

CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO

Curso de Biomedicina

Giovana Fioravante Romualdo

**NANOMEDICINA: LIPOSSOMOS E SUAS APLICAÇÕES EM
TUMORES**

São Paulo

2019

GIOVANA FIORAVANTE ROMUALDO

**NANOMEDICINA: LIPOSSOMOS E SUAS APLICAÇÕES EM
TUMORES**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Biomedicina
do Centro Universitário São Camilo,
orientado pelo Professor Doutor Fábio
Mitsuo Lima, como requisito para
obtenção do título em Bacharel em
Biomedicina.

São Paulo

2019

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Padre Inocente Radrizzani

Romualdo, Giovana Fioravante

Nanomedicina: lipossomos e suas aplicações em tumores / Giovana Fioravante Romualdo. -- São Paulo: Centro Universitário São Camilo, 2019.

67 p.

Orientação de Fábio Mitsuo Lima.

Trabalho de Conclusão de Curso de Biomedicina (Graduação),
Centro Universitário São Camilo, 2019.

1. Biotecnologia 2. Lipossomos 3. Nanomedicina 4.
Nanotecnologia I. Lima, Fábio Mitsuo II. Centro Universitário São
Camilo III. Título

CDD: 574.8

GIOVANA FIORAVANTE ROMUALDO

**NANOMEDICINA: LIPOSSOMOS E SUAS APLICAÇÕES EM
TUMORES**

São Paulo, de de 2019

Fábio Mitsuo Lima

Professor Examinador

DEDICATÓRIA

*"There is no benefit in curing the body if in
the process we destroyed the soul"*

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha família que sempre foi meu alicerce.

Aos meus pais Ivete Fioravante Romualdo e José Romualdo que me ofereceram o mundo,

Às minhas irmãs Poliana Fioravante Romualdo e Mariana Fioravante Romualdo pelo apoio.

Ao meu namorado e companheiro Victor Haony Ribeiro de Oliveira por estar sempre ao meu lado, me acompanhando por toda essa jornada.

Aos meus orientadores Wesley Luzetti Fotoran e Fábio Mitsuo Lima que acreditaram e confiaram na minha capacidade.

Aos amigos e familiares.

Sem vocês nada seria possível.

Resumo

A nanotecnologia, por ser uma ciência multidisciplinar, apresenta diversas aplicações na medicina, com impacto direto sobre a criação de materiais, dispositivos e sistemas. Dentro do cenário de desenvolvimento tecnológico surgiram as nanopartículas lipossomais, as quais possuem um papel fundamental no progresso da nanomedicina pela possibilidade de serem ferramentas de análise, terapêutica e diagnóstica, sobretudo para o câncer. O objetivo central deste trabalho é ampliar o conhecimento sobre a nanomedicina e suas repercussões na área médica e biomédica. Com enfoque em nanopartículas lipossomais, atuando desde instrumento diagnóstico para tumores até agentes terapêuticos. Em virtude das peculiaridades e complexidade dos tumores é difícil estabelecer um tratamento específico e eficaz, que não atinja células saudáveis do organismo. Apesar dos avanços e das pesquisas, o tratamento oncológico convencional ainda acarreta em alta toxicidade, resistência a múltiplas drogas e eventos adversos. Dentre as diversas propostas biotecnológicas para resolução desses problemas estão o uso de lipossomos para reduzir a toxicidade e biodisponibilizar fármacos em quantidades apreciáveis. Os lipossomos são estruturas vesiculares formadas por uma bicamada fosfolipídica com um compartimento aquoso central. São fontes promissoras para o desenvolvimento de tecnologias por serem biodegradáveis, biocompatíveis e não imunogênicos. Diferentes estratégias são utilizadas para superar os obstáculos encontrados na terapia contra o câncer e a nanotecnologia surge como tática e cresce em termos de desenvolvimento de pesquisas com perspectivas no tratamento de tumores. A nanotecnologia aplicada à terapia oncológica é uma nova área de investigação interdisciplinar, relacionando os campos da biomedicina, medicina e indústria farmacêutica, tendo como meta gerar novos avanços na detecção, diagnóstico e tratamento oncológico. Atualmente, as nanopartículas são objetos de estudos pré-clínicos e clínicos, sendo que algumas já foram aprovadas, pelo FDA, para uso. O crescente interesse acadêmico e industrial da produção de nanoestruturas e nano drogas corroboram para o desenvolvimento e sua inserção no mercado. A aplicação das nanopartículas lipossomais no panorama biotecnológico e industrial tem impulsionado interesse na nanomedicina no âmbito de desenvolvimento de medicamentos mais seguros, eficazes e precisos, fornecendo substâncias benéficas e clinicamente significantes. As expectativas não são apenas para a cura, mas também para o aumento da expectativa de vida e melhoria da qualidade de vida do paciente.

Palavras-chave: nanomedicina; lipossomos; biotecnologia; nanotecnologia

Abstract

Nanotechnology, being a multidisciplinary science, has several applications in medicine, with direct impact on the creation of materials, devices and systems. Within the scenario of technological development, liposomal nanoparticles have emerged, which have a fundamental role in the progress of nanomedicine because they can be tools of analysis, therapy and diagnosis, especially for cancer. The main objective of this work is to increase the knowledge about nanomedicine and its repercussions in medical and biomedical field. Focused on liposomal nanoparticles, acting as a diagnostic tool for tumors even to therapeutic agents. Due to the peculiarities and complexity of tumors, it is difficult to establish a specific and effective treatment that does not reach healthy cells in the body. Despite advances and research, conventional cancer treatment still results in high toxicity, multidrug resistance and adverse events. Among the various biotechnological proposals for solving these problems are the use of liposomes to reduce toxicity and make drugs available in appreciable quantities. Liposomes are vesicular structures formed by a phospholipid bilayer with a central aqueous compartment. They are promising sources for development of technologies, because they are biodegradable, biocompatible and non-immunogenic. Different strategies are used to overcome the obstacles in cancer therapy and nanotechnology emerges as a strategy and grows in terms of development and prospects in tumor treatment. Nanotechnology applied to cancer therapy is a new area of interdisciplinary research, relating the fields of biomedicine, medicine and pharmaceutical industry, aiming to generate new advances in cancer detection, diagnosis and treatment. Nanoparticles are currently the subject of preclinical and clinical trials, some of them have been already approved for use, by FDA. The growing academic and industrial interest of the production of nanostructures and nano drugs corroborate the development and its insertion in the market. The application of liposomal nanoparticles in the biotechnological and industrial landscape has a lot of interest in nanomedicine: development of safer, more effective and more accurate drugs, providing beneficial and clinically significant substances. Expectations are not only for healing, but also for increasing life expectancy and improving the patient's quality of life.

Keywords: liposomes; nanomedicine; nanotechnology; biotechnology.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Marcas registradas do Câncer

Figura 2: Estrutura físico-química do lipossomo

Figura 3: Modificações estruturais da partícula

Figura 4: Avanços no desenvolvimento de lipossomos em aplicações médicas

Figura 5: Resoluções de problemas com nanocarreadores

Figura 6: Design Estratégico das nanopartículas direcionáveis

Figura 7: Marcas registradas dos Câncer e seus respectivos alvos

Figura 8: Efeito EPR

Figura 9: Comparação entre lipossomos com cadeias PEG e sem cadeias PEG.

Figura 10: Design multifuncional de lipossomos

Figura 11: Formulação de partículas em teragnóstica

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Constituintes da bicamada fosfolipídica dos lipossomos.

Tabela 2: Balanço de vantagens e desvantagens

Tabela 3: B Combinação de lipossomos na oncoterapia

Tabela 4: Lipossomos aprovados pelo FDA para o tratamento de tumores.

Tabela 5: Exemplos de nanopartículas em estágios clínicos na terapia contra o câncer.

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Comparação da sobrevivência dos pacientes tratados com diferentes terapias: convencional, nanomedicina, imunoterapia, combinação nano-imuno.

Gráfico 2: Ascensão da nanotecnologia em publicações para tratamento do câncer.

Gráfico 3: Proporções de medicamentos lipossomais aprovados pelo FDA

LISTA DE ABREVIATURAS

BHE: Barreira Hemato-encefálica

CA: Câncer

DOX : Doxorubicina

EGFR: Epidermal growth factor receptor

EPR: enhanced permeability and retention (Efeito de Permeabilidade e Retenção)

FDA: Food and Drug Administration

Fe₂O₃ : Óxido de Ferro

LP: lipossomo

LUV: Large Unilamellar Vesicles

MLV: Multilamellar Vesicles

NC: nanocarreadores

nm :Nanômetro

NP: nanopartículas

OMS: Organização Mundial da Saúde

PEG :Polietilenoglicol

QT : Quimioterapia

SPIONS: Superparamagnetic iron oxide nanoparticles (Nanopartículas superparamagnéticas de óxido de ferro)

SRE: sistema retículo endotelial

SUV: Small Unilamellar Vesicles

Sumário

1. Introdução	14
1.1. Câncer	14
1.2. Nanomedicina	15
1.3. Lipossomos	16
2. Objetivo	23
3. Metodologia	24
4. Desenvolvimento	25
4.1. Histórico	25
4.1.1 Cenário Mundial e Brasileiro	27
4.2. Estratégias em Oncoterapia	29
4.3 Desenvolvimentos de Sistemas de Entrega de Drogas	36
4.3.1. Direcionamento de Nanopartículas	37
4.3.2. Penetração no tumor	41
4.4 Evasão do Sistema Reticular Fagocitário	43
4.4.1 Circulação Prolongada	44
4.5. Diagnóstico	46
4.5.1. Contraste em Imaginologia	46
4.6. Partículas Multifuncionais	47
4.7. Estágio Clínico	48
4.8. Perspectivas e Desafios	53
5. Considerações finais	55
6. Glossário	56
Referências	58
Anexos	66

1. Introdução

1.1. Câncer

O câncer (CA) constitui um conjunto de mais de 100 doenças que possuem características semelhantes (INCA, 2019; OMS, 2019; BISWAL, 2017). Os pontos fundamentais para o desenvolvimento do CA são instabilidade genômica, proliferação desordenada, possibilidade de replicação infinita, resistência aos mecanismos de morte celular (célula imortal), reprogramação do metabolismo celular, escape do sistema imunológico, escape dos processos de inibição, promoção de inflamação, angiogênese, invasão e formação de metástases (FIGURA 1).

Figura 1: Marcas registradas do Câncer



Legenda: Marcas registradas que definem o câncer: resistência a mecanismos de morte celular; replicação infinita; estímulo permanente de proliferação; reprogramação do metabolismo celular; instabilidade genômica; estímulo a formação de novos vasos; invasão e formação de metástases; produção a inflamação; escape do sistema imunológico.

Fonte: Adaptado de (HANAHA, 2011)

Vários fatores podem desencadear o surgimento do tumor, dentre eles os ambientais como poluição, radiação e alimentação, bem como fatores genéticos, relacionados com a pré-disposição familiar (BISWAL, 2017). É uma doença multifatorial, em que diversos fatores concorrem e/ou se sobrepõem, favorecendo o desenvolvimento do câncer.

A carcinogênese provém de uma desregulação na rede de cascatas de sinalização tanto intracelular quanto extracelular (STREBHARDT, 2008). Assim, é importante ter o conhecimento do agente cancerígeno para prevenir e intervir no controle da doença (BROCHADO, 2013).

Estima-se, para o biênio de 2018-2019, no Brasil, a ocorrência de 600 mil novos casos de câncer para cada ano. O cálculo global corrigido para o sub-registro apontado pelo INCA é de 640 mil casos novos (INCA, 2019).

Em virtude da peculiaridade e complexidade dos tumores é difícil alcançar um tratamento específico e eficaz, que não atinja células saudáveis do corpo. Apesar dos avanços e das pesquisas o tratamento oncológico convencional ainda sofre questões de alta toxicidade, resistência a múltiplas drogas e eventos adversos. Não obstante, o câncer ameaça inúmeras vidas devido à sua complexidade multidimensional. Uma das propostas inovadoras para a resolução destes problemas é a biotecnologia associada a área médica.

1.2. Nanomedicina

A nanomedicina é um ramo promissor da medicina contemporânea, que está atrelada ao advento da nanotecnologia. A nanotecnologia, por ser uma ciência multidisciplinar, apresenta diversas aplicações na medicina com impacto direto sobre a criação de materiais, dispositivos e sistemas. Dentro do cenário de desenvolvimento tecnológico surgiram as nanopartículas, as quais possuem um papel fundamental no progresso da nanomedicina pela possibilidade de serem ferramentas de análise, terapêutica e diagnóstica (ROSSI-BERGMANN, 2008; DIMER, et al., 2013).

Existe uma variedade de nanoestruturas que se destacam em aplicações médicas, como os lipossomos, nanotubos, polímeros, dendrímeros e nanoemulsão (VIEIRA, 2016). Atualmente, as nanopartículas são objetos de estudos de ensaio pré-clínicos e clínicos, sendo que algumas já foram aprovadas para uso pelo FDA

(Food and Drug Administration). Inúmeros trabalhos comprovam os benefícios da sua utilização e seu potencial em conciliar a nanotecnologia com a medicina de forma a desenvolver novas terapias e diagnósticos, com possibilidade de cura para algumas doenças (SHI, 2017).

Neste contexto, a nanomedicina tem um papel fundamental na resolução de problemas da área da saúde. Em face a tantos avanços a nanomedicina promove, por exemplo, com o uso de lipossomos: redução da toxicidade e aumento da biodisponibilização de fármacos; estabilização de moléculas; direcionamento sítio-específico; entrega em células e tecidos específicos conseguindo até mesmo ultrapassar barreiras fisiológicas; e contraste em imagem (ELOY, 2017; PARK, 2004).

1.3. Lipossomos

As nano partículas, em especial os lipossomos, possuem um grande potencial para o tratamento de diversas doenças, sobretudo para o câncer (ELOY, 2017; PARK, 2004). Atualmente, as pesquisas concentram-se no aprimoramento do uso de lipossomos, uma vez que sua administração fornece diversas vantagens como a liberação controlada de fármacos, o aumento da sua biodistribuição no local alvo, o aprimoramento da farmacocinética e a diminuição dos efeitos colaterais e da toxicidade da droga (ELOY, 2017; PARK, 2004; SAMAD, 2007; HALEY, 2008; LIU, 2015).

