

## **Revisão sistemática sobre nanopartículas carreadoras de fármacos: lipossomos, uma ferramenta em ascensão no tratamento do câncer de mama**

### **Systematic review on drug carrier nanoparticles: liposomes, an ascending tool in the treatment of breast cancer**

DOI:10.34119/bjhrv5n2-156

Recebimento dos originais: 27/01/2022

Aceitação para publicação: 25/02/2022

#### **Josenildo dos Santos de Andrade**

Graduando em Farmácia no Centro Universitário Aparício Carvalho

Instituição: Centro Universitário Aparício Carvalho - FIMCA

Endereço: Av. Mamoré, 3580, Tancredo Neves, Porto Velho, RO, CEP: 76829-462

E-mail: tr.josenildoraioisx@gmail.com

#### **João Marculino Da Silva Júnior**

Graduando em Farmácia no Centro Universitário Aparício Carvalho

Instituição: Centro Universitário Aparício Carvalho - FIMCA

Endereço: R. Manoel Laurentino De Souza, 2800, Embratel, Porto Velho-RO

E-mail: joaomarculinodasilvajunior@gmail.com

#### **Neuza Biguinati de Barros**

Doutora Docente no Centro Universitário Aparício Carvalho

Instituição: Centro Universitário Aparício Carvalho - FIMCA

Endereço: R. das Ararás, 241, Eldorado, Porto Velho, RO, CEP: 76811-678

E-mail: neuzabiguinati@gmail.com

#### **Rogelio Rocha Barros**

Docente no Centro Universitário Aparício Carvalho

Instituição: Centro Universitário Aparício Carvalho - FIMCA

Endereço: R. das Ararás, 241, Eldorado, Porto Velho, RO, CEP: 76811-678

E-mail: rogel.lio@hotmail.com

#### **Jose Francisco C. de Carvalho**

Docente no Centro Universitário Aparício Carvalho

Instituição: Centro Universitário Aparício Carvalho - FIMCA

Endereço: R. das Ararás, 241, Eldorado, Porto Velho, RO

E-mail: jfchavesc@gmail.com

### **RESUMO**

A presente pesquisa objetiva descrever os benefícios da utilização dos lipossomos no tratamento do câncer de mama. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, qualitativa/qualitativa, realizada entre os meses de janeiro a Abril 2021, nas bases de dados da Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Literatura Internacional em Ciências da Saúde (PUBMED), na Biblioteca Eletrônica Científica Online (SciELO) e PUBMED/MEDLINE dados bibliográficos da Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos da América. As pesquisas nas fontes acima possibilitarão a busca por estudos

publicados no cenário nacional e internacional, a partir da inclusão de artigos científicos disponíveis na íntegra, em livre acesso, publicados no período entre 2016 a 2020. Os idiomas pesquisados são português, inglês e espanhol. O interesse são aqueles aqueles que, após leitura do título e resumo, abordassem aspectos relacionados à temática do estudo, demonstrando a atuação dos lipossomas na diminuição do processo cancerígeno das mamas. Foram selecionados 21 artigos para subsidiar a revisão de literatura. Destacou-se nesse estudo, a importância do uso da nanotecnologia para o tratamento eficaz dos diferentes tipos de câncer e nesse contexto os lipossomas podem desenvolver a função de transportar distintos fármacos até a área afetada pelo tumor do câncer de mama. Esse tipo de tratamento, aliado ao diagnóstico precoce, demonstra enorme potencial de eficácia na erradicação tumoral, minimizando risco e efeitos adversos com benefícios efetivos aos pacientes em tratamentos.

**Palavras-chave:** lipossomas, câncer de mama, nanotecnologia, aplicação terapêutica.

## ABSTRACT

This research objective describes the benefits of using Liposomes for the treatment of breast cancer. This is an integrative literature review, qualitative / qualitative, carried out between the months of January 2021 to April 2021, in the databases of Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS), International Literature in Health Sciences (PUBMED), in the Online Scientific Electronic Library (Scielo) and PUBMED / MEDLINE bibliographic data from the National Library of Medicine of the United States of America, which will enable the search for studies published in the national and international scenario, based on the inclusion of scientific articles available in full, in free access, published in the period between 2016 and 2020, in Portuguese, English and Spanish, as well as those that, after reading the title and abstract, addressed aspects related to the theme of the study, demonstrating the performance of liposomes in decreasing the cancerous process of the breasts. Twenty-one articles were selected to support the literature review. This study highlighted the importance of using nanotechnology for the effective treatment of different types of cancer and, in this context, liposomes can play a role in transporting different drugs to an area affected by the breast cancer tumor, in addition to allowing diagnosis and the location of tumor cells, as well as contributing to optimize the targeting of the active agent in the tumor, enhancing the effectiveness of the proposed therapy.

**Keywords:** liposomes, breast cancer, nanotechnology, therapeutic application.

## 1 INTRODUÇÃO

Câncer é um termo genérico para um grande grupo de doenças que podem afetar qualquer parte do corpo. Outros termos usados são tumores malignos e neoplasias. Uma característica do câncer é o desenvolvimento rápido de células anormais, que crescem além de seus limites usuais e que podem invadir partes adjacentes do corpo e se espalhar para outros órgãos. Este desenvolvimento desordenado é um processo conhecido como metástase. As metástases são a principal causa de morte por câncer (OMS, 2021). De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), em seu relatório de 2020, o câncer causou 8,2 milhões de mortes em todo o mundo naquele ano. Aponta ainda que esse número deve aumentar para

22 milhões até 2035. Dentre os tipos de cânceres, o de mama é um dos mais comuns. Estima-se um número de aproximadamente 2,26 milhões de novos casos em 2020 (OMS,2021). Esta forma específica de neoplasia é uma das principais causas de morte de mulheres no mundo. Como todo tipo de câncer, o de mama tem o potencial de se espalhar para diferentes órgãos ao redor do corpo e formar metástases que podem se desenvolver até mesmo após a remoção cirúrgica do tumor primário e levando cerca de 685.000 mulheres à morte anualmente.

