Preparation and evaluation of lipid polymer nanoparticles for eradicating *H. pylori* biofilm and impairing antibacterial resistance in vitro. **International journal of pharmaceutics**, v. 495, n. 2, p. 728-737, 2015.
- CHEN, Xiaonan et al. Rhamnolipid-involved antibiotics combinations improve the eradication of *Helicobacter pylori* biofilm in vitro: A comparison with conventional triple therapy. **Microbial pathogenesis**, v. 131, p. 112-119, 2019.
- COSTA, Alessandro Mariano; SILVA, Viviane Viana. Estratégias nanotecnológicas para diagnóstico e tratamento do câncer. **Revista Saúde e Meio Ambiente**, v. 5, n. 2, p. 1-13, 2017.
- DALLA VALLE, Thaína; TURRINI, Ruth Natalia Teresa; DE BRITO POVEDA, Vanessa. Fatores intervenientes para o início do tratamento de pacientes com câncer de estômago e colorretal. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 25, p. e2879, 2017.
- DE SOUZA, Maurício Palmeira Chaves et al. Highlighting the use of micro and nanoparticles based-drug delivery systems for the treatment of *Helicobacter pylori* infections. **Critical reviews in microbiology**, v. 47, n. 4, p. 435-460, 2021.

FATEH, Roohollah et al. Construction of metronidazole capped in gold nanoparticles against *Helicobacter pylori*: antimicrobial activity improvement. **Folia medica**, v. 63, n. 2, p. 197-202, 2021.

FELGA, Guilherme et al. Clarithromycin-based triple therapy for *Helicobacter pylori* treatment in peptic ulcer patients. **The Journal of Infection in Developing Countries**, v. 4, n. 11, p. 712-716, 2010.

GENNARO, Alfonso R. **Remington, a ciência ea prática da farmácia**. Guanabara Koogan, 2004.

GONÇALVES, Laura Faustino; HAAS, Patrícia. Efetividade da Nanotecnologia para Medicamentos em Pacientes com Câncer: Revisão Integrativa da Literatura. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 67, n. 3, 2021.

HATHROUBI, Skander et al. *Helicobacter pylori* biofilm formation and its potential role in pathogenesis. **Microbiology and Molecular Biology Reviews**, v. 82, n. 2, p. e00001-18, 2018.

HOU, Chong et al. *Helicobacter pylori* Biofilm-Related Drug Resistance and New Developments in Its Anti-Biofilm Agents. **Infection and Drug Resistance**, v. 15, p. 1561, 2022.

HWANG, Jimin et al. Improving Antibacterial Activity of a HtrA Protease Inhibitor JO146 against *Helicobacter pylori*: A Novel Approach Using Microfluidics-Engineered PLGA Nanoparticles. **Pharmaceutics**, v. 14, n. 2, p. 348, 2022.

ICAZA, Javier David Lara; CASTRO, Tania Triana; BOSCAN, Alisbeth Fuenmayor. *Helicobacter Pylori*, esquemas de tratamiento y su efectividad en la actualidad. **RECIAMUC**, v. 4, n. 4 (esp), p. 113-124, 2020.

KAMADA, Tomoari et al. Evidence-based clinical practice guidelines for peptic ulcer disease 2020. **Journal of gastroenterology**, v. 56, n. 4, p. 303-322, 2021.

KHAN, Ibrahim; SAEED, Khalid; KHAN, Idrees. Nanoparticles: Properties, applications and toxicities. **Arabian journal of chemistry**, v. 12, n. 7, p. 908-931, 2019.

LI, Pengyu et al. Mucus penetration enhanced lipid polymer nanoparticles improve the eradication rate of *Helicobacter pylori* biofilm. **Journal of Controlled Release**, v. 300, p. 52-63, 2019.

LIMA-DORA, Cristiana; TEIXEIRA-PRIMO, Fabian; DE-MORAES-SOARES-ARAÚJO, Gabriela. Reflexiones bioéticas acerca de la innovación en Nanomedicamentos. **Revista de Bioética y Derecho**, n. 45, p. 197-212, 2019.