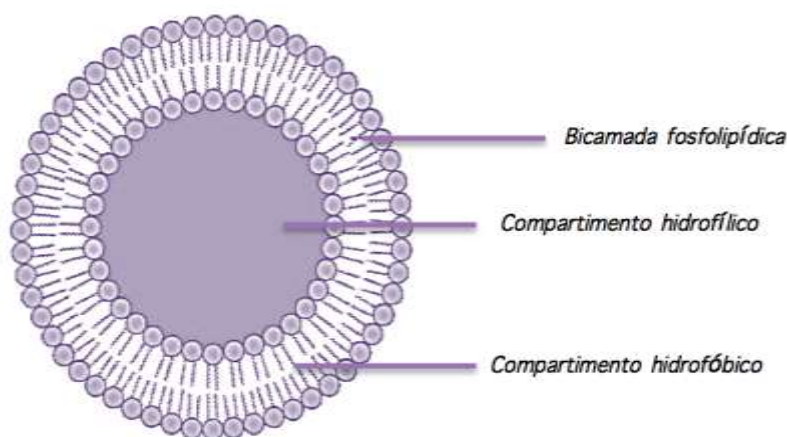
Diante disso, os lipossomos podem ser aplicados como vetores desde a entrega de agentes antitumorais até terapias gênicas, como também na entrega de conteúdos vacinais para células de papel imunológico (PARK, 2004; SAMAD, 2007; HALEY, 2008; LIAN, 2001; MCCULLOUGH, 2014). Com o intuito de otimizar a entrega seletiva de fármacos em locais específicos são desenvolvidas diferentes estratégias de alvos, tais como o emprego de biomoléculas como peptídeos e anticorpos na superfície da partícula (PANDEY, 2014; MAURER, 2011; MATTHEOLABAKIS, 2012).

Vale frisar que os recentes estudos visam à combinação multifuncional de alvos na superfície do lipossomo (DESHPANDE, 2013). Os avanços nesta área permitem o direcionamento altamente seletivo, especializado e versátil (DESHPANDE, 2013; SANNA, 2014).

1.3.1 Estruturas

Os lipossomos são estruturas vesiculares formadas por uma bicamada fosfolipídica com um compartimento aquoso central, cuja natureza é considerada anfótera (FIGURA 2). Os lipossomos são fontes promissoras para o desenvolvimento de tecnologias por serem biodegradáveis, biocompatíveis e não imunogênicos. Devido à suas propriedades físico-químicas podem atuar como sistema de entrega de medicamentos, desde drogas hidrofílicas até hidrofóbicas (MATTHEOLABAKIS, 2012; ALLISON, 2007; ALLEN, 2013).

Figura 2: Estrutura físico-química do lipossomo



Legenda: Constituição do lipossomo. Caracterização das propriedades físico- químicas de sua estrutura.

Fonte: Própria

Os lipossomos convencionais são constituídos por fosfolípeos e colesterol. A carga da superfície da partícula pode ser modificada pela incorporação de lipídios carregados, lipídios carregados positivamente constituem partículas catiônicas e lipídios carregados negativamente em partículas aniônicas. Lipídeos como 1,2-dioleoil-3-dimetilamônio-propano (DODAP) possuem carga positiva, já o dicetilfosfato, fosfatidilglicerol e fosfatidilserina possuem carga negativa. (FREZARD, 1999; RICO, 2018).

De acordo com a carga o lipossomo terá uma aplicação diferenciada. Os lipossomas catiônicos, por exemplo, são frequentemente utilizados na terapia gênica

e vacinas. Em geral, a presença de carga eletrostática no lipossomo favorece a interação com biomoléculas, tais como as opsoninas e células, consequentemente podem ser removidos mais rapidamente da circulação.

Os constituintes da bicamada fosfolipídica são selecionados levando em consideração a temperatura de transição de fase, estabilidade e carga dos lipídeos, sendo as principais formulações listadas na Tabela 1 (AVANTI, POLAR LIPIDS, INC, 2019).

TABELA 1: Constituintes da bicamada fosfolipídica dos lipossomos.

<i>Constituinte</i>	<i>Ácido graxo</i>	<i>Temperatura de Transição</i>	<i>Carga</i>
DLPC	12: 0	-1	0
DMPC	14: 0	23	0
DPPC	16: 0	41	0
DSPC	18: 0	55	0
DOPC	18: 1	-20	0
DMPE	14: 0	50	0
DPPE	16: 0	63	0
NARCÓTICO	18: 1	-16	0
DMPA • Na	14: 0	50	-1,3
DPPA • Na	16: 0	67	-1,3

DOPA • Na	18: 1	-8	-1,3
DMPG • Na	14: 0	23	-1
DPPG • Na	16: 0	41	-1
DOPG • Na	18: 1	-18	-1
DMPS • Na	14: 0	35	-1
DPPS • Na	16: 0	54	-1
DOPS • Na	18: 1	-11	-1
DOPE-glutaril • (Na) 2	18: 1	~ -10	-2
Tetramyristoy Cardiolipin • (Na) 2	14: 0	59	-2
DSPE-mPEG-2000 • Na	18: 0	N / D	-1
DSPE-mPEG-5000 • Na	18: 0	N / D	-1
DSPE-Maleimide PEG-2000 • Na	18: 0	N / D	-1
DOTAP • Cl	18: 1	~ -0	+1

Legenda: Principais lipídios formadores da bicamada fosfolipídica e formulações lipossomos.

Fonte: Modificado de (AVANTI, POLAR LIPIDS, INC, 2019)

Seguem classificações de acordo com número de camadas presentes na vesícula, método de preparação e tamanho. A classificação referente a quantidade de camadas, correspondente a vesículas unilamelares, conhecida como “*small unilamellar vesicles*” – SUV por apresentarem tamanho entre 20-100 nm e uma única bicamada fosfolipídica (FIGURA 3). Vesículas unilamelares grandes (LUV– *Large Unilamellar vesicles*) de tamanho >100 nm e Multilamelares (MLV “*multilamellar vesicles*”), formadas por bicamadas fosfolipídicas concêntricas intercaladas por compartimentos aquosos >0,5µm (FREZARD, 1999; AKBARZADEH, 2013; BOZZUTO, 2015).

Em relação ao tamanho, os lipossomos aplicados à área médica variam entre 50 a 450 nm (BOZZUTO, 2015). Variações quanto ao tamanho são benéficas frente a cada objetivo. Em caso de tumores, quanto menor o diâmetro (>100 nm) da partícula menor será sua interação com proteínas plasmáticas e maior será sua meia vida, ainda, maior será a penetração passiva no tumor. Por outro lado, lipossomos pequenos retém poucas moléculas de drogas. Em oposição a um lipossomo maior que teria capacidade de armazenamento aumentada, apesar de ser eliminado mais rapidamente pelo organismo (BOZZUTO, 2015).

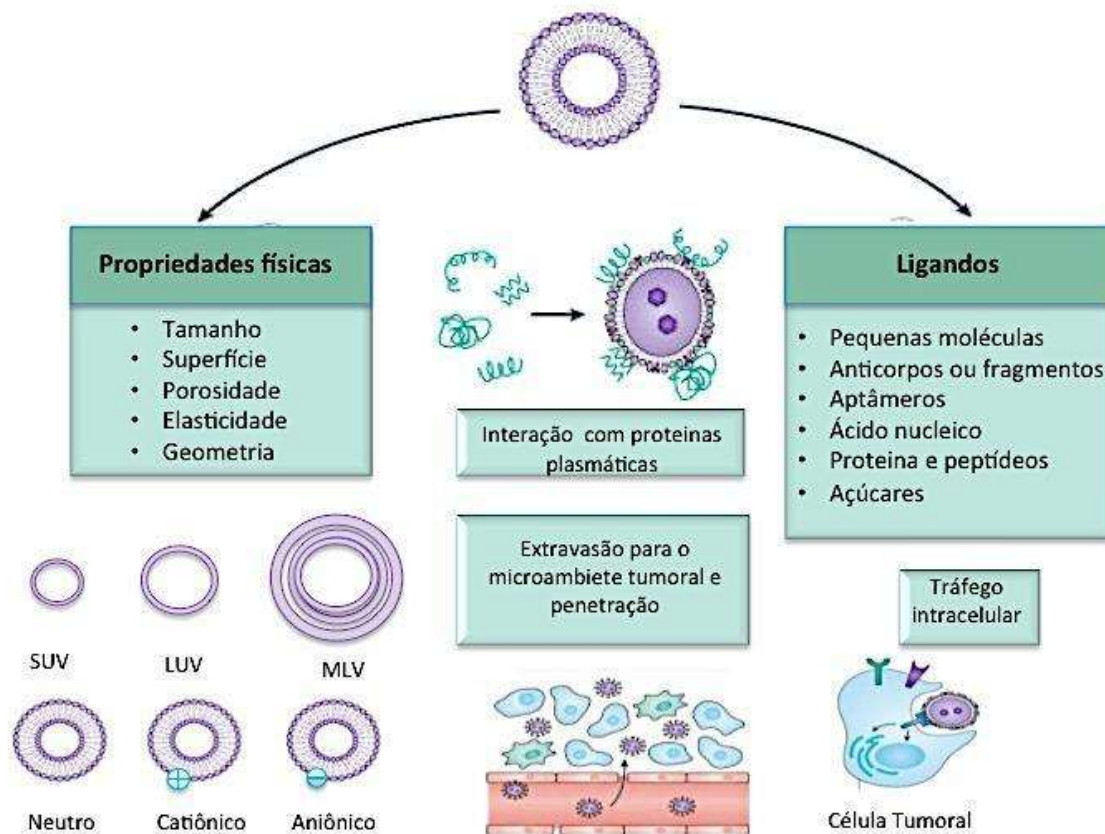
Os métodos de preparação são vários como agitação, sonicação, extrusão, liofilização, congelamento e descongelamento, evaporação em fase reversa, entre outros (BOZZUTO, 2015; FREZARD, 1999).

Outras propriedades são fluidez e elasticidade. A fluidez depende dos lipídeos e da temperatura. O acréscimo de colesterol na formulação pode causar diminuição na permeabilidade e no extravasamento do fármaco encapsulado, e ainda, aumentar a temperatura de transição de fase (T_c), aumentando a estabilidade da partícula, tal como o colesterol. O colesterol aumenta a estabilidade da membrana, diminuindo sua fluidez e permeabilidade (BOZZUTO, 2015; FREZARD, 1999). A estrutura química do colesterol possui um núcleo esteroidal, tetracíclico, formado por quatro anéis. Além do mais o colesterol pode ancorar outras moléculas, como por exemplo o polietilenoglicol (BOZZUTO, 2015).

Já a elasticidade está relacionada com à tração, compressibilidade e flexão da partícula. E a permeabilidade se relaciona com a capacidade de fluxo do composto entrar ou sair do interior do lipossomo. A taxa de vazamento do composto é

dependente da lamelaridade das partículas. Foi observado que as vesículas multilamelares são mais estáveis que as unilamelares (FREZARD, 1999).

FIGURA 3: Modificações estruturais da partícula



Legenda: As diferentes propriedades físico químicas modificam a entrega de substâncias pelos lipossomos. Principais propriedades: tamanho; polaridade e interações biológicas.

Fonte: Modificado de (SHI, 2017)

Existem três gerações de lipossomos, os de primeira geração são chamados de lipossomos nus (*naked liposomes*), possuindo apenas a bicamada fosfolipídica não modificada. A segunda geração, *sleath liposomes*, possuem uma "bainha", isto é, uma camada de carboidrato hidrofílico, geralmente a mais utilizada são as cadeias PEG. Já a terceira geração visam especificidade, incorporam ligantes na superfície que fornecem seletividade a partícula (BISWAL, 2017).

Dessa forma, no decorrer deste trabalho serão discutidos diversos aspectos que determinam o desempenho das partículas, como superfície, grau de adsorção de proteínas, captação celular, padrões de biodistribuição e mecanismos de depuração,

os quais são parâmetros para definir suas vantagens e desvantagens, vide tabela 2 e Figura 3 (BOBO, 2016).

Tabela 2: Balanço de vantagens e desvantagens

VANTAGEM DO LIPOSSOMO	DESVANTAGEM DO LIPOSSOMO
Aumentam a eficácia terapêutica do fármaco (actinomicina-D)	Baixa Solubilidade
Estabilidade lipossômica via encapsulamento	Tempo de meia vida curta
Lipossomos são não tóxicos, não imunogênicos, biocompatíveis e biodegradáveis	As vezes, o fosfolipídio sofre oxidação e reação semelhante á hidrólise
Lipossomos reduzem a toxicidade do agente encapsulado (anfotericina B,Taxol)	Vazamento e fusão no encapsulamento da droga/molécula
Reduzem a exposição dos tecidos normais á drogas	Alto Custo
Flexibilidade para acoplar-se a ligantes específicos	

Legenda: Graças a utilização dos lipossomos consegue-se aumentar a eficácia e o índice terapêutico; aumenta a estabilidade via encapsulamento; são atóxicos, biocompatíveis, biodegradáveis e não imunogênico; reduz toxicidade do composto encapsulado; flexível para acoplar ligantes. Em contrapartida, podem ter baixa solubilidade; meia vida baixa; alto custo. Fonte: Adaptado de (AKBARZADEH, 2013)

Mediante ao fato de ser possível alterar suas propriedades como tamanho, volume, composição lipídica e polaridade, isso fornece ao sistema uma alta versatilidade que promove vantagens, pois, dessa forma, é possível manipulá-los conforme as exigências. No contexto internacional e nacional o desenvolvimento dessas nanopartículas no combate ao câncer surge como uma revolução na oncologia.

2. Objetivo

Objetivo geral

O objetivo central deste trabalho é ampliar o conhecimento sobre a nanomedicina e suas repercussões na área médica e biomédica. Com enfoque em nanopartículas lipossomais, atuando desde agentes terapêuticos até diagnóstico para tumores.

Objetivos específicos

- I. Avaliar o desenvolvimento técnico-científico dessas partículas;
- II. Analisar o potencial terapêutico e diagnóstico;
- III. Dissertar sobre o benefício do uso de nanoestruturas;
- IV. Discutir desafios e perspectivas na área.