O tratamento para o câncer de mama sempre é muito invasivo, submetendo as mulheres diagnosticadas a possibilidades de cirurgias, em conjunto com a rádio e a quimioterapia, formando o tripé que é a base do tratamento. A quimioterapia é o tratamento sistêmico mais frequentemente usado para suprimir a proliferação de células cancerosas, em progressão da doença caminhando para metástase (SUN, et al., 2015). No entanto, as drogas quimioterápicas não apenas matam as células cancerosas em proliferação, mas também inevitavelmente atacam as células normais, causando efeitos adversos. Portanto, os veículos de drogas antitumorais que mantêm ou melhoram a eficácia da quimioterapia enquanto reduzem a gravidade das reações e efeitos colaterais são urgentemente necessários (THARKAR, et al., 2015).

As nanopartículas são cada vez mais usados como transportadores de fármacos para a terapia do câncer. Esta ferramenta tem atraído vários pesquisadores nas áreas de diagnósticos de câncer e descoberta de biomarcadores. Vários carreadores de fármacos antitumorais estão sendo testados em ensaios pré-clínicos e clínicos e se mostram promissores em ambientes terapêuticos e outros. A nanotecnologia oferece novas estratégias promissoras para o tratamento do câncer de mama e surgiu como uma ferramenta poderosa no combate ao câncer (LI, et al., 2017).

Barros et al., (2016) afirma que estes sistemas carreadores de drogas vêm sendo extensivamente estudados e aplicados na indústria farmacêutica, cosmética, alimentícia, veterinária e de diagnóstico clínico. Essa aplicação tem proporcionado inúmeros benefícios aos pacientes ao permitir que os profissionais de diversas áreas de abrangência da saúde tenham à disposição fármacos com a eficácia esperada nos tratamentos específicos

Estas vesículas carreadoras de fármacos oferecem estratégias promissoras para o tratamento do câncer de mama. As nanopartículas podem ser fabricadas para realizar mais de uma tarefa simultaneamente e podem ter uma série de funções, tais como atuar como um agente terapêutico, um veículo de entrega de fármacos ou ainda agentes de usados para exame de tomografia (PÉREZ-HERRERO; FERNÁNDEZ-MEDARDE, 2015).

No cenário atual, o campo de nanotecnologia está em rápida expansão devido aos esforços de cientistas e pesquisadores multidisciplinares. Nas últimas duas décadas, notáveis

progressos foram observados na área de medicamentos e de imagem usando os nanocarreadores como os multifuncionais lipossomos, imunolipossomos, etossomos, cubossomos, hexossomos, nanopartículas de ouro, nanopartículas magnéticas, micelas poliméricas, nanochifres de carbono, conjugados lipídico-droga e estratégia mediada por nanotubos de carbono, para entregar a terapêutica em locais alvo (MEHRA; JAIN, 2015).

Esta revisão resume os desenvolvimentos recentes no uso de nanomateriais na terapia do câncer. Especificamente, discutir-se-á o uso de lipossomas, nanopartículas de polímero, polímeros dendríticos e micelas como carreadores de drogas. Assim, pretende-se aqui se concentrar nas várias formas de nanopartículas que são usadas como agentes carreadores potenciais de fármacos para o tratamento do câncer, ilustrando seu uso em terapias para o câncer de mama. Este artigo também destaca as propriedades, o progresso atual na concepção e engenharia de nanopartículas.

## 2 METODOLOGIA

O presente estudo é uma revisão integrativa da literatura, utilizada por seu potencial de organização, síntese de conhecimentos e identificação de lacunas que contribuem na análise crítica de um objeto de estudo proposto. Para isso, seguir-se-á os seis passos para seu desenvolvimento: formulação da questão norteadora; busca na literatura; extração dos dados dos estudos selecionados; avaliação dos estudos; interpretação e síntese dos resultados; apresentação da revisão integrativa.

Sendo de caráter do tipo pesquisa qualitativa, que descreve, interpreta e compara os fatos sem considerar os seus aspectos numéricos em termos de regras matemáticas e estatísticas.

Para responder ao objetivo do presente estudo, formulou-se a seguinte questão norteadora: “Quais os benefícios da utilização dos lipossomas para o tratamento do câncer de mama?”

O levantamento bibliográfico foi realizado nas bases de dados da Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Literatura Internacional em Ciências da Saúde (PUBMED), na Biblioteca Eletrônica Científica Online (SciELO) e PUBMED/MEDLINE dados bibliográficos da Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos da América, o que possibilitará a busca por estudos publicados no cenário nacional e internacional.

Para a seleção dos estudos, optou-se pela inclusão de artigos científicos disponíveis na íntegra, em livre acesso, publicados no período entre 2016 a 2021, nos idiomas português, inglês e espanhol, bem como aqueles que, após leitura do título e resumo, abordassem aspectos

relacionados à temática do estudo. Serão excluídos os artigos duplicados, artigos de revisão, incompletos, de períodos anteriores ou que não abordem a temática.