LINS, Ana Kelly; LIMA, Roberto A.; MAGALHÃES, Marcelo. Clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* in Recife, Brazil, directly identified from gastric biopsies by polymerase chain reaction. **Arquivos de gastroenterologia**, v. 47, p. 379-382, 2010.

MAIOLI, Mariana E. et al. Erradicação do *Helicobacter pylori* em candidatos a transplante renal. **Brazilian Journal of Nephrology**, 2022.

NUNES, Leia Cristina de Souza Miranda; DOS SANTOS, Carlos Alberto Andrade; DE OLIVEIRA SERRA, Maria Aparecida Alves. Fatores de risco e cuidados de enfermagem ao idoso hipertenso: revisão integrativa. **SANARE-Revista de Políticas Públicas**, v. 13, n. 2, 2014.

OLIVEIRA, Andressa Mendes Bittencourt; DE SOUZA LIMA, Bruna Soares. NANOMEDICINA: APLICACÕES NO DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DO CÂNCER. **Revista Saúde e Meio Ambiente**, v. 12, n. 1, p. 84-101, 2021.

PIMENTEL, Lúcio Figueira et al. Nanotecnologia farmacêutica aplicada ao tratamento da malária. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 43, n. 4, p. 503-514, 2007.

PRATA, Michelle Santana et al. nanonColoGia: tratamento de tumores malignos com nanopartículas. **Caderno de Graduação-Ciências Biológicas e da Saúde-UNIT-SERGIPE**, v. 4, n. 1, p. 67-67, 2017.

RODRIGUES, Maria Carolina Pereira et al. Family history of gastric cancer in dyspeptic patients referred for endoscopic screening. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 34, 2021.

SAFAROV, Tural et al. An overview of nanotechnology-based treatment approaches against *Helicobacter Pylori*. **Expert review of anti-infective therapy**, v. 17, n. 10, p. 829-840, 2019.

SBALQUEIRO, Giovanni et al. Uso da nanotecnologia para o desenvolvimento de fármacos. **Revista Saúde e Desenvolvimento**, v. 12, n. 10, p. 242-252, 2018.

SERRA, Maria Aparecida AO et al. Correlation between the symptoms of upper gastrointestinal disease and endoscopy findings: Implications for clinical practice. **Journal of Taibah University Medical Sciences**, v. 16, n. 3, p. 395-401, 2021.

SHEN, Yuanna et al. Antibacterial self-assembled nanodrugs composed of berberine derivatives and rhamnolipids against *Helicobacter pylori*. **Journal of Controlled Release**, v. 328, p. 575-586, 2020.

SHICHIJO, Satoki et al. Application of convolutional neural networks in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection based on endoscopic images. **EBioMedicine**, v. 25, p. 106-111, 2017.

SPÓSITO, Larissa et al. In vitro and in vivo anti-*Helicobacter pylori* activity of Casearia sylvestris leaf derivatives. **Journal of ethnopharmacology**, v. 233, p. 1-12, 2019.

SUGIMOTO, Mitsushige; YAMAOKA, Yoshio. Role of vonoprazan in *Helicobacter pylori* eradication therapy in Japan. **Frontiers in Pharmacology**, p. 1560, 2019.

VIEIRA, Débora Braga; GAMARRA, Lionel Fernel. Avanços na utilização de nanocarreadores no tratamento e no diagnóstico de câncer. **Einstein (São Paulo)**, v. 14, p. 99-103, 2016.

YONEZAWA, Hideo; OSAKI, Takako; KAMIYA, Shigeru. Biofilm formation by *Helicobacter pylori* and its involvement for antibiotic resistance. **BioMed research international**, v. 2015, 2015.

ZHANG, Qianyu et al. Eradication of *Helicobacter pylori*: the power of nanosized formulations. **Nanomedicine**, v. 15, n. 05, p. 527-542, 2020.

ZOU, Yiqing et al. Antibiotics-free nanoparticles eradicate *Helicobacter pylori* biofilms and intracellular bacteria. **Journal of Controlled Release**, v. 348, p. 370-385, 2022.