3. Metodologia

Para a realização deste trabalho foram consultados artigos científicos nas bases de dados como LILACS, PubMed, Google Acadêmico, revista eletrônica Scielo e no banco de dados Clinical Trials. Foram selecionados artigos redigidos na língua inglesa e portuguesa, sem restrição quanto a data, buscado os seguinte descritores:

Palavras-chave: nanomedicina; lipossomos; biotecnologia; nanotecnologia; sistema de entrega de drogas; imunolipossomos; magnetolipossomos; imunoterapia; tumores; ensaios clínicos;

4. Desenvolvimento

A nanotecnologia aplicada à terapia oncológica é uma nova área de investigação interdisciplinar, relacionando os campos biomédicos, médicos e indústria farmacêutica, tendo como meta gerar novos avanços na detecção, diagnóstico e tratamento oncológico (BROCHADO, 2013).

A nanomedicina promove três vertentes principais na oncologia: o diagnóstico, monitoramento e o tratamento. No diagnóstico temos biosensores e ferramentas cirúrgicas; para a monitorização o uso de agente de imagens e biomateriais; no tratamento, as terapia com nanotransportadores. Dessa forma, a nanomedicina promete oferecer novas formas de detecção, prevenção e tratamento. (JAIN, 2010).

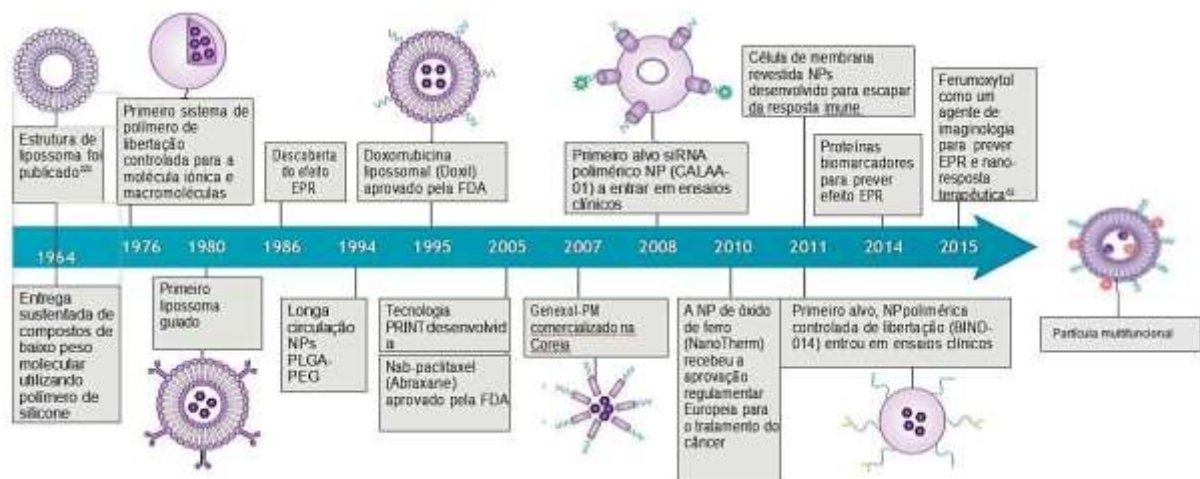
4.1. Histórico

Ao longo do tempo, terapias antineoplásicas são limitadas pela citotoxicidade, dose, resistência a drogas e efeitos colaterais. Uma revolução técnico-científica no combate ao câncer ocorreu a partir da ideia inovadora de Paul Ehrlich. A proposta de “A bala mágica”, no início do século XX, foi uma estratégia racional e direcionada ao patógeno. Este conceito foi uma diretriz valiosa para o manejo de diversas doenças, mas sobretudo para o câncer (STREBHARDT, 2008).

O ideal de Ehrlich é a precisão dos medicamentos, onde as drogas são direcionadas para alvos celulares desejados. Este modelo proporcionou a Erlich o Prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina em 1908 (STREBHARDT, 2008).

Não muito tempo depois da teoria de Ehrlich, foi publicada a estrutura do lipossomo, em 1964, por Alec Bangham e colaboradores (Figura 4). Em seu trabalho, desenvolvido em *Babraham Institute, University of Cambridge*, Bangham caracterizou o sistema de vesículas fosfolipídicas. A partir de então, o sucesso dos lipossomos despertou, na comunidade científica, interesses em aplicações médicas (STREBHARDT, 2008).

FIGURA 4 : Avanços no desenvolvimento de lipossomos em aplicações médicas



Legenda: Linha do tempo, referente a evolução das estratégias em lipossomos desde sua publicação até o atual. Desde sua produção, direcionamento, e atualmente o desenvolvimento de partículas multifuncionais.

Fonte: Modificado de (SHI, 2017)

A partir da descoberta de vetorização por meio do lipossomo, este foi utilizado como sistema de entrega de drogas e moléculas. Com o aprimoramento, em 1980, houve o primeiro lipossomo sítio-específico. Foi desenvolvido métodos de preparo de lipossomos direcionados por anticorpo monoclonal ou proteína A (LESERMAN, 1980).

O trabalho pioneiro de Allison e Gregoriadis apresentou as propriedades imunoadjuvantes dos lipossomos (ALLISON; GREGORIADIS, 1974). A partir dessa demonstração abriram-se novas propostas, como vacina à base de lipossomos. A primeira vacina licenciada foi contra hepatite (FREZARD, 1999).

Outro marco histórico foi a descoberta do *Enhanced Permeability and Retention Effect* (EPR), traduzido como Efeito de Permeabilidade e Retenção. A partir de então, foi criado um novo conceito para terapêutica macromolecular na quimioterapia para o câncer (MATSUMURA; MAEDA, 1986).

Em 1987 foi descrito os lipossomos catiônicos usados preferencialmente no carregamento de genes (BOZZUTO, 2015). E, em 1994, associou as cadeias PEG as nanopartículas, melhorando tanto a estabilidade quanto a solubilidade plasmática do fármaco, reduzindo sua imunogenicidade e garantindo um aumento na circulação sanguínea (ZHANG, 2007).

O Doxil® foi o primeiro lipossomo peguillado aprovado pelo FDA, em 1995, para aplicação em Sarcoma de Kaposi associado ao HIV (ZHANG, 2007). Foi demonstrado

um aumento de 5 a 11 vezes na concentração de doxorubicina no tumor (BROCHADO, 2013).

Em 2010, foi aprovado o uso de nanopartículas de óxido de ferro para tratamento de tumores.

Biomarcadores séricos foram descritos para personalização da terapia baseada em nanoterapêuticos em diferentes tumores e microambientes de órgãos. As pesquisas de Yokoi, em 2014, relataram biomarcadores séricos para o efeito EPR em tumores, auxiliando na seleção de pacientes com maior probabilidade de acúmulo de nanopartículas e, assim, com maior taxa de resposta (YOKOI, 2014).

Em 2015, estudos pré-clínicos demonstraram o potencial da utilização da nanopartícula lipossomal (nal-IRI) como ferramenta de diagnóstico. Esta técnica permite visualizar a penetração e biodistribuição intratumoral por métodos de imagem como ressonância (KALRA, et al., 2014).

Dando segmento à linha do tempo, o marco atual é as nanopartículas multifuncionais. O mais sofisticado dos sistemas consegue combinar, simultaneamente, a terapia com o diagnóstico (SHI, 2017; BHISE et al, 2017). Assim, a nanomedicina vem para substituir as quimioterapias invasivas, citotóxicas e não específicas por agentes direcionados com potencial para detecção, diagnóstico, geração de imagens e tratamento (JURJ, 2017).

4.1.1 Cenário Mundial e Brasileiro

Os investimentos mundiais estão sendo concentrados, cada vez mais, em nanotecnologia. Os principais países que apresentam maior avanço na área são Estados Unidos (EUA), países da União Européia e Japão. Os EUA possuem o maior número de patentes em nanotecnologia, em posições seguintes encontram-se o Japão, China, Coreia e Alemanha. Os pedidos de patente foram registrados pelas empresas IBM, Hewlett-Packard, Micron Technology, AMD, Texas Instruments, Intel e Motorola, Canon, Alcatel-Lucent, Seiko Epson, Sumitomo, Samsung, Mitsubishi, Toshiba e Procter & Gamble (SOUSA, et al, 2018).

Enquanto que o Brasil aparece em décimo terceiro no ranking de países com patentes em nanotecnologia e nanobiotecnologia. O Brasil está nesta posição desde

2008, demonstrando a presença brasileira no desenvolvimento de insumos ou processos que estão relacionados com nanotecnologia, além de certificar que existe interesse das empresas no nosso mercado (SOUSA, et al, 2018).

Pesquisas de prospecção tecnológica indicam que o desenvolvimento brasileiro tende a surgir primeiramente no mercado de cosmético, em sequência em produtos da indústria química, como catalisadores, tintas, revestimento, e da petroquímica em plásticos, borrachas e ligas metálicas (SOUSA, et al, 2018).

As principais agências que incentivam e investem em estudos ligados à nanotecnologia são o Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e Ministério de Ciência e Tecnologia (MCT). Em 2001 foram criadas 4 redes de pesquisa em nanociência e nanotecnologia com enfoque nas áreas de materiais nanoestruturados, nanotecnologia molecular, nanobiotecnologia e nanodispositivos semicondutores (SOUSA, et al, 2018).

O Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação (MCTI) incentivou a nanotecnologia por meio da Política Nacional de Incentivo à Ciência, Tecnologia e Inovação (PNCTI), administrada pelo governo por iniciativa do MCTI. Dentro das principais políticas públicas em vigor no âmbito da nanotecnologia temos os Institutos Nacionais de Incentivo a Ciência e Tecnologia (INCTs), a Iniciativa Brasileira em Nanotecnologia (IBN), a criação do Sistema Nacional de laboratórios em Nanotecnologia (SISNano), a Política Nacional de Ciência, Tecnologia e Incentivo à Saúde (PNCTIS) (SOUSA, et al, 2018).

Os esforços científicos na busca de novos tratamentos para o câncer se concentram principalmente nas regiões Sul e Sudeste do país. Essas regiões recebem a maior proporção de investimento em pesquisa e desenvolvimento. Nelas estão os principais pólos tecnológicos brasileiros.

A ciência em todos os seus âmbitos é vital para a prosperidade intelectual, econômica e da saúde de um país. Assim, se não houver incentivo à pesquisa e inovação não serão desenvolvidos novos conhecimentos e nem explorados novos materiais. Vivemos em um etapa do conhecimento técnico-científico em que a nanotecnologia está gradativamente se tornando presente em quase todas as áreas da ciência e da tecnologia (SOUSA, et al, 2018).

4.2. Estratégias em Oncoterapia

Os principais pilares na terapia contra o câncer são a quimioterapia, radioterapia, cirurgia, imunoterapia, medicina de precisão. As terapias convencionais como a quimioterapia e radioterapia, além de não serem totalmente eficientes para o tratamento, ainda causam sérios efeitos colaterais. A cirurgia é uma opção eficaz, porém invasiva. Nesse sentido, o tratamento que possui alta eficácia terapêutica e baixo efeito colateral é a medicina de precisão, na qual entram as nanopartículas. Estas tiveram o maior crescimento nas últimas duas décadas juntamente com a imunoterapia.

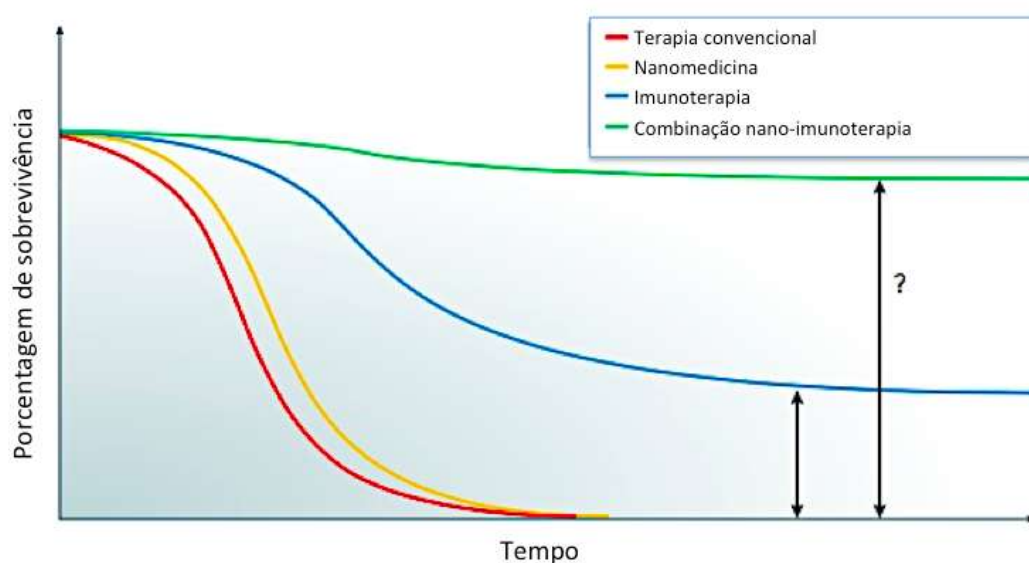
A imunoterapia estimula o organismo a reconhecer as células cancerosas e atacá-las. No Brasil existem imunoterápicos aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas, melanoma metastático, câncer de bexiga, linfomas de Hodgkin, câncer gástrico, tumores de cabeça e pescoço. A seletividade de um alvo é fundamental para o tratamento. Proteínas de sinalização cruciais e distintas que regulam as características das células cancerosas são os alvos finais da imunoterapia (COSTA; ADES; CAPONERE, 2019).

Um exemplo de imunoterapia é o pembrolizumab, um anticorpo humanizado, utilizado principalmente para melanoma e câncer de pulmão de células não pequenas. Seu alvo é o receptor de proteína de morte celular programada (PD-1). Uma variedade de cânceres apresenta abundantes níveis de PD-L1, enquanto que células normais expressam pouco ou nenhuma proteína. Por isso, o pembrolizumab produz um efeito antitumoral acentuado devido à potencialização da resposta imune endógena específica ao tumor (COSTA; ADES; CAPONERE, 2019).

O contraponto dos medicamentos imunoterápicos é que existe toxicidade à imunoterapia, como a exacerbação do sistema imune resultando autoimunidade. Eventos adversos imuno relacionados ocorrem em cerca de 25% dos pacientes e entre 0,3% a 1,3% são eventos fatais (WANG, et al. 2018). Tornando-se um grande desafio na prática clínica, tendo dois grandes limitantes: a toxicidade e baixas taxas de respostas em pacientes. Ainda, a imunoterapia não se aplica a todos os casos, mas está revolucionando a oncologia (NAM, 2019).