Os estudos elegíveis serão lidos na íntegra, a fim de incluir ou não, aqueles que conseguirem responder à questão norteadora. A interpretação e síntese dos resultados encontrados serão apresentadas em uma tabela contendo os autores, ano, local e periódico de publicação, bem como os principais resultados quanto aos benefícios da utilização dos lipossomas para o tratamento do câncer de mama.

Os critérios de inclusão foram com artigos que disponibilizassem textos completos; produções na língua portuguesa e inglês publicadas; o espaço temporal delimitado foi o período de 2016 à 2021. Observados os fatores de exclusão como enfoques de estudo em assuntos que não era relevante para esta pesquisa.

Utilizando os descritores previamente consultados sendo: Lipossomas; Câncer de Mama; Benefícios; Aplicação Terapêutica; respectivamente, com os quais foram localizados 21 artigos, de acordo com esses termos, objetivo de estudo e critérios de inclusão.

### **3 RESULTADOS E DISCUSSÕES**

#### **3.1 A COMPLEXIDADE DO CÂNCER DE MAMA**

O câncer de mama (CM) é a segunda principal causa de morte relacionada aos cânceres. É o câncer invasivo mais comum em mulheres. Uma das suas características é o crescimento desordenado de células que invadem os tecidos e órgãos, podendo espalhar-se para outras regiões do corpo. Ao se dividirem rapidamente, estas células tendem a ser muito agressivas e incontroláveis, caracterizado por um crescimento rápido e desordenado de células, determinando a formação de tumores (acúmulo de células cancerosas) (HARBECK et al., 2019).

O CM é uma doença heterogênea formada por diversos subtipos com características patológicas e implicações clínicas distintas. Embora os homens sejam afetados, em menor grau, os fatores de risco mais significativos são o sexo (mulheres) e a idade avançada. Outros fatores de risco incluem obesidade, exposição ao estrogênio, consumo de álcool e histórico familiar. Nas últimas duas décadas, evidências acumuladas, tanto clínicas quanto experimentais, têm sugerido que CMs com diferentes características histopatológicas e biológicas exibem comportamentos distintos que levam a diferentes respostas ao tratamento e, portanto, devem receber diferentes estratégias terapêuticas (FRANCO et al., 2018)

Ao que tudo indica, é o resultado da interação dos fatores genéticos com estilo de vida, hábitos reprodutivos e meio ambiente conhecido como fatores de risco. Nesta perspectiva,

diversos fatores podem ocasionar o seu desenvolvimento, entre eles, os biológicos e ambientais, enfatizando àqueles relacionados à idade, aspectos endócrinos e genéticos. A referida neoplasia pode afetar uma das mamas e por vezes as axilas, apresentando-se, no início, como um nódulo consistente que pode ser indolor ou não.

### 3.2 A NANOTECNOLOGIA

Martins et al., (2017), afirmam que a nanotecnologia é um termo empregado para identificar o estudo de manipulação/criação de novos materiais e produtos em escala nanométrica. Tal estudo pode ser usado em várias áreas, inclusive na medicina e farmacêutica, com fins de utilizá-la para benefício dos tratamentos de diversas doenças, especialmente o câncer.

Para Freitas e Muniz (2020), a nanotecnologia visa obter um fármaco nanoestruturado, que venha controlar de forma específica e exata a liberação deste fármaco, de forma a atingir somente as células doentes. Dessa forma, apresentam as seguintes vantagens: biocompatibilidade, biodegradabilidade e seletividade, além de terem menores efeitos colaterais durante o tratamento (FREITAS; MUNIZ, 2020, p. 6).

Diversos estudos estão sendo realizados para possíveis tratamentos através de alguns recursos chamados de nanocarreadores, e dentre muitos nanocarreadores, existe a nanopartícula de lipossoma, que atualmente gera maior interesse aos pesquisadores. Isto porque os lipossomas possuem uma boa afinidade com o organismo humano devido a suas estruturas vesiculares formadas por bicamadas lipídicas intermediadas por compartimentos aquosos. Seu revestimento pode ser modificado utilizando polietilenoglicol, ou seja, o fármaco ou o nanomedicamento terá uma boa biodisponibilidade (MARTINS et al., 2017).

É uma área que vem sendo estudada para o tratamento do câncer porque pode ajudar numa melhor localização da célula tumoral devido as partículas que se encontram em nanoescala. Em relação ao câncer de mama, fármacos já utilizados, como o paclitaxel de albumina e doxorubicina lipossomal vem sofrendo modificações a base de nanopartículas. A doxorubicina lipossomal é um fármaco nanocarreador já aprovado pela FDA por vetorização passiva para tratamento do câncer de mama (MARTINS et al., 2017).

#### 3.2.1 Nanopartícula Lipossoma

Os lipossomas são vesículas microscópicas (nanocarreadores que podem ser associados a anticorpos monoclonais) que tem em sua composição uma ou mais bicamadas lipídicas concêntricas, nas quais há uma separação por um compartimento aquoso, nos quais é possível



carrear substâncias hidrofílicas. Estas substâncias são colocadas no referido compartimento. Com isso, há um claro ganho significativo da eficácia da substância ativa. Com isso, há redução da toxicidade dos medicamentos, levando a bons resultados terapêuticos quando direcionados a tipos celulares específicos que constituem tumores sólidos (MELO et al., 2020; MARTINS et al., 2017).