Dentro do atual cenário o destaque é a combinação nano-imunoterapia. Como visto, ela proporciona maior sobrevida e resposta a longo prazo. De acordo com NAM Juteak (2019), a nanomedicina contra o câncer em combinação com imunoterapias oferece a possibilidade de amplificar as respostas imunológicas antitumorais e sensibilizar tumores para imunoterapias de maneira segura e eficaz (GRÁFICO 1). Além de terem o potencial de reduzir a toxicidade sistêmica, reduzem os eventos adversos relacionados ao sistema imunológico, visto como o maior limitante desta prática.

Gráfico 1: Comparação da sobrevivência dos pacientes tratados com diferentes terapias: convencional, nanomedicina, imunoterapia, combinação nano-imuno.



Legenda: Gráfico de sobrevida versus tempo. Observa-se que a pior sobrevida do paciente é com a terapia convencional, devido sua inespecificidade e toxicidade. A imunoterapia melhora substancialmente a sobrevida do paciente. No cenário atual, a melhor opção é a nano-imunoterapia com melhor sobrevida e resposta a longo prazo.

Fonte: (NAM Juteak, 2019)

NAM Juteak (2019) afirma que a combinação da imunoterapia junto com bloqueio do ponto de verificação imune, as terapias baseadas em nanopartículas podem impedir a recorrência do tumor e eliminar as metástases. Os estudos pré-clínicos e clínicos demonstraram o potencial da nanomedicina combinada com a imunoterapia fornecendo uma base sólida para sua tradução clínica. Neste cenário, a sinergia da nanomedicina associada a imunoterapia oferece uma estratégia

promissora para abordar as atuais limitações enfrentadas pelo campo da imunoterapia contra o câncer.

Outra estratégia é a oncoterapia combinada, que envolve a co-administração de diversos agentes citotóxicos, como indutores de apoptose, agentes antiangiogênicos, genes, hormônios, quimiossensibilizadores, fotossensibilizadores, antioxidantes e anticorpos monoclonais, a fim de se obter melhorias clínicas. Entretanto, sua aplicabilidade clínica é limitada pelo acúmulo de eventos adversos e baixa alteração na taxa geral de sobrevida (RAWAL, 2019).

Os problemas enfrentados pela combinação mostrou-se superado com o emprego de nanotransportadores (Figura 5), como por exemplo os lipossomos (Tabela 3). A conciliação com a nanotecnologia tem o potencial de explorar plenamente as vantagens oferecidas pela oncoterapia combinada (RAWAL, 2019).

Figura 5: Resoluções de problemas com nanocarreadores



Legenda: A aliança da terapia combinada com os nanocarreadores promove melhorias em questões de estabilidade; solubilidade; permeabilidade e penetração tumoral; alvo específico e entre outros.

Fonte: (RAWAL, 2019)

Tabela 3: Combinação de lipossomos na oncoterapia

Sistema de entrega de medicadmentos	Combinação oncoterapica	Indicação oncoterapeutica
Lipossomos	Ácido fluoroorótico + irinotecano	Câncer colorretal
	Salinomicina + cloroquina	Carcinoma hepatocelular
	Salinomicina + doxorubicina	Carcinoma hepatocelular
	Doxorubicina + erlotinibe	NSCLC, câncer de mama
	Omacetaxina mepessuccinato + doxorubicina	Carcinoma cervial humano
	Combretastatina A-4 + doxorubicina	NSCLC, câncer de mama
	Paclitaxel +doxorubicina	Câncer de Pulmão
	Topotecano + vincristina	Tumores de Daoy
	Vincristina + quercetina	Tumor de mama
	Irinotecano + cisplatina	SCLC
	Combrestatina A-4 + melanoma doxorubicina	Melanoma
	Doxorubicina + antisense aligonucleotídeo	Carcinoma hepatocelular
	Docetaxel + DNA	NSCLC
	Docetaxel + siRNA	Melanona
	Oligonucleotídeo G3139 + (KLAKLAK) ₂ peptídeo	Melanona
	Citarabina + daunorrubicina	Leucemia mielóide aguda
	Citarabina + daunorrubicina	Câncer colorretal
	Irinotecano + floxuridina	Câncer colorretal
	6- mercaptopurina daunorrubicina	Leucemia aguda linfocítica
	Quercetina + vincristina	Carcinoma de mama
	Doxorubicina + verapamil	Leucemia
	Doxorubicina +TRAIL	NSCLC
		Carcinoma de mama, sarcoma

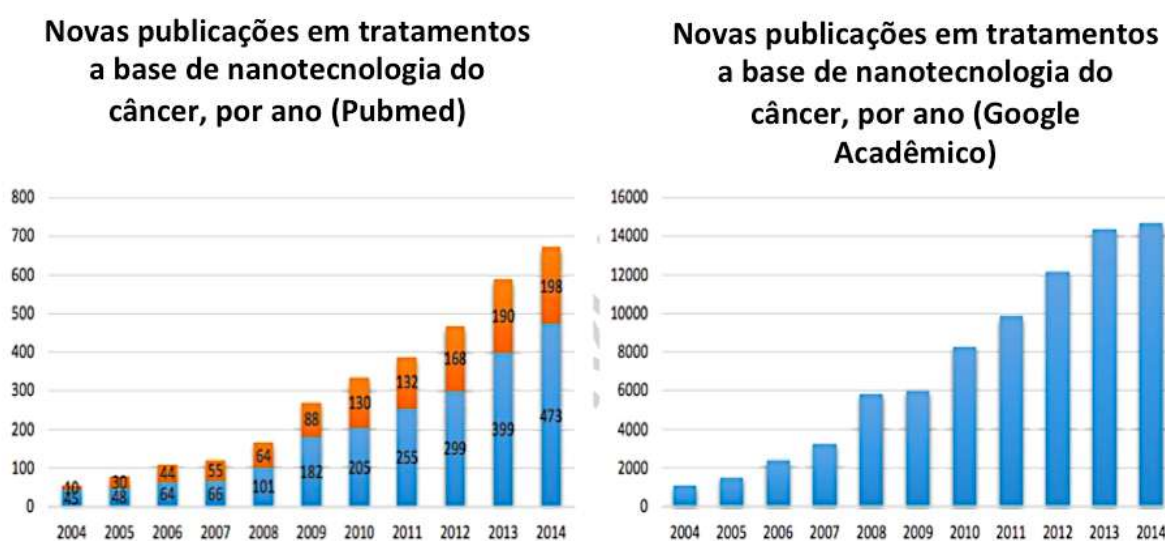
Doxorrubicina + vincristina Fludarabina + mitoxantrona	de cólon CLL
Topotecano + amlodipina	Leucemia
Vinorelbina + partenolida	Carcinoma de mama
Resveratol de curcumina	Carcinoma de próstata
Vincristina + quinacrina	Leucemia
Paclitaxel + tariquidar	Carcinoma ovariano
Irinotecano + sunitinibe	Tumores neuroendócrinos de feocromocitoma
Doxorrubicina + ciclosporina A	Câncer de mama metastático
Curcumina doxorrubicina	Melanoma murino
Doxorrubicina + IL-18	Carcinoma ovariano recorrente
Montolimode + doxorrubicina	Carcinoma ovariano
Doxorrubicina + alendronato	Carcinoma hepatocelular leucemia + carcinoma de mama Carcinoma de próstata
Imatinibe + mitoxantrona	Superexpressão de EGFR variados
Anti EGFR-HER1 Ab + doxorrubicina	Câncer de mama metastático
Doxorrubicina + Anti-HER2 scFv	
c-Myc siRNA + doxorrubicina	Fibrossarcoma humano
VEGF/c-Myc + doxorrubicina	Câncer de ovário humano
BCL2 + d-(KLAKLAK)2 + peptídeo	Melanoma murino
Ionidamina + epirrubicina	Câncer de pulmão humano
TRAIL + doxorrubicina	Câncer de pulmão humano
MiR- 10b + paclitaxel	Câncer de mama em murino
paclitaxel + pEGFP + hTRAIL	Glioma
Doxorrubicina + SATB1 + shRNA	Carcinoma de estômago
EphA2 -targeting siRNA + miR- 520d-3P	Câncer de ovário
Coleterol derivado de	Carcinoma pulmonar

Legenda: Tabela dos nanocarreadores lipossomais associados com a oncoterapia de acordo com a indicação apropriada.

Fonte: Modificado de (RAWAL, 2019)

Neste sentido, a nanotecnologia criou novas pesquisas que funcionam como diferentes estratégias em face a superar os obstáculos da terapia contra o câncer, crescendo em termos de desenvolvimento de pesquisas com perspectivas no tratamento de tumores (GRÁFICO 2).

Gráfico 2: Ascensão da nanotecnologia em publicações para tratamento do câncer.



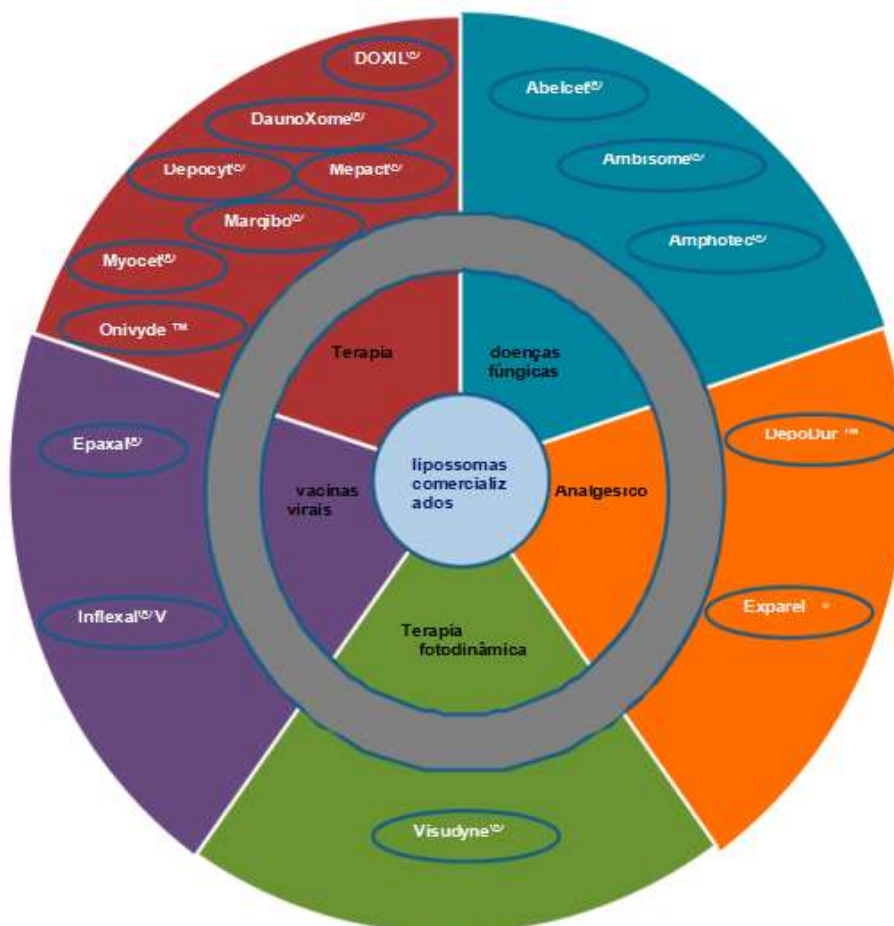
Legenda: Novas pesquisas são realizadas com nanotecnologia tendo como perspectiva o tratamento de tumores. O banco de dados do Pubmed exibiu um total de 2.500 artigos, com aproximadamente 800 deles sendo revisões (barras laranja) e a maioria restante sendo trabalhos de pesquisa original (barras azuis).

Fonte: Adaptado de (BREGOLI, 2016)

Durante as últimas décadas, houve um aumento progressivo no número de produtos à base de nanopartículas disponíveis no mercado. Em 2006, o European Science and Technology Observatory realizou uma pesquisa global mostrando que mais de 150 empresas estão desenvolvendo produtos em nanoescala com ação terapêutica. Dentre esses produtos encontram-se drogas lipossômicas e conjugados polímero-droga, os quais representam mais de 80% da quantidade total (ZHANG,

2007). De acordo com BULBAKE (2017), a área que possui maior número de produto aprovados é o câncer (GRÁFICO 3).

Gráfico 3: Proporções de medicamentos lipossomais aprovados pelo FDA.



Legenda: O câncer é área mais amplamente explorada em termos de produtos de lipossomas clinicamente aprovados. Embora, também foram desenvolvidos produtos lipossômicos para outras doenças como fungos, vírus, assim como analgésicos e terapias fotodinâmicas.

Fonte: Adaptado de (BULBAKE, 2017)

O potencial terapêutico das nanopartículas se aplica para quase todos os ramos da medicina, como oncologia, cardiologia, imunologia, neurologia, endocrinologia, oftalmologia, pulmonar, ortopedia e odontologia (ZHANG, 2007). Os lipossomos comercializados são representados na Tabela 4. Em geral, sua administração pode ser via oral, nasal, intravenosa e transdermal (VIEIRA, 2016).

TABELA 4 : Lipossomos aprovados pelo FDA para o tratamento de tumores.

Modalidade terapêutica	Nome genérico e comercial	Plataforma	Princípio Ativo	Tipo de câncer	Status
Quimio-terapia	Doxil	Lipossomo peguilado	Doxorrubicina	Sarcoma de Kaposi associado com o HIV, câncer de ovário, mieloma múltiplo	Aprovado pelo FDA
	Daunoxome	Lipossomo	Daunorubicina	Sarcoma de Kaposi associado com o HIV	Aprovado pelo FDA
	Marqibo	Lipossomo	Sulfato de vincristina	Leucemia linfoblástica aguda	Aprovado pelo FDA
	Onivyde ou MM-398	Lipossomo peguilado	Irinotecamo	Câncer pancreático metastático	Aprovado pelo FDA
	Myocet	Lipossomo	Doxorrubicina	Câncer de mama metastático	
	Mepact	Lipossomo	Muramil tripeptide fosfatidil-etanolamina	Osteosarcoma	Aprovado na Europa e Canadá
	Abraxane	NP albumina	Paclitaxel	Câncer de mama, pulmão e pâncreas	Aprovado na Europa
	SMANCS	Polímero conjugado	Neocarzinostatina	Câncer renal e hepático	Aprovado no Japão
	Genexol-PM	Micela polimérica	Paclitaxel	Câncer de mama e NSCLC	Aprovado na Coreia
Hipertermia	Nano Therm	NP óxido de ferro	Não aplicavel	Glioblastoma	Aprovado na Europa

Legenda: Tabela representativa de lipossomos aprovados pelo FDA de acordo com a modalidade terapêutica, nome genérico, plataforma nanotecnológica, fármaco conjugado, tipo do câncer indicado, status de aprovação.