A nanopartícula lipossoma é carreador anfifílico, que tem biocompatibilidade, biodegradabilidade e isolamento do fármaco do meio circundante, podendo carrear fármacos hidrofílicos e hidrofóbicos (VIEIRA; GAMARRA; 2016).

Os lipossomas podem ser classificados de acordo com o método de preparação, tamanho e número de bicamadas lipídicas (lamelas), que apresentam em sua constituição. De acordo com o tamanho, as vesículas lipídicas são classificadas como: vesículas multilamelares (MLV), com diâmetro superior a 400 nm, que possuem a vantagem de serem facilmente preparados com o mínimo de equipamentos, mas sua principal desvantagem é a baixa capacidade de encapsulação; vesículas unilamelares grandes (LUV) de diâmetro superior a 100 nm, com a vantagem de alta capacidade de encapsulação de ativos hidrossolúveis; vesículas unilamelares pequenas (SUV) diâmetro entre 20 e 50 nm, tem a vantagem de apresentarem população relativamente homogênea (BARROS et al., 2016).

Múltiplas pesquisas já constataram o sucesso desses nanocarreadores, contendo fármacos antineoplásicos, sobretudo direcionados ao câncer de mama, destacando-se pela a minimização dos efeitos secundários para o paciente (MARTINS et al., 2017).

Hasan et al., (2020), explica que os lipossomas são alguns dos transportadores de entrega mais antigos, muito usados para a entrega de agentes bioativos às células e tecidos, de forma a protegê-los de barreiras fisiológicas. A partir do momento que são encapsulado em lipossomas, os agentes bioativos podem ser protegidos da digestão do estômago e absorvidos em grande parte quantidades no trato gastrointestinal.

Os principais constituintes dos lipossomas são os anfifílicos fosfolipídios, que também são os principais constituintes das membranas celulares. O revestimento de lipossomas estende seu tempo de vida *in vivo* e permite que os lipossomas se acumulem nos sítios de destino. Devido suas propriedades bioadesivas e de aumento de permeação, a quitosana recebe atenção substancial como um sistema de distribuição de drogas (HASAN et al., 2020).

O encapsulamento dos lipossomas é fundamental para que as nanopartículas magnéticas sejam guiadas liberando agentes quimioterápicos para o tumor, ou seja, localizadas em um alvo específico por campos magnéticos externos. O tratamento eficiente de doenças como o câncer, por meio da utilização dos nanocarregadores como sistemas de entrega do fármaco de forma

eficiente ao local da doença, possibilita o aumento das propriedades farmacológicas dos compostos que são utilizados no tratamento e diagnóstico do câncer. O desenvolvimento dos sistemas de liberação do lipossomas controlado é uma estratégia terapêutica crescente e que garante uma redução dos efeitos sistêmicos, apresenta uma ótima eficácia e que mantém uma concentração do ativo por um tempo maior na concentração desejada, garantindo uma comodidade posológica ao paciente (COSTA; SILVA, 2017).

### **3.2.2 As terapias direcionadas ao câncer: nanocarreadores de drogas, o futuro da quimioterapia.**

O câncer de mama é o tipo de câncer que apresenta o maior índice de incidência e mortalidade no mundo. Levando-se em consideração a ineficácia e falta de seletividade dos tratamentos atuais, que ocasionam muitos efeitos colaterais, existe uma necessidade de minimizar danos ao paciente e aumentar a especificidade para as células tumorais da mama. Neste contexto, diversas pesquisas utilizando o lipossomas para fazer carreamento de fármacos, vem se destacando por apresentarem biocompatibilidade e biodegradabilidade, e não serem tóxicas e nem imunogênicas (ROCHA et al., 2018, FREITAS; MUNIZ, 2020). Pois, uma vez no local do tumor, é importante que esses lipossomas sejam gerados para liberar sua carga de maneira controlada e eficaz (AWAD et al., 2019). Aponta-se que que o lipossoma tem o potencial de ser um nanoagente eficaz para a terapia do câncer (WU et al., 2019; COSTA; SILVA, 2017).

No estudo de Rocha et al., (2018) verificou-se que, o desenvolvimento de lipossomas com potencial para de carrear RNA de interferência (RNAi) pode levar ao silenciamento de genes-alvo. Os autores compreendem tal método uma terapêutica promissora no tratamento oncológico, visto que, os lipossomas possui a capacidade da especificidade de entrega e ação, visto que como carreador de RNAi, os lipossomas se mostram biocompatíveis, além de ser possível alterar as propriedades da superfície lipossomal, podendo se adicionar carga superficial, pegulação e inclusão/modificação de ligante para aumentar a eficiência e especificidade de entrega da carga terapêutica no tecido-alvo.

Quando utilizada essa nanotecnologia em fármacos para o tratamento do câncer de mama, diversos estudos apontam que há um maior controle, melhoria da propriedade do medicamento, diminui os efeitos tóxicos do fármaco. No estudo de Freitas e Muniz (2020), foi utilizado o paclitaxel associado à albumina e a doxorubicina com nanopartícula lipossoma na terapia do CM. Destacando-se a lipossoma e a nanopartícula polimérica e pode-se constatar as



vantagens dos nanomedicamentos no tratamento, haja vista que, os medicamentos empregados apresentam seletividade e menores efeitos colaterais.