Fonte: Modificado de (SHI, 2017)

4.3 Desenvolvimentos de Sistemas de Entrega de Drogas

O termo nanossistemas abrange uma diversidade de estruturas nanométricas, com diferentes propriedades de formas, tamanhos, composição e capacidade de armazenamento e/ou transporte de substâncias. Os primeiros nanossistemas

investigados como transportadores/vetores de fármacos foram os nanocarreadores lipossomais. Os lipossomos representam um favorável sistema de entrega de drogas (RICO, 2018)

Substâncias farmacologicamente ativas podem ser incorporados de acordo com sua afinidade pelo compartimento apolar ou polar. Os lipossomos são um sistema de entrega de drogas capaz de reter o princípio ativo em lipossomo e protegê-lo da degradação e eliminação (FRÉZARD et al., 2005).

Esse sistema consegue reter até mais de um princípio ativo. Os fármacos em combinação podem possuir a mesma via farmacológica ou diferentes vias. As possibilidades de combinação giram em torno de vias oncogênicas ou medicamentos combinados que atuem em uma via paralela sobre as sinalização intra ou extracelulares dos tumores (RAWAL, 2019).

As principais vias utilizadas no combate ao câncer são reguladas por meio de interações medicamentosas-alvo, sobreposição alvo-alvo e interações medicamentosas. Assim, o efeito da combinação medicamentosa pode ser aditivo, sinérgico ou antagônico (RAWAL, 2019). Além disso, os nanocarreadores, possuem propriedades de liberação lenta do princípio ativo, prolongando a sua presença no organismo e favorecendo a biodisponibilidade, potencializando sua farmacocação.

O acúmulo e captação das nano estruturas pela célula ou tecido acontece por dois mecanismos classificado como ativo ou passivo. O direcionamento passivo ocorre pelo processo de efeito de permeabilidade e retenção (EPR). Enquanto que o direcionamento ativo necessita da funcionalização da partícula com elementos bioativos, como transferrina e anticorpos (BREGOLI, 2016)

Ambos os mecanismos dependem das formas de interação entre o lipossomo e a célula: adsorção; fusão ou endocitose mediada por receptores. Na adsorção a camada lipídica será degradada ou liberará seu conteúdo por tensão mecânica. A interação por fusão é dada pelo fusionamento da membrana lipossômica com a celular. O fenômeno da endocitose ocorre principalmente pela mediação via receptores. Pode ocorrer a fagocitose das partículas por células do sistema imunológico, como macrófagos, monócitos e células de Kupffer (BOZZUTO, 2015).

Com tudo, o impacto das propriedades das nanopartículas na entrega de quimioterápicos são diversos: produção de nanopartículas com propriedades físico

químicas diversas; controle do perfil de liberação de drogas; entrega seletiva; penetração no tecido tumoral e biodistribuição (SHI, 2017).

4.3.1. Direcionamento de Nanopartículas

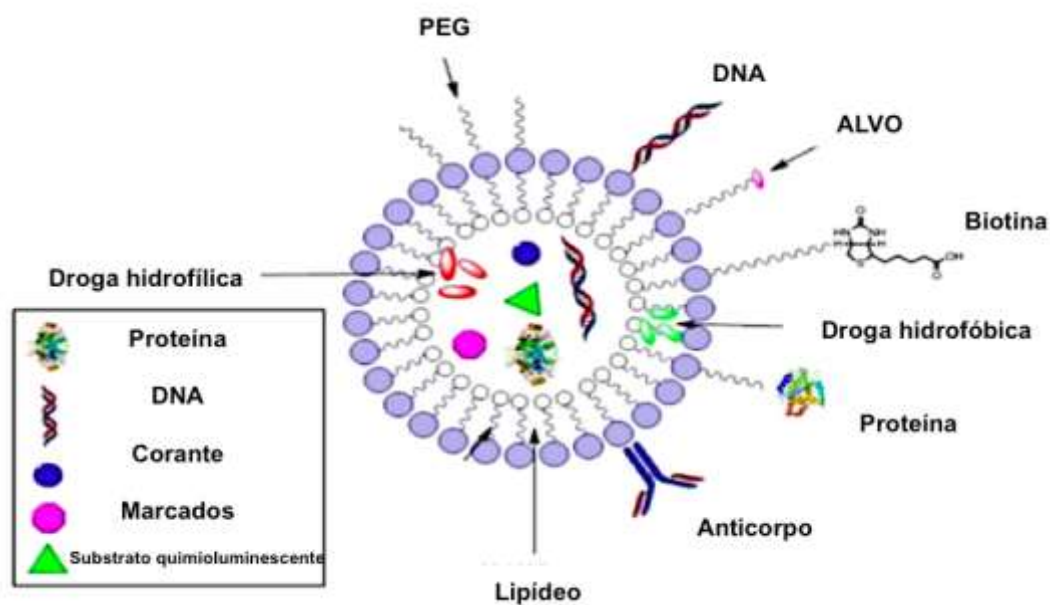
O uso de fármacos com diferentes finalidades em órgãos/tecidos específicos sofre dois grandes problemas, a ineficácia das quantidades necessárias para desencadear respostas farmacológicas, bem como possíveis efeitos colaterais causados pelo fármaco. Além do mais, existem barreiras fisiológicas tais como a hematoencefálica (BHE) e ligantes específicos que permitem o acesso de agentes terapêuticos a tecidos específicos.

Dentre as diversas propostas biotecnológicas para resolução desses problemas estão o uso de lipossomos para reduzir a toxicidade e biodisponibilizar fármacos em quantidades apreciáveis. A principal forma é moldar a superfície da nanoestrutura a fim de guiá-la para o local.

O direcionamento para tumores é um dos grandes desafios do combate ao câncer, levando-os somente aos tumores e não danificando os tecidos e órgãos normais. Ademais, o direcionamento dessas nanoestruturas é altamente seletivo, especializado e versátil (DESHPANDE, 2013; SANNA, 2014).

À medida que a funcionalidade das nanopartículas se torna mais complexa, com a adição de ligantes direcionados (Figura 6), como anticorpos, peptídeos ou aptâmeros, tende a melhorar ainda mais a sua eficácia ou reduzir suas toxicidades. (ZHANG, 2007). Vale ressaltar que pode haver também associação com mais de uma droga, sendo, portanto, capaz de transportar diferentes drogas simultaneamente.

FIGURA 6: Design Estratégico das nanopartículas direcionáveis



Legenda: Design Estratégico. Moldagem nas nanoestruturas por meio da adição de diversos ligandos, como PEG, DNA, biotina, drogas, proteína e anticorpo.

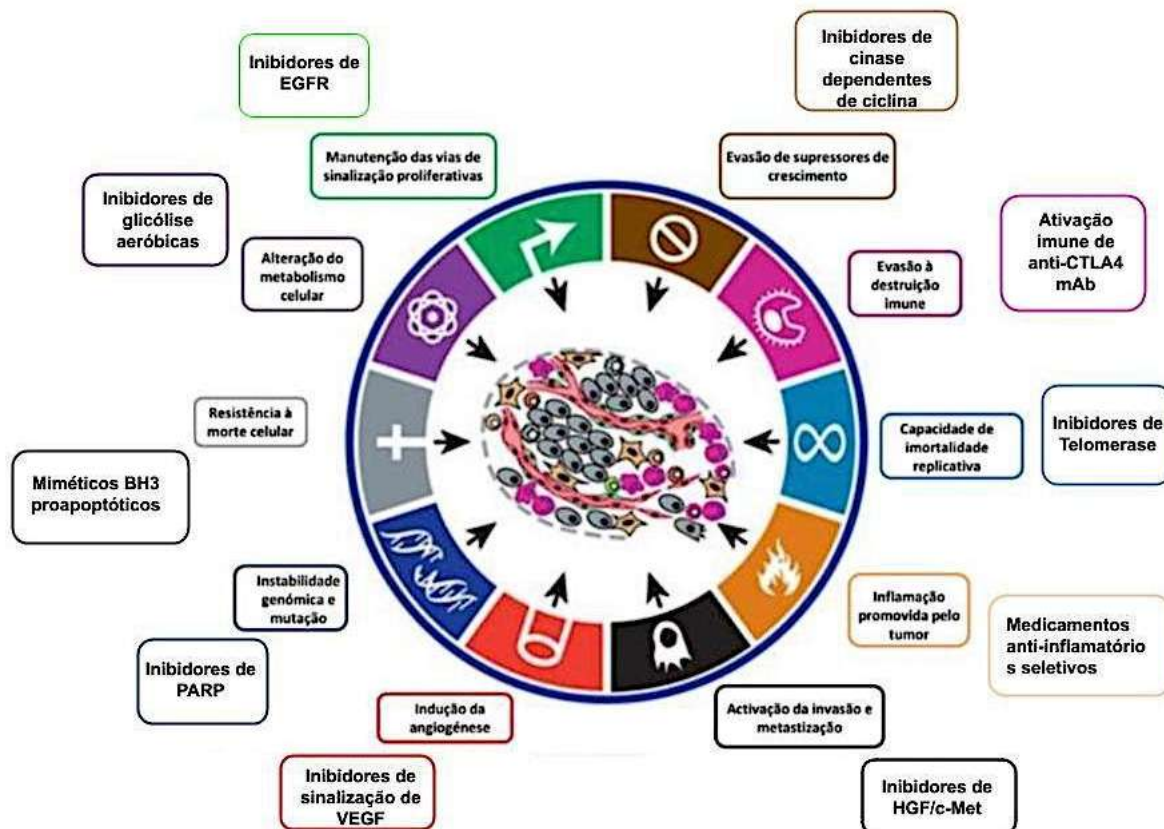
Fonte: Adaptado de (JURJ, 2017)

Nos últimos 10 anos foram publicados aproximadamente 40.000 estudos concentrados em estratégias de direcionamento. Há evidente progresso no design e no entendimento sobre a interação das NP com a células, tecidos e órgãos (ROSENBLUM, 2018)

O design de nanocarreadores direcionados é bastante complexo. Diversos fatores devem ser levados em consideração, como a arquitetura da partícula e a escolha do ligante. Os alvos tumorais conjugados a nanocarreadores não se baseiam apenas em superexpressão desses fatores, mas também que este garanta internalização rápida e fuga endossômica eficiente (ROSENBLUM, 2018).

A partir do conhecimento das marcas registradas do câncer foram desenvolvidos estratégias alvos que inibam ao menos uma das características fundamentais do câncer, vide Figura 6 (HANAHAN, 2011.) A peculiaridade e complexidade dos tumores, devem ser ponderadas para que haja reconhecimento do seu tipo de células em relação às células de um tecido/órgão normal.

Figura 7: Marcas registradas dos Câncer e seus respectivos alvos



Legenda: Direcionamento terapêutico contra as respectivas marcas registradas do câncer. Drogas promissoras com diferentes alvos moleculares e farmacocação que interferem na capacidade adquirida da célula cancerosa.

Fonte: Adaptado de (BISWAL, 2017)

De acordo com o design estratégico da partícula ela adquirirá uma funcionalidade específica, como por exemplo os seguintes: os imunolipossomos são nano partículas funcionais associadas a ligantes, como peptídeos, transferrina, anticorpos monoclonais e receptores super expressos (ELOI, 2017; MASTROBATTISTA, 1999; PARK, 2002). A vantagem dos imunolipossomos é a liberação seletiva do conteúdo em células alvos, em especial, células cancerosas, minimizando a citotoxicidade da droga em células normais, reduzindo os efeitos colaterais e viabilizando a redução de doses do fármaco. Os lipossomos sítio específico elevam a quantidade de fármaco em células alvos, conferindo seletividade da distribuição no sítio de ação desejado (ELOI, 2017; MASTROBATTISTA, 1999).

Outro exemplo são os magnetolipossomos. Nano estruturas guiadas pela adsorção de fluido magnético, direcionáveis ao campo magnético. A conjugação com ferro fluido apresenta na sua composição óxido de ferro, cuja fórmula química é Fe_3O_4 . Em escalas nanométricas possuem características super paramagnéticas, além de transformarem a energia do campo magnético externo em calor. As aplicações destas nanopartículas são múltiplas, desde a entrega de fármacos até no aumento de contraste em ressonância magnética, além do mais, são estudadas para o tratamento de câncer por hipertermia (GUPTA, 2005; NEJATI-KOSHKI, 2014).

Existem também partículas multitarget que são uma nova estratégia antineoplásica que aprimora o índice terapêutico, por possuir simultaneamente alvos cruciais, em direção de novas balas mágicas do conceito de Ehrlich (STREBHARDT, 2008). Assim, o desenvolvimento de nanocarreadores (NCs) com porções de direcionamento versáteis ou a combinação de vários NCs com diferentes porções de direcionamento tem extrema importância na melhoria da eficácia terapêutica (ROSENBLUM, 2018).

4.3.2 Penetração no tumor

A morfologia vascular do tumor, compreende diversos aspectos como comprimento, diâmetro, número de vasos e a disposição geométrica, somado ao fluxo sanguíneo heterogêneo afetam a dinâmica de compostos através dos vasos. A vascularização tumoral possui uma arquitetura irregular, com vasos dilatados e tortuosos, em oposição a rede vascular de um tecido normal, que se caracteriza por ramificação regular e organizada. No tumor não só os vasos do sistema sanguíneos são afetados, mas também os do sistema linfático (MACHADO, 2018).

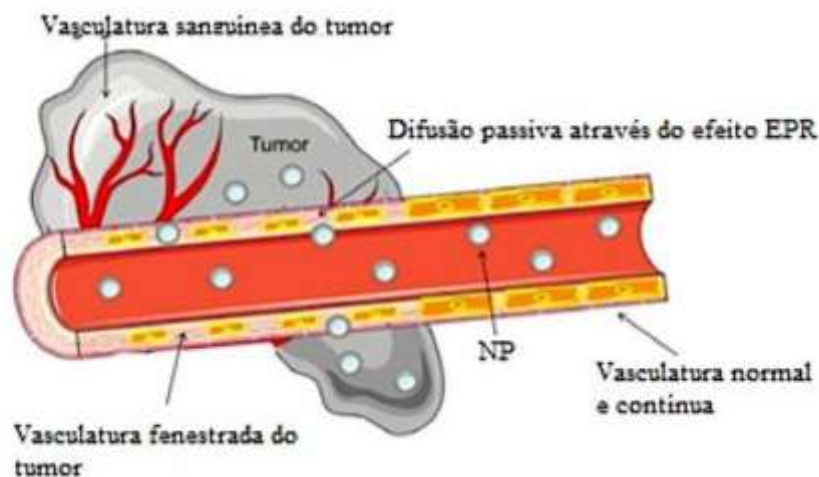
A combinação de um epitélio fenestrado (poroso) junto com baixa drenagem do sistema linfático é utilizado como tática para as nanopartículas se distribuírem no local (MACHADO, 2018). Essa estratégia reflete o fenômeno conhecido como *Enhanced Permeability and Retention Effect* (EPR), proposto por Matsumana e Maeda (MATSUMURA; MAEDAI, 1986)

Assim, o processo de transporte das nanopartículas para o ambiente se inicia no momento em que partículas se divergem em diferentes partes da massa tumoral permeando a parede do vaso e o espaço intersticial (MACHADO, 2018). No tecido

tumoral ocorrem malformações na drenagem linfática e angiogênese, que permitem o extravasamento dos nanossistemas, aumentando o efeito EPR. Em contrapartida, no tecido normal não há o extravasamento das partículas, devido a baixa permeabilidade (RICO, 2018).

O acúmulo dos lipossomos no tumor pode ser via efeito EPR (FIGURA 7), uma via passiva, mas também por uma via ativa. A penetração ativa por meio de alvos tumorais, visando como alvo a célula cancerosa ou marcadores de angiogênese (YUE, 2018; RICO, 2018). Vale lembrar que a vascularização tumoral é anormal com ramificações aberrantes, paredes permeáveis, e também, no centro da massa tumoral há hipoxia (BROCHADO, 2018).

Figura 8: *Enhanced Permeability and Retention Effect (EPR)*



Legenda: Efeito EPR: Rede vascular tumoral irregular com fenestras permite que nanoestruturas tais como os lipossomos penetrem no tumor via difusão passiva. O efeito EPR garante maior biodistribuição das partículas no ambiente tumoral do que em tecidos normais. Fonte: (MACHADO, 2018)

Apesar da comprovação do efeito EPR na entrega de fármacos sua efetividade é baixa. Diversas limitações inerentes ao tumor dificulta esse efeito, tais como a heterogeneidade do epitélio ao longo do próprio tumor, assim como, em diferentes tipos tumorais. Somando ao fato da baixa funcionalidade do sistema linfático e do aumento vascular temos uma elevação da pressão intersticial, juntamente com possibilidade de uma matriz extracelular densa, ambos resultam na diminuição do transporte passivo dos fármacos (MACHADO, 2018).

Já a vetorização ativa se baseia na funcionalização do sistema por ligantes. O principal empecilho na vetorização ativa é escolher o ligante mais apropriado, que apresenta alta afinidade e especificidade. A meta é estabelecer um transporte seletivo que desencadeia a endocitose por receptor somente na região tumoral, evitando toxicidade dos demais tecidos (MACHADO, 2018).

Os principais ligantes adsorvidos à superfície devem possuir alta seletividade e especificidade ao tumor. Dentre eles estão inclusos os anticorpos, fragmentos de anticorpos, peptídeos, proteínas, aptâmeros. Os ligantes favorecem a internalização das nanopartículas nas células tumorais. Portanto, a veiculação de fármacos em nanossistemas permite um direcionamento específico e eficiente para o tumor (RICO, 2018; MACHADO, 2018). A especificidade do nanosistema confere redução de interações não sítio-específicas, aumenta a biodistribuição local, contribuindo com a eficácia terapêutica (MACHADO, 2018).

Devido à desafios quanto a expressão de receptores tumorais, os quais podem variar de acordo com o estadiamento da doença e da heterogeneidade microambiente dos tumores, se faz necessário a realização de estudos farmacocinéticos e farmacodinâmico desses sistemas para certificar o sucesso terapêutico (MACHADO, 2018).

Por esses motivos surgiram novas técnicas de multivetorização, baseada na adição de um ou mais ligantes. Os ligantes podem reconhecer tanto receptores diferentes em uma mesma célula quanto em diferentes células. A vetorização múltipla eleva a complexidade de produção e desenvolvimento de nanocarreadores. Por mais que dificulte a produção em larga escala e atrase a aprovação regulamentar e sua aplicação na clínica, os benefícios devem ser explorados (MACHADO, 2018).

4.4 Evasão do Sistema Reticular Fagocitário

A finalidade do sistema imunológico é proteger o nosso organismo dos agentes nocivos. Entretanto, podem reconhecer o sistema de entrega de drogas como um corpo estranho e o degradarem. Outro fator que envolve o sistema imune é que as células tumorais são capazes de evadi-lo.

No tratamento, o reconhecimento das partículas pelo sistema imunológico dificulta o efeito terapêutico desejado. O sistema reticuloendotelial (SRE) ou sistema

mononuclear fagocitário é crucial na homeostase, mas pode reconhecer as partículas. O mesmo é constituído por células situadas em diferentes pontos do organismo, dotadas de capacidade fagocitária essencial para a defesa do organismo. Entretanto, o SRE pode capturar as NP, internalizá-las e destruí-las antes mesmo que atinjam seu alvo (MACHADO, 2018).

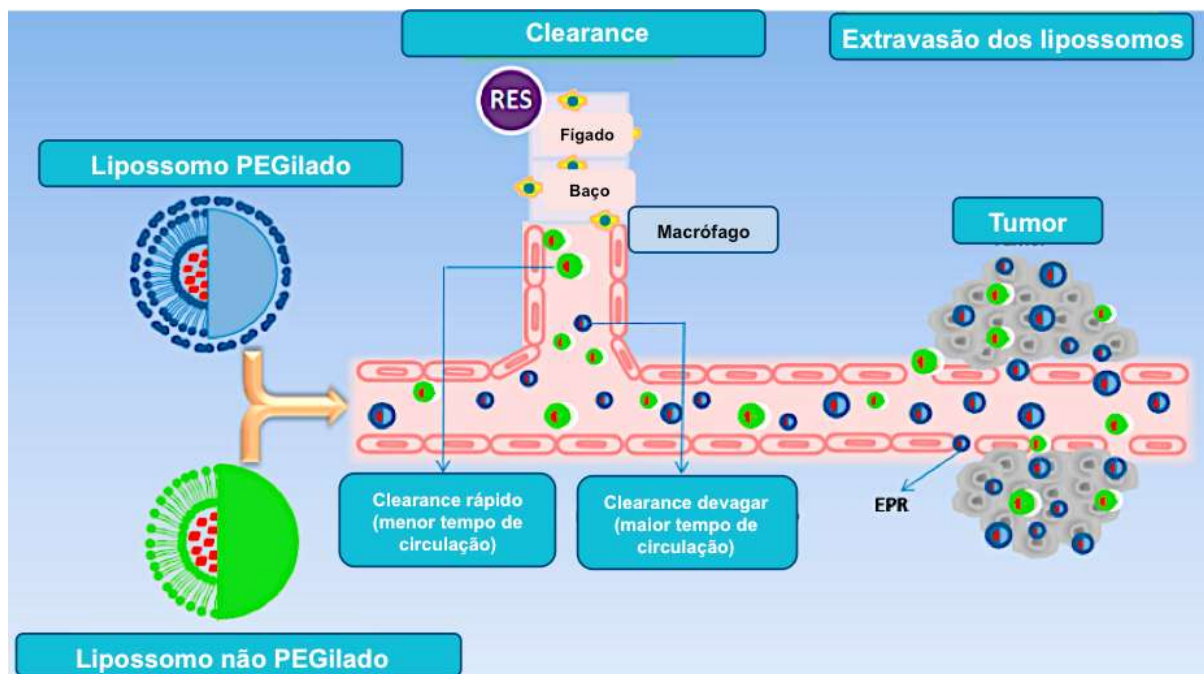
Uma das estratégias para garantir o efeito terapêutico é a circulação prolongada das nanopartículas. O aumento do tempo de permanência do fármaco na corrente sanguínea, conduzirá uma maior concentração de fármaco no alvo terapêutico (RICO, 2018).

4.4.1 Circulação Prolongada

O reconhecimento das partículas pelo sistema imunológico inicia-se pelo processo de adsorção inespecífica de proteínas que resulta na formação da proteína corona ao redor do material. Uma forma de evitar que o sistema fagocitário e opsoninas capturem os lipossomos da corrente sanguínea é o revestimento da partícula com cadeias PEG (MACHADO, 2018; BOBO, 2016).

O polietilenoglicol (PEG) é uma cadeia de hidrocarbonetos (polímeros sintéticos de longas cadeias com vastas propriedades físico-químicas) que se liga covalentemente à superfície das nanopartículas formando um invólucro protetor. As unidades de etilenoglicol formam ligações com as moléculas de água formando uma camada hidratada, a qual dificulta a adsorção dessas proteínas (FIGURA 9). Subsequentemente, minimiza-se a interação com o sistema imune e com o *clearance* pelo SMF, pois não ativa a cascata de sinalização que ativaria os macrófagos e fagocitariam as partículas (MACHADO, 2018; BOBO, 2016).

Figura 9: Comparação entre lipossomos com cadeias PEG e sem cadeias PEG.



Legenda: As nanopartículas, *in vivo*, sofrem um fenômeno chamado proteína-corona, que ocorre quando as proteínas do plasma se adsorvem nas NPs, após o contato com fluido biológico. Este efeito pode prejudicar a entrega dos fármacos em seu local alvo. Uma estratégia para evitar o clearance é a adição de cadeias PEG.

Fonte: Adaptado de (BULBAKE, 2017)

Nesse sentido, o lipossomo com PEG reduz a ligação de opsoninas evitando a ativação macrofágica, aumentando o tempo de circulação e prevenindo a agregação de partículas. A funcionalização com PEG fornece uma ampla gama de benefícios como estrutura flexível, não-reativa e de baixa toxicidade (JURJ, 2017).

As cadeias PEG, em um modelo *in vivo*, contribuem para o prolongamento na circulação sanguínea e ajudam a manter e preservar o composto ativo (DESHPANDE, 2013). MARUYAMA e colaboradores demonstraram baixa captação pelo sistema mononuclear fagocitário e longo tempo de circulação dos imunolipossomos PEGilados, que em camundongos resultaram no acúmulo de partículas no tumor sólido (NEJATI-KOSHKI, 2014; MARUYAMA et al, 1997).

Outro ponto importante do emprego das cadeias de polietilenoglicol é que sabe-se de uma correlação não linear da orientação dos anticorpos ou demais ligandos na extremidade da cadeia PEG que os tornam mais susceptíveis a ligação com seu epítipo e aumentam a distribuição no local alvo (ANEXO 1).

4.5. Diagnóstico

A imaginologia fornece informações relevantes sobre a saúde do paciente. Por meio do monitoramento, em tempo real, podemos estabelecer um diagnóstico e propor um tratamento (WALLYN, 2019). A utilização da nanomedicina traz melhorias na instrumentação e métodos de análise melhores, graças aos nanomateriais (CANCINO, 2014).

Dentro da gama de análises por diagnóstico de câncer as nanopartículas oferecem alta sensibilidade e seletividade de marcação de células cancerosas, como também na radiomarkação de nanopartículas em imagens e radioterapia (CANCINO, 2014).

4.5.1. Contraste em Imaginologia

Os métodos de diagnóstico por imagem além de não serem invasivos permitem a identificação e estimam a expansão da doença. Especialmente em tumores, a detecção precoce aumenta a chance de cura do paciente. Na oncologia esses dados fornecem o delineamento do tumor e dos linfonodos (BISWAL, 2017).

Por intermédio do diagnóstico por imagem conseguimos observar o contraste entre regiões, sua anatomia, morfologia e função fisiológica. As imagens são base para detecção, avaliação da progressão e até mesmo para o estadiamento do câncer, contribuindo com as tomadas de decisões clínicas (WALLYN, 2019).

A expectativa na radiologia é a precisão. Devido à expansão computacional as novas técnicas aspiram viabilizar visualizações completas em escala molecular, celular, do órgão, tecido e organismo (WALLYN, 2019). Neste cenário, a nanopartículas (NP) surgem principalmente como agentes de contraste de imagem, as quais demonstram melhorar a sensibilidade e a especificidade na ressonância magnética (ZHANG, 2007).

O papel da nanotecnologia no desenvolvimento de novos agentes de contraste está sendo cada vez mais estudado e se mostram alternativas promissoras no campo da nanomedicina (WALLYN, 2019). Agentes de imagem e tecnologias de monitorização podem ser utilizadas para o diagnóstico por imagem.

Como exemplo, tem-se as nanopartículas com óxido de ferro (SPIONS) e nanopartículas a base de gadolínio (magnetolipossomos) ou compostos iodados (iodolipossomos) aplicados como agentes de contraste para fins de imagem (WALLYN, 2019).

Os avanços em novas formulações de agentes de contraste seguem em direção a diminuição dos eventos adversos e aprimoramento das sondas. Por efeito das extensas pesquisas com as amplas famílias versáteis de nanopartículas elas estão sendo introduzidas na clínica, como também tendem serem a próxima geração no campo teranóstica (WALLYN, 2019).

4.6. Partículas Multifuncionais

Sistemas complexos, como as nanopartículas multifuncionais são simultaneamente capazes de direcionamento, imagem e terapia, em uma única nanoestrutura (FIGURA 10). A funcionalização com diferentes modificantes atuam em sinergismo (ZHANG, 2008).

Figura 10: Design multifuncional de lipossomos



Legenda: Partícula multifuncional com entrega de drogas e guia de imagem. Vantagens: visualização da biodistribuição em tempo real; analisar a distribuição no local alvo; monitorar e quantificar a liberação da droga; prever as respostas das drogas; avaliar eficácia e entre outros.