No estudo de Yaari et al., (2016), foram empregados lipossomas carregadas com vários fármacos e com DNAs sintéticos, semelhantes aos códigos de barras, para tratamento de câncer, injetados por via intravenosa. Viu-se que os lipossomos acumularam-se, tendo preferência por tumores sólidos e penetraram por meio das imperfeições nas paredes das células tumorais, o que revela a melhoria no que tange a permeabilidade e retenção. Justifica-se esse aperfeiçoamento, devido o código de barras de DNA ser uma sequência de nucleotídeos e quando é combinada com nanomoléculas, pode melhorar a entrega de drogas anticâncer. Além disso, a marcação com o DNA permitiu analisar e comparar o efeito terapêutico de cada droga testada.

Em um estudo que testou o carreamento de lipossomos com pemetrexedo, sendo este um fármaco usado no tratamento de câncer de mama e que apresenta um índice elevado de resistência a múltiplas drogas (MDR), apresentaram maior atividade antitumoral e promoveram redução, significativa, do volume do tumor. O trabalho destacou, que algumas proteínas (BCRP e a ABCC11/MRP8) presentes nas células tumorais de câncer de mama estão diretamente ligadas a resistência da doença, visto que dificultam o tratamento exitoso, com métodos tradicionais (BAI et al., 2018).

O estudo de Shukla et al., (2019), testou o uso do lipossomas encapsulados em cloridrato de metformina (Met), na busca de bons resultados terapêuticos em doses reduzidas contra o câncer de mama. Desta forma, foi preparado usando hidratação de película fina através de vários métodos de carregamento; carregamento passivo, carga ativa e filme lipídico carregado com droga. O método de filme carregado com droga exibiu máximo eficiência de aprisionamento (65%) em comparação com o carregamento ativo (25%) e o carregamento passivo (5%). Resultou em inibição da atividade metastática e atividade indutora de apoptose. Com os resultados obtidos, pode-se especular que o encapsulamento lipossomal da metformina oferece uma abordagem potencialmente promissora e conveniente para maior eficácia e biodisponibilidade em tratamento de câncer de mama (SHUKLA et al., 2019).

Awad et al., (2019), explicam que lipossomas direcionados possuem alto potencial na entrega específica e eficaz de sua terapia carregada ao local do tumor. Neste estudo, peguilado (furtivo) lipossomas conjugados com albumina de soro humano (HSA) foram investigados para a entrega de um modelo droga (calceína) para as células do câncer de mama. Os resultados fluorescentes mostraram que a absorção de calceína pelos duas linhas celulares de câncer de mama (MDA-MB-231 e MCF-7) foi significativamente maior com os lipossomas HSA-PEG

em comparação com os lipossomas de controle não direcionados. Houve a exposição a ultrassom (LFUS) o que resultou em uma captação estatisticamente significativa de calceína em comparação com a captação sem ultrassom. O sistema de entrega de drogas descrito que envolve a combinação de lipossomas direcionados formulação com técnicas de disparo ultrassônico, promete ser a terapia certa e segura para tratar o câncer de mama, de maneira eficaz e específica para o local. A força mecânica produzida por meio do ultrassom ondas aumentaram a absorção celular dos lipossomas e liberação de calceína gerada dos nanocarreadores, portanto, aumentando a absorção de calceína pelas células cancerosas. Assim, o lipossoma revestido com HSA acoplado com trigonometria mediada por ultrassom liberação de medicamento gerada tem potencial absorvente na quimioterapia do câncer de mama. De forma que, a formulação com técnicas de queima ultrassônica promete uma terapia segura, eficaz e específica para o câncer de mama.

O tratamento convencional falha em eliminar completamente as células cancerosas de mama altamente invasivas, e a maioria das células cancerosas de mama sobreviventes tendem a se reprodiferar e metastatizar. A combinação dos dois lipossomas direcionados exerceu forte toxicidade nas células MDA-MB-435S e inibiu efetivamente a metástase de células tumorais. Estudos de mecanismo de ação mostraram que os lipossomas daunorrubicina modificados podem regular negativamente algumas proteínas relacionadas à metástase. Estes estudos também demonstraram que os lipossomas direcionados permitiram que o fármaco quimioterápico se acumulasse seletivamente no local do tumor, exibindo assim um efeito antitumoral distinto. Portanto, a combinação de lipossomas de daunorrubicina direcionados e lipossomas de emodina direcionados pode fornecer um tratamento potencial para o câncer de mama invasivo (FU et al., 2020).

A estratégia em que os nanocarregadores levam os agentes quimioterápicos vem se mostrando promissora no intuito de aumentar a eficácia terapêutica do câncer. Nesse contexto, Jose et al., (2019), desenvolveram estudo com lipossomas sensíveis à temperatura carregados com drogas duplas de tamoxifeno e imatinibe para tratar o câncer de mama. Preparou os lipossomas usando 1,2-dipalmitoil- sn -glicero-3-fosfocolina (DPPC), monopalmitoil-2-hidroxi- sn-glicero-3-fosfocolina (MPPC), e múltiplos agentes tensoativos. Os lipossomas sensíveis à temperatura co-encapsulados com tamoxifeno e imatinib foram investigados quanto à sua atividade sinérgica contra células de câncer de mama MCF-7 e MDA-MB-231. As nanopartículas lipossomais apresentaram temperatura de transição de 39,4 ° C e eficiência de encapsulação > 70% para tamoxifeno e imatinibe.

Os lipossomas responsivos à temperatura mostraram mais de 80% da droga liberada em 30 minutos acima da temperatura de transição. Os lipossomas carregados com drogas duplas mostraram inibição do crescimento sinérgico contra as células de câncer de mama MCF-7 e MDA-MB-231 (JOSE et al., 2019).