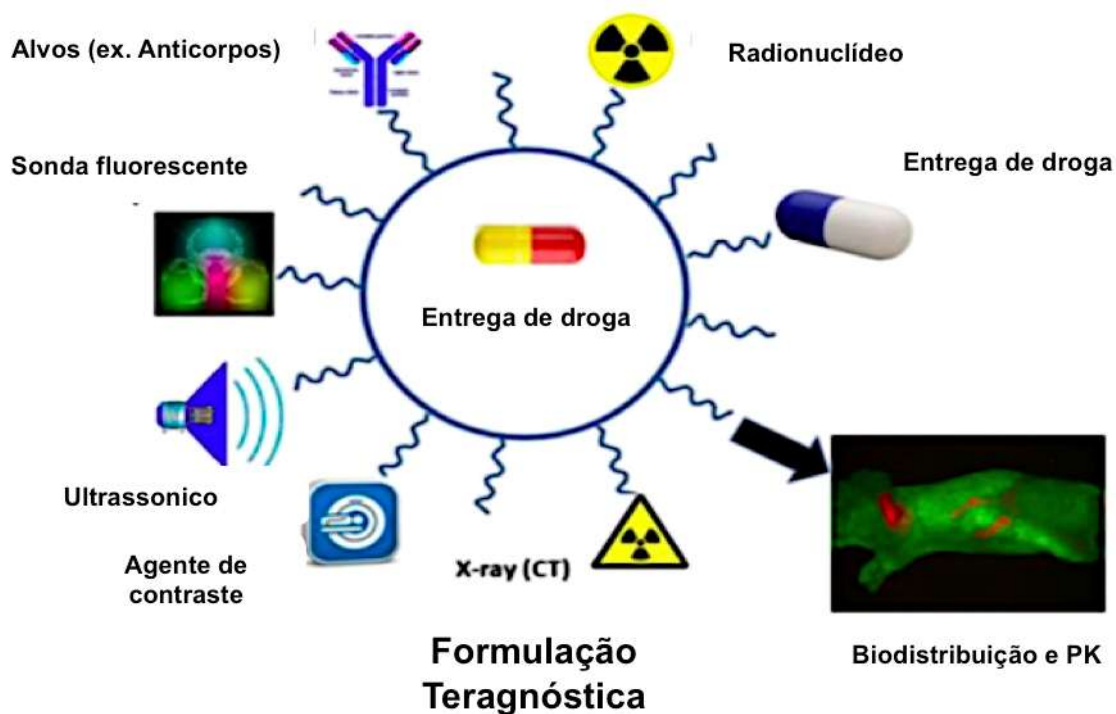
Fonte: Adaptado de (BHISE et al, 2017)

Sistemas multifuncionais compostos por nanopartículas híbridas tem capacidade de detecção, tratamento e redução de efeitos colaterais a longo prazo. Frisando, atenção quanto a toxicidade, estabilidade, degradação e resposta imunológica (BHISE et al, 2017).

À título de exemplo, a partícula multifuncional Thermodox®, até o momento em ensaios clínicos, conjuga a doxorrubicina em lipossomo termicamente sensível que, quando exposta ao calor, tem sua bicamada degradada. A ablação térmica por radiofrequência provoca a liberação da droga DOX nas células tumorais (BOBO, 2016).

Um novo conceito inovador é a teranóstica, uma ferramenta para diagnóstico e também tratamento (Figura 11).

Figura 11: Formulação de partículas em teragnóstica



Legenda: Diferentes formulações de lipossomos conjugados com fármacos e também com ligandos que promovem sua utilização como teranóstica, a exemplo os radionuclídeos em exames de medicina nuclear como PET/SPECT e X-raios em tomografia.

Fonte: (WALLYN, 2019)

4.7. Estágio Clínico

As nanotecnologias oncológicas emergentes têm sido extensamente estudadas, desde ensaios pré-clínicos há uma rigorosa avaliação da segurança da partícula, por meio de teste de toxicidade, hematocompatibilidade, ativação do sistema complemento, imunotoxicologia, farmacocinética, toxicocinética (BROCHADO, 2013). Atualmente, nos ensaios clínicos, há lipossomos desde fase I até a fase III para uma diversidade de tipos tumorais, vide Tabela 5.

Tabela 5: Exemplos de nanopartículas em estágios clínicos na terapia contra o câncer.

SN	Produtos clínicos	Via de administração	Princípio ativo	Composição lipídica	Indicação	Companhia
Fase III						
1	Arikace	Aerossol	Amikacin	DPPC e colesterol	Infecções pulmonares	Transave Inc.
2	Stimuvax	sc.	Tecemotide	Colesterol, DMPG, DPPC	Câncer de pulmão para células grandes	Oncothyreon Inc.
3	T4N5 liposomal lotion	Tópica	T4 endonuclease V	Lecitina de ovo	Xeroderma pigmentoso	AGI Dermatics Inc
4	Liprostin	iv.	Prostaglandina E-1 (PGE-1)	Desconhecida	Reestenose após angioplastia	Endovasc Inc.
5	ThermoDox	iv.	Doxorrubicina	DPPC, Miristoilesteárilfosfatidilcolina e DSPE-N-[amino (polietileno glicol)-2000]	Carcinoma hepatocelular e também câncer de mama recorrente e peito parede	Celsion

SN	Produtos clínicos	Via de administração	Princípio ativo	Composição lipídica	Indicação	Companhia
----	-------------------	----------------------	-----------------	---------------------	-----------	-----------

Fase II

7	Aroplatin	iv.	Análogo de platina cis-(transR, R-1,2-diaminociclohexano) bis(neodecanoato) de platina (II)	DMPC e DMPG	Câncer colorretal metastático	Agenus Inc.
8	Liposomal annamycin	i.v.	Doxorrubicina sintética e annamicina análoga	DMPC e DMPG	Leucemia mielóide aguda	Aronex Pharmaceuticals
9	SPI-077	i.v.	Cisplatina	Fosfatidilcolina de soja, colesterol	Câncer de pulmão cabeça e pescoço	Alza Corporation
10	OSI-211	i.v.	Lurtotecano	HSPC e colesterol	Câncer de ovário, cabeça e pescoço	OSI Pharmaceuticals
11	S-CKD602	i.v.	Potente inibidor de topoisomeras e I	Fosfolípidos covalentemente ligados ao mPEG	Câncer	Alza Corporation
12	LE-SN38	i.v.	Metabolito ativo do irinotecano	DOPC, colesterol e cardiolipina	Câncer colorretal avançado	NeoPharm Labs Ltd.
13	LEP-ETU	i.v.	Paclitaxel	DOPC, colesterol e cardiolipina	Câncer	NeoPharm Labs Ltd.
14	Endotag-I	i.v.	Paclitaxel	DOTAP: DOPC: Paclitaxel	Câncer de pâncreas e de mama	Medigene
15	Atragen	i.v.	Ácido retinoico trans	DMPC e óleo de soja	Câncer de próstata resistente a hormônio, carcinoma de células renais, leucemia mielóide aguda.	Aronex Pharmaceuticals

16	LEM-ETU	i.v	Mitoxantrona	DOPC, colesterol e cardiolipina	Câncer	NeoPharm Labs Ltd.
SN	Produtos clínicos	Via de administração	Princípio ativo	Composição lipídica	Indicação	Companhia
17	Liposomal Grb-2	i.v	Oligodesoxinu cleotídeo anti-sentido receptor de fator de crescimento ligado proteína 2 (Grb-2)	Desconhecida	Neoplasias hematológicas	Bio-Path holdings
18	INX-0125	i.v	Tartarato de vinorelbina	Colesterol e esfingomiolina	Tumores sólidos avançados	Inex Pharmaceuticals
19	INX-0076	i.v	Topotecano	Colesterol e esfingomiolina	Tumores sólidos avançados	Inex Pharmaceuticals
20	TKM-080301	Administração intrarterial hepática	PLK1 siRNA	Tecnologia LNP exclusiva (anteriormente denominada partículas lipídicas de ácidos nucleicos estáveis ou SNALP)		Tekmira Pharmaceuticals
21	Atu027	i.v	PKN3 siRNA	AtuFECT01		Silence Therapeutics
22	2B3-101	i.v	Doxorubicina	Lipossomos, PEGuilados por glutatona		2-BBB therapeutic
23	MTL-CEBPA	i.v	CEBPA siRNA	Nanopartículas lipossômicas SMARTICLES		MiNA Therapeutics
24	ATI-1123	i.v	Docetaxel	Lipossomos estabilizadores de proteínas		Azaya therapeutic
25	LiPlaCis	i.v	Cisplatina	Adaptado para ser especificamente sensível a degradação pela enzima sPLA2		Oncology Venture
26	MCC-465	i.v	Doxorrubicina	DPPC, colesterol e palmitoil masculino		Mitsubishi Tanabe Pharma

				fosfatidil etanolamina; imunolipossomas PEG e F (ab0) 2 humano GAH		Corporation
SN	Produtos clínicos	Via de administração	Princípio ativo	Composição lipídica	Indicação	Companhia
27	SGT-53	i.v	p53 gene	Lipídios catiônicos complexados com DNA plasmídico de p53		SynerGene Therapeutics
28	Alocrest	i.v	Vinorelbina	Esfingomielina / colesterol (OPTISOME™)		Spectrum Pharmaceuticals

DMPG (dimiristoilfosfatidilglicerol); DPPC (dipalmitoilfosfatidilcolina); DPPG (dipalmitoilfosfatidilglicerol); DMPC (dimiristoil fosfatidilcolina); HSPC (fosfatidilcolina de soja hidrogenada); PEG (polietileno glicol); mPEG (metoxi polietileno glicol); DOPC (dioleoilfosfatidilcolina); DSPE (distearoil-esglicerol-fosfoetanolamina); i.v. intravenoso.

Legenda: Formulações lipossomais bem sucedidas em ensaio clínicos (SAWAL,2019).

Fonte: (BULBAKE, 2017)

Para que essas partículas sejam regulamentadas para uso em humanos devem passar pelo processo de aprovação do *Food and Drug Administration* (FDA), igualmente a todos medicamentos, dispositivos ou produtos regulamentados. Este processo gira em torno de 10 a 15 anos, desde a descoberta da partícula até sua comercialização. É estimada um orçamento de US \$ 1 bilhão por novo medicamento (BOBO, 2016).

Os lipossomos foram pioneiros de aprovação pelo FDA dentro da nanomedicina. Um dos motivos é a integração com ligantes e combinação que melhorem o índice terapêutico. Muitas formulações a base de lipossomos foram bem sucedidas em terapias combinadas, ou seja, com ao menos dois princípios ativos (RAWAL, 2019).

O CPX-351 (Vyxeos®) indicado para tratamento da leucemia mielóide aguda foi aprovado pela Comissão Europeia. CPX-351 junção de citarabina com daunorrubicina 5: 1 de fase III. Analisando os estudos de fase III foi evidenciado estatisticamente uma redução do risco de morte de 0,69 com $p=0,005$ acompanhado

do aumento de sobrevida global em 5,95 meses, comparado com o grupo convencional de citarabina + daunorrubicina (RAWAL, 2019).

O CPX-1 está sendo conduzido em pesquisas clínicas fase II avaliados em pacientes com tumores sólidos, associando o irinotecano com floxuridina na proporção de 1:1. Comparando a concentração máxima (C_{máx}) do tratamento convencional o CPX-1 gerou 35 vezes mais C_{máx}. Os resultados indicam maior tempo de circulação e penetração das partículas no tumor.

No câncer colorretal o FOLFIRI, produzido com irinotec, denotou sobrevida livre de progressão maior que 6 meses, comparado com o tratamento padrão. Para o câncer de próstata, os lipossomos contendo cúrcuma e resveratrol tiveram ação quimiopreventiva (RAWAL, 2019).

Nos últimos anos, com a ascensão da imunoterapia, foram desenvolvidos lipossomos combinados a imunoterapia e quimioterapia. LI e colaboradores arquitetou lipossomos revestidos com PEG encapsulados com bufadionolidos conjugados com anticorpos CD40, conhecidos como lipossomas anti-CD40-BFL (LI, et al, 2014).

No câncer de ovário o lipossomo PEGilado de DX e carboplatina (CBP) promoveu melhora no índice terapêutico. Assim como o lipossomo PEGilado de ciclosfosfamina DX e vinorelbina foi menos tóxico no ensaio de fase III (RAWAL, 2019).

A outra modalidade de lipossomos, os catiônicos, que co-encapsulam o siRNA (contra o mRNA de Bcl-2 e MRP1) e DX, foram avaliados no câncer de pulmão multirresistente conferindo indução de apoptose e redução da resistência a múltiplas drogas, um dos mecanismos é evitar o efluxo das drogas pelo tumor (RAWAL, 2019).

REDDY e colaboradores criaram um lipossomo sensível ao pH restando PTX e siRNA (Bcl-2) designado para melanoma. Preparados em esqueleto de ácido kójico com anel de imidazol que é degradado pelo pH endossômico, foi possível reduzir a taxa de crescimento do tumor (REDDY, et al., 2016).

É comprovado a ação superior da nanomedicina sobre a capacidade de aumentar a eficácia dos medicamentos anti-tumorais, clinicamente aprovados e até mesmo dos medicamentos de primeira linha existentes, aumentando a eficiência e/ou a especificidade da distribuição local.

Os testes clínicos tiveram ótimos resultados que descartam os eventos relacionados a quimioterapia como vômito, diarreia e perda de cabelo. Os pacientes

mantiveram melhor qualidade de vida durante o tratamento. Vale destacar que apesar da diminuição dos eventos colaterais, estes não são completamente ausentes (BROCHADO, 2013). Desta forma, é preciso balancear os riscos e benefícios do tratamento.

4.8. Perspectivas e Desafios

As nanoterapias já se fazem presente no atual cenário e são consideradas muito promissoras no desenvolvimento e investigações clínicas. Destacado as propriedades, valor terapêutico, vantagens e limitações da nanomedicina foi comprovado o seu efeito terapêutico (BREGOLI et al, 2016).

Numericamente, a quantidade de ensaios clínicos crescem rapidamente, demonstrando o forte potencial deste campo e o interesse emergente no seu desenvolvimento. Vale lembrar, que os lipossomos são as nanopartículas mais presentes no mercado (BREGOLI et al, 2016).