No estudo de Cao et al., (2019), objetivou-se tratar o câncer de mama por meio da utilização de um sistema híbrido de termogel carregado de doxorubicina lipossomal, sendo esta administrada constantemente e sustentada de doxorubicina, uma pequena droga hidrofílica. Aqui, a doxorubicina lipossomal foi preparada por meio do método tradicional de dispersão de filme com o tamanho de partícula de 75 nm e eficiência de aprisionamento de fármaco de 86%. O hidrogel carregado com lipossoma passou em um estado sol (ocorre quando as moléculas dispersantes afastam as partículas dispersas umas das outras), à temperatura ambiente e foi convertido no estado de gel (ocorre quando as partículas dispersas encontram-se extremamente unidas, muito próximas umas das outras), à temperatura corporal e se degradaria gradualmente durante o tempo in vivo. A liberação da droga de. Os resultados revelaram que o DOX-Lip-Gel tem melhor eficiência antitumoral, bem como efeitos colaterais mais baixos (CAO et al., 2019).

O estudo de Franco et al., também aposta no uso da doxorubicina (DOX), porém, isolada de *Streptomyces peucetius var. césio*, como uma droga quimioterápica potente que é usada com sucesso para tratar várias formas de tumores líquidos e sólidos. O DOX exerce seus efeitos por intercalação em DNA e inibição de topoisomerasas I e II, causando danos ao DNA e a formação de espécies reativas de oxigênio, resultando na ativação de caspases, o que acaba levando à apoptose. Os autores alertam para o fato de que, a DOX também pode causar cardiotoxicidade, com os pacientes permitidos apenas uma dose cumulativa ao longo da vida de 550 mg / m<sup>2</sup>. Os esforços para diminuir a cardiotoxicidade e aumentar o tempo de circulação sanguínea do DOX levaram à aprovação para uma formulação lipossomal PEGuilada (L-DOX), Doxil ® (conhecido internacionalmente como Caelyx ®). Ambos exibem melhores perfis de segurança cardiovascular; no entanto, eles não são atualmente aprovados para o tratamento de colesterol metastático (FRANCO et al., 2018).

No estudo de Najla et al., (2019), sintetizou-se lipossomas encapsuladores de doxorubicina para terapia de câncer de mama positivo para receptor de estrogênio com cloreto cianúrico sendo usado como uma molécula de ligação para anexar o grupo 3 – OH da estrona à superfície dos lipossomas. Em seguida, a liberação do fármaco a partir de lipossomas foi estudada usando ondas de ultrassom como mecanismo de disparo com diferentes frequências e densidades de potência. Além disso, foi avaliada a absorção de drogas por duas linhas celulares

ER-positivas e ER-negativas, com a primeira linha celular sendo examinada posteriormente para estudar o efeito sinérgico do direcionamento do mediador do receptor e do gatilho de ultrassom. Os tamanhos dos lipossomas carregados com calceína (como um fármaco modelo doxorrubicina) foram determinados por dispersão de luz dinâmica e foram caracterizados como grandes vesículas unilamelares (LUVs). A liberação dos lipossomas preparados, desencadeada por ondas de ultrassom (US) em baixa frequência (20 kHz) e alta frequência (1,07 e 3,24 MHz), em várias densidades de potência, foi determinada pelo monitoramento das mudanças na fluorescência da calceína, por meio de um espectrofluorômetro. O aumento das densidades de potência mostrou um efeito significativo na liberação em altas frequências e durante os primeiros dois pulsos de US em baixa frequência. A ecogenicidade dos lipossomas foi comprovada e caracterizada em diferentes densidades de potência e frequências. Para confirmar a viabilidade do transportador como um transportador de doxorrubicina, os lipossomas encapsulando a doxorrubicina foram preparados usando o método de gradiente transmembranar de sulfato de amônio. Os lipossomas eram LUVs e eram sensíveis aos US, exibindo um comportamento semelhante aos lipossomas encapsuladores de calceína. A exposição ao ultrassom de baixa frequência revelou uma captação estatisticamente significativa de calceína em comparação com a captação sem ultrassom. O sistema de distribuição de droga descrito, compreendendo uma nova formulação lipossomal ecogênica (NAJLA et al., 2019).

Atualmente, a quimio e a radioterapia continuam sendo os métodos convencionais para o tratamento do câncer de mama triplo-negativo (TNBC), conhecido por seu mau prognóstico e alta taxa de mortalidade. Dois tipos de novos lipossomas TNBC de duplo direcionamento (Fru-RGD-Lip e Fru + RGD-Lip) que reconhecem ativamente o transportador de frutose e a integrina foram projetados e preparados neste trabalho. O estudo do mecanismo demonstrou que a captação celular de ambos os lipossomas de duplo direcionamento provavelmente seria reconhecida e mediada por frutose primeiro lugar, depois endocitada através de vias abrangentes de uma maneira dependente de energia. Coletivamente, os lipossomas co-modificados por frutose e RGD têm enorme potencial no desenvolvimento de tratamento com TNBC direcionado, especialmente o Fru-RGD-Lip covalentemente modificado, tornando-o um lipossoma multifuncional promissor (PU et al., 2019).

E assim, a nanomedicina vem cada vez mais desenvolvendo combinações e pesquisas sobre o assunto e promete revolucionar as terapias farmacológicas direcionadas ao câncer utilizando os lipossomas como sistemas de entrega do fármaco de forma eficiente ao local da doença, proporcionando maior absorção e efetividade das propriedades compostos (VIEIRA; GAMARRA, 2016).

#### 4 CONCLUSÃO

Destacou-se, nesse estudo, a importância do uso da nanotecnologia para o tratamento eficaz dos diferentes tipos de câncer. Pode-se verificar que os lipossomas podem desenvolver a função de transportar distintos fármacos até a área afetada pelo tumor do câncer de mama, além de permitir o diagnóstico precoce e a localização de células tumorais. Outra grande diferencial do carreador é a sua capacidade de otimizar o direcionamento do agente ativo até o tumor, potencializando a eficácia do tratamento proposto em razão de características farmacocinéticas peculiares como aumento do tempo do agente na circulação sanguínea, absorção, volume de distribuição e meia-vida.

Enfim, percebe-se ser a nanotecnologia muito promissora, cujas pesquisas têm obtidos excelentes resultados na área das terapias de várias áreas da saúde humana, aqui especialmente, levando esperança de sobrevivência para pacientes com câncer de mama. Mesmo ainda tendo muito campo para percorrer até a sua plena utilização, os caminhos até agora trilhados vêm deixando os pesquisadores e cientistas entusiasmados, impulsionando as pesquisas combinadas do desenvolvimento de biomateriais e avanços na terapia de diversos tipos de câncer.

Procurou-se esclarecer aqui sobre as perspectivas do uso da nanotecnologia em prol do tratamento a saúde da mulher. Considerando que as mulheres são maioria da população brasileira e são as principais usuárias do SUS, segundo o Ministério da Saúde, percebe-se a importância dos estudos que podem melhorar as terapias voltadas ao tratamento do câncer de mama, uma questão essencial da Saúde Pública. Dessa forma este estudo faz-se de grande valia para a sociedade, pois, auxilia no processo de esclarecimento sobre a nanotecnologia, os lipossomas, divulgando o importante trabalho dos pesquisadores e da indústria farmacêutica em prol de tratamentos eficazes do ser humano. Bem como serve de subsídio e consulta para profissionais acadêmicos de áreas afins que desejam conhecer mais e desenvolver outros estudos sobre a temática.

## REFERÊNCIAS

- Awad, NS; Paul, V; Al-Sayah, MH; Hussein, GA. Ultrasonically controlled albumin-conjugated liposomes for breast cancer therapy, *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, v. 47, n. 1, p. 705-714, 2019. DOI: 10.1080/21691401.2019.1573175
- Bai F, Yin Y, Chen T, et al. Development of liposomal pemetrexed for enhanced therapy against multidrug resistance mediated by ABCG5 in breast cancer. *International journal of nanomedicine*, v. 13, p. 1327, 2018. DOI: 10.2147 / IJN.S150237
- Banik, BL; Fattahi, P; Brown, JL. Polymeric nanoparticles: The future of nanomedicine. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology*, v. 8, n. 2, p. 271–299, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1002/wnan.1364>.
- Barros, NB; Macedo, SRA; Ferreira, AS; Tagliari, MP, et al. Liposomes containing an ASP49-phospholipase A<sub>2</sub> from *Bothrops jararacussu* snake venom as experimental therapy against cutaneous leishmaniasis. *Elsevier, International Immunopharmacology*, volume 36, July, 2016, pages 225-231. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1567576916301606?via%3Dihub>>. Acesso em: 14 fev 2022.
- Cao, D; Zhang, X; Akabar, MD; Luo, Y; Wu, H; Ke, X; Ci, T. Termogel à base de PLGA-PEG-PLGA carregado de doxorubicina lipossomal para administração local sustentada de droga para o tratamento de câncer de mama, células artificiais, *nanomedicina e biotecnologia*, v 47, n.1, p.181-191, 2019. DOI: 10.1080 / 21691401.2018.1548470.
- Costa, AM; Silva, VV. Estratégias nanotecnológicas para diagnóstico e tratamento do câncer. *Revista Saúde e Meio Ambiente – RESMA*, Três Lagoas, v, 5, n.2, p. 1-13, 2017. ISSN: 2447-8822.
- Franco, YL; Vaidya, TR; Ait-Oudhia, S. Efeitos anticâncer e cardioprotetores da doxorubicina lipossomal no tratamento do câncer de mama. *Breast Cancer (Dove Med Press)*, v.10, p. 131–141. 2018. DOI: 10.2147 / BCTT.S170239
- Freitas, DC; Muniz, BV. Aplicações da nanotecnologia em fármacos para o tratamento do câncer de mama. *Revista Científica Eletrônica de Ciências aplicadas da FAIT*. n. 2, 2020. ISSN 1806-6933.
- Fu, WT; Liu, J; Gong, X; Kong, L; Yao, X; Jing, M; Cai, FY; Li, X; Ju, R. Combinação de lipossomas de daunorrubicina direcionados e lipossomas de emodina direcionados para o tratamento de câncer de mama invasivo. *Journal of Drug Targeting*, v.28, n. 3, p. 245-258, 2020. DOI: 10.1080 / 1061186X.2019.1656725.
- Harbeck, N.; Penault-Llorca, F.; Cortes, J.; Gnant, M.; Houssami, N.; Poortmans, P.; Ruddy, K.; Tsang, J.; Cardoso, F. Breast Cancer. *Nat. Rev. Dis. Primer*, v.5, 66, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0111-2>.
- Hasan, M; Elkhoury, K; Belhaj, N; Kahn, CTA; Barberi-Heyob, M; Arab-Tehrany, E; Linder, m. Efeito inibidor do crescimento de lipossomas revestidos com quitosana que encapsulam a curcumina em células de câncer de mama MCF-7. *M. Drugs*, v, 18, n. 217, 2020. DOI:10.3390/md18040217.



Jose, A; Ninave, KM; Karnam, S; Venuganti, VVK. Lipossomas sensíveis à temperatura para co-entrega de tamoxifeno e imatinibe para tratamento sinérgico de câncer de mama. **Journal of Liposome Research**, v.29, n.2, p. 153-162, 2019. DOI: 10.1080 / 08982104.2018.1502315

Li Z, Tan S, Li S, Shen Q, Wang K. Cancer drug delivery in the nano era: An overview and perspectives (Review). **Oncol Rep.**, v. 38, n. 2, p. 611-624, 2017. DOI: 10.3892/or.2017.5718.

Martins, AP; Annibal, EAN; Santos, ATF; Ugrinovich, LA. Nanopartículas lipossomas para tratamento do câncer de mama. **Revista de Trabalhos Acadêmicos da FAM**, v. 2, n. 1, 2017.

Melo, VF; Coelho, JLG; Sousa, CMS; Fernandes, EAMD; Brito, RTBE; Santana, WJ. Pharmacological Applications of Controlled Release Drugs. **Am. In. Mult. J.** v. 9, n. 5, p. 124-128. 2020.

Mehra NK, Jain NK. Multifunctional hybrid-carbon nanotubes: new horizon in drug delivery and targeting. **J Drug Target**, v. 24, n. 4, p. 294-308.2016. DOI: 10.3109/1061186X.2015.1055571.

Najla M. Salkho, Vinod Paul, Pierre Kawak, Rute F. Vitor, Ana M. Martins, Mohammad Al Sayah e Ghaleb A. Husseini. Lipossomas modificados com estrona ultrassonicamente controlados para terapia de câncer de mama estrogênio positivo, Células artificiais, **Nanomedicina, e Biotecnologia**, v.46, p. 462-472, 2019. DOI: 10.1080 / 21691401.2018.1459634.

OMS - ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. Câncer. Folha informativa atualizada em outubro de 2020. 2021. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/cancer>. Acesso em 20.Set.2021.

Pérez-Herrero, E; Fernández-Medarde, A. Advanced targeted therapies in cancer: Drug nanocarriers, the future of chemotherapy. **Eur J Pharm Biopharm**, v. 93, p. 52-79. 2015. DOI: 10.1016/j.ejpb.2015.03.018.

Pitta, MGR; Silva, RPS; Alves, GVS; Lima, ICB; Souza, JM; Pessoa, JRCP; Carvalho, JS; Miranda, MKV; Souza, MBR. Nanocarreadores aplicados ao tratamento do câncer de mama. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 10, e392101018966, 2021. DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i10.18966>.

Pu, Y; Zhang, H; Peng, Y; Fu, Q; Yue, Q; Zhao, Y; Guo, L; Wu, Y. Lipossomas de dupla segmentação com reconhecimento ativo de GLUT 5 e  $\alpha v \beta 3$  para câncer de mama triplo-negativo. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v.183, p. 111720, 2019.

Rocha, ASB; Antunes, HV; Patricio, BFC; Prado, LD; Silva, KGH; Tilli, TM; Born, APDA. Desenvolvimento de metodologia de obtenção e caracterização de lipossomas para uso em tratamento alternativo de tumores de mama. Seminário Anual Científico e Tecnológico de Bio-Manguinhos, **Anais...** Rio de Janeiro: Bio-Manguinhos, 2018.

Shukla, SK; Kulkarni, NS; Chan, A; Parvathaneni, V; Farrales, P; Muth, A; Gupta, V. Metformin-Encapsulated Liposome Delivery System: An Effective Treatment Approach

against Breast Cancer. **Pharmaceutics**, v.1, n.11, p. 559, 2019. DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11110559>

Sun C, Wang X, Zheng Z, Chen D, Wang X, Shi F, Yu D, Wu H. A single dose of dexamethasone encapsulated in polyethylene glycol-coated polylactic acid nanoparticles attenuates cisplatin-induced hearing loss following round window membrane administration. **Int J Nanomedicine**, v. 10, p. 3567–3579. 2015. DOI <https://doi.org/10.2147/IJN.S77912>.

Tharkar P, Madani AU, Lasham A, Shelling AN, Al-Kassas R. Nanoparticulate carriers: an emerging tool for breast cancer therapy. **J Drug Target**, v 23, n. 2, p. 97-108. 2015. DOI: [10.3109/1061186X.2014.958844](https://doi.org/10.3109/1061186X.2014.958844).

Yaari Z, Da Silva D, Zinger A, et al. Theranostic barcoded nanoparticles for personalized cancer medicine. **Nature communications**, v. 7, n. 1, p. 1-10, 2016.

Wu, P; Lin, C; Lin,C; Chang, N; Tsai, W; Yu, J. Methylene-Blue-Encapsulated Liposomes as Photodynamic Therapy Nano Agents for Breast Cancer Cells. **Nanomaterials**, v. 9, n. 14; 2019. DOI: [10.3390/nano9010014](https://doi.org/10.3390/nano9010014).

Vieira, DB; Gamarra, LF. Avanços na utilização de nanocarreadores no tratamento e no diagnóstico de câncer. **Einstein**, v. 14, n. 1, p. 99-103, jan. 2016. DOI: [10.1590/S1679-45082016RB3475](https://doi.org/10.1590/S1679-45082016RB3475).