Embora todas as vantagens, descritas anteriormente, existem ainda desvantagens a serem consideradas. Destacam-se os custos, desafios regulatórios, manuseio em grande escala/escala industrial, processo de fabricação, mão de obra especializada e toxicidade (RICO,2018).

Em relação ao custo, por ser um medicamento de valor agregado alto será inacessível para grande maioria da população. Exemplificado pelo investimento de US\$ 1 bilhão para a tradução com sucesso na clínica do Doxil e Abraxane, e como se reflete na viabilidade comercial, adicionando significativamente no custo da terapia (BREGOLI, 2016; SENGUPTA, 2017; RAWAL, 2019).

Desafios regulatórios para a tradução destes ensaios no manejo clínico também são um obstáculo quanto a avaliação da eficácia e segurança das partículas. Em virtude da complexibilidade dos nanocarreadores o FDA iniciou o Plano de Pesquisa em Ciência Regulatória da Nanotecnologia para explanar lacunas referentes ao conhecimento, métodos e ferramentas. Abordando critérios de caracterização físico-química, modelos pré-clínicos, como também caracterização, avaliação e comunicação de possíveis riscos (ROSENBLUM, 2018).

Existem ainda questões relacionadas a validade e reprodutibilidade dos resultados acadêmicos para o meio industrial. Mesmo com o desenvolvimento de

partículas ativamente direcionadas ainda não conseguimos superar totalmente os limitantes como as barreiras fisiológicas, penetração no tumor, heterogeneidade dos tumores, escape endossômico e hipóxia (ROSENBLUM, 2018).

Apesar dos lipossomos aumentarem a biodisponibilidade do fármaco, a longo prazo, podem provocar toxicidade (RICO, 2018). O mecanismo de ação dessas nanoestruturas ainda não é totalmente conhecido. Assim, ainda serão necessários alguns anos de estudos para apreender, como também alavancar novas terapias.

Em última análise, torna-se claro que as etapas críticas para a tradução clínica de nanoterapêuticas exigem estudos detalhados de todos os parâmetros que o envolvem, como taxa de liberação do fármaco, retenção intra-tumoral, biodistribuição, biotransformação e metabolização (RAWAL, 2019).

5. Considerações finais

O avanço da nanotecnologia permitiu a criação de ferramentas nanotecnológicas em termos de diagnóstico e terapia do câncer. O impacto das propriedades das nanopartículas, especialmente os lipossomos, na entrega de quimioterápicos são diversos: produção de nanopartículas com propriedades físico químicas variadas; controle do perfil de liberação de drogas; entrega seletiva; penetração no tecido tumoral; biodistribuição e contraste.

A aplicação das nanopartículas no panorama biotecnológico e industrial têm impulsionado interesse na nanomedicina no âmbito de desenvolvimento de medicamentos mais seguros, eficazes e precisos, fornecendo benefícios substâncias e clinicamente significantes. As expectativas não são apenas para a cura, mas também para o aumento da expectativa de vida e melhoria da qualidade de vida do paciente. Graças a parceria entre a comunidade científica, os profissionais da área da saúde e a indústria farmacêutica, a era da nanomedicina está revolucionando o tratamento, monitoramento e diagnóstico do câncer.

Por fim, este trabalho abrangeu informações atuais no âmbito de desenvolvimento das nanopartículas lipossomais, quanto sua característica de sistema promissor dentro oncologia, destacando as recentes pesquisas acerca das possibilidades para sua utilização na nanomedicina, como também de seu impacto científico-tecnológico na sociedade e de desafios e perspectivas.

6. Glossário

Eficácia: O quanto uma intervenção, procedimento, esquema ou serviço específico produz um resultado benéfico em condições ideais..

Farmacocinética: Movimentos dos fármacos nos sistemas biológicos, afectados pela captação, ligação, eliminação e biotransformação, particularmente pelas velocidades desses movimentos.

Aptâmero: Fragmento de DNA ou RNA com estrutura tridimensional precisa capaz de se ligar selectivamente a moléculas-alvo.

Opsonização: Processo pelo qual as bactérias e outras células são alteradas de tal modo que sejam fagocitadas com maior rapidez e eficiência pelos fagócitos.

Estudo Clínico: Investigação em seres humanos com intenção de descobrir ou verificar os efeitos clínicos, farmacêuticos e/ou outros efeitos farmacodinâmicos de um produto.

Citotóxica: Que causa lesão em nível celular, normalmente resultando em morte celular.

Metástase: Disseminação do câncer de uma parte para outra do corpo.

Quimioterapia: Método de tratamentos com a utilização de drogas, injetáveis ou por via oral, com o objetivo de destruir ou bloquear o crescimento das células cancerosas.

Radioterapia: Método de tratamento local ou locorregional do câncer, que utiliza equipamentos e técnicas variadas para irradiar áreas previamente demarcadas do organismo humano.

Clearance: Depuração plasmática; taxa de remoção de uma determinada substância do sangue.

C_{máx}: Concentração sérica máxima que um medicamento atinge após administração.

Referências

ALLISON, S. Dean. Liposomal drug delivery. **Journal of Infusion Nursing**, v. 30, n. 2, p. 89-95, 2007.

ALLISON, A. C.; GREGORIADIS, Gregory. Liposomes as immunological adjuvants. **Nature**, v. 252, n. 5480, p. 252, 1974.

ALLEN, Theresa M.; CULLIS, Pieter R. Liposomal drug delivery systems: from concept to clinical applications. **Advanced drug delivery reviews**, v. 65, n. 1, p. 36-48, 2013.

AVANTI, POLAR LIPIDS, INC, Liposome preparation, 2019
<https://avantilipids.com/tech-support/faqs/considerations-when-selecting-lipids>

AKBARZADEH, Abolfazl et al. Liposome: classification, preparation, and applications. **Nanoscale research letters**, v. 8, n. 1, p. 102, 2013.

BOZZUTO, Giuseppina; MOLINARI, Agnese. Liposomes as nanomedical devices. **International journal of nanomedicine**, v. 10, p. 975, 2015.

BHISE, Ketki et al. Nanomedicine for cancer diagnosis and therapy: advancement, success and structure–activity relationship. **Therapeutic delivery**, v. 8, n. 11, p. 1003-1018, 2017.

BOBO, Daniel et al. Nanoparticle-based medicines: a review of FDA-approved materials and clinical trials to date. **Pharmaceutical research**, v. 33, n. 10, p. 2373-2387, 2016.

BREGOLI, Lisa et al. Nanomedicine applied to translational oncology: a future perspective on cancer treatment. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine**, v. 12, n. 1, p. 81-103, 2016.

BROCHADO, Patrícia Maria Domingos de Sousa Carneiro Nanotecnologia e a sua aplicação à terapêutica oncológica <http://recil.grupolusofona.pt/bitstream/handle/10437/4618/tese%20final-corrigido.pdf?sequence=1>, 2013 .

BISWAL, B. M., & Yusoff, Z. *Application of Nanotechnology in Cancer Treatment. Topics in Mining, Metallurgy and Materials Engineering*, 269–311. doi:10.1007/978-3-319-29761-3_11, 2017.

BULBAKE, Upendra et al. Liposomal formulations in clinical use: an updated review. **Pharmaceutics**, v. 9, n. 2, p. 12, 2017.

CHENG, Christopher J. et al. MicroRNA silencing for cancer therapy targeted to the tumour microenvironment. **Nature**, v. 518, n. 7537, p. 107-110, 2015.

CANCINO, Juliana; MARANGONI, Valéria S.; ZUCOLOTTI, Valtencir. Nanotecnologia em medicina: aspectos fundamentais e principais preocupações. *Quím. Nova*, São Paulo , v. 37, n. 3, p. 521-526, June 2014 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422014000300022&lng=en&nrm=iso>. access on 14 May 2019. <http://dx.doi.org/10.5935/0100-4042.20140086>.

COSTA, Marcos André; ADES, Felipe; CAPONERE, Ricardo. **Biomarcadores em Oncologia**. São Paulo: Manole, 2019. 253 p.

DESHPANDE, Pranali P.; BISWAS, Swati; TORCHILIN, Vladimir P. Current trends in the use of liposomes for tumor targeting. **Nanomedicine**, v. 8, n. 9, p. 1509-1528, 2013.

DIMER, Frantiescoli Anversa et al. Impactos da nanotecnologia na saúde: produção de medicamentos. **Química nova. São Paulo: Sociedade Brasileira de Química, 1978-. Vol. 36, n. 10,(2013), p. 1520-1526**, 2013.

ELOY, Josimar O. et al. Immunoliposomes: A review on functionalization strategies and targets for drug delivery. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, 2017.

FRÉZARD, Frédéric et al. Lipossomas: propriedades físico-químicas e farmacológicas, aplicações na quimioterapia à base de antimônio. **Quim. Nova**, v. 28, n. 3, p. 511-518, 2005.

FREZARD, F .. Lipossomas: da biofísica ao desenho de vacinas peptídicas. **Braz J Med Biol Res** , Ribeirão Preto, v. 32, n. 2, p. , Fevereiro de 1999. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-879X1999000200006&lng=en&nrm=iso>. acesso em 11 de maio de 2019. <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-879X1999000200006>.

GUPTA, Ajay Kumar; GUPTA, Mona. Synthesis and surface engineering of iron oxide nanoparticles for biomedical applications. *Biomaterials*, v. 26, n. 18, p. 3995-4021, 2005.

HALEY, Barbara; FRENKEL, Eugene. Nanoparticles for drug delivery in cancer treatment. In: **Urologic Oncology: Seminars and original investigations**. Elsevier, 2008. p. 57-64.

HANAHAN, Douglas; WEINBERG, Robert A. Hallmarks of cancer: the next generation. *cell*, 2011, 144.5: 646-674

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER [Internet]. 2019 [Acedido a 19 de fevereiro de 2019]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/o-que-e-cancer>

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER [Internet]. 2019 [Acedido a 28 de fevereiro de 2019]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>

IMMORDINO, Maria Laura; DOSIO, Franco; CATTEL, Luigi. Stealth liposomes: review of the basic science, rationale, and clinical applications, existing and potential. **International journal of nanomedicine**, v. 1, n. 3, p. 297, 2006.

JAIN, Rakesh K.; STYLIANOPOULOS, Triantafyllos. Delivering nanomedicine to solid tumors. **Nature reviews Clinical oncology**, v. 7, n. 11, p. 653, 2010.

JURJ, Ancuta et al. The new era of nanotechnology, an alternative to change cancer treatment. **Drug design, development and therapy**, v. 11, p. 2871, 2017.

KALRA, Ashish V. et al. Magnetic resonance imaging with an iron oxide nanoparticle demonstrates the preclinical feasibility of predicting intratumoral uptake and activity of MM-398, a nanoliposomal irinotecan (nal-IRI). 2014.

LESERMAN, Lee D. et al. Targeting to cells of fluorescent liposomes covalently coupled with monoclonal antibody or protein A. **Nature**, v. 288, n. 5791, p. 602, 1980.

LIAN, Tianshun; HO, Rodney JY. Trends and developments in liposome drug delivery systems. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 90, n. 6, p. 667-680, 2001.

LIU, Haipeng; IRVINE, Darrell J. Guiding principles in the design of molecular bioconjugates for vaccine applications. **Bioconjugate chemistry**, v. 26, n. 5, p. 791-801, 2015.

LI, Ying et al. Immunoliposome co-delivery of bufalin and anti-CD40 antibody adjuvant induces synergetic therapeutic efficacy against melanoma. **International journal of nanomedicine**, v. 9, p. 5683, 2014.

MAURER, Norbert; FENSKE, David B.; CULLIS, Pieter R. Developments in liposomal drug delivery systems. **Expert opinion on biological therapy**, v. 1, n. 6, p. 923-947, 2001.

MATTHEOLABAKIS, George; RIGAS, Basil; CONSTANTINIDES, Panayiotis P. Nanodelivery strategies in cancer chemotherapy: biological rationale and pharmaceutical perspectives. **Nanomedicine**, v. 7, n. 10, p. 1577-1590, 2012.

MASTROBATTISTA, Enrico; KONING, Gerben A.; STORM, Gert. Immunoliposomes for the targeted delivery of antitumor drugs. *Advanced drug delivery reviews*, v. 40, n.1, p. 103-127, 1999.

MARUYAMA, Kazuo et al. Targeting efficiency of PEG-immunoliposome-conjugated antibodies at PEG terminals. *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 24, n. 2-3, p. 235-242, 1997.

MACHADO, Sara Cristina Menicha. **Nanotecnologia e sua aplicação em terapêutica oncológica**. 2018. Tese de Doutorado.

MARTIS, Elvis A. et al. Nanotechnology based devices and applications in medicine: An overview. **Chronicles of Young Scientists**, v. 3, n. 1, p. 68, 2012.

MATSUMURA, Yasuhiro; MAEDA, Hiroshi. A new concept for macromolecular therapeutics in cancer chemotherapy: mechanism of tumortropic accumulation of proteins and the antitumor agent smancs. **Cancer research**, v. 46, n. 12 Part 1, p. 6387-6392, 1986.

MCCULLOUGH, Kenneth C. et al. Self-amplifying replicon RNA vaccine delivery to dendritic cells by synthetic nanoparticles. **Vaccines**, v. 2, n. 4, p. 735-754, 2014.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Estimativa 2018 Incidência de Câncer no Brasil. Instituto Nacional de Câncer. José Alencar Gomes da Silva. <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-incidencia-de-cancer-no-brasil-2018.pdf>

NAM, Jutaeck et al. Cancer nanomedicine for combination cancer immunotherapy. **Nature Reviews Materials**, p. 1, 2019.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. What is cancer? [Internet]. 2015 [Acedido a 19 de janeiro de 2019]. Disponível em: <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer>

NEJATI-KOSHKI, Kazem et al. Synthesis and in vitro study of cisplatin-loaded Fe₃O₄ nanoparticles modified with PLGA-PEG6000 copolymers in treatment of lung cancer. *Journal of microencapsulation*, v. 31, n. 8, p. 815-823, 2014.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE [Internet]. 2019 [Acedido a 8 de fevereiro de 2019]. Disponível em: https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_1

PANDEY, V.; CHANDRAN, M. S. Liposome drug delivery. **World Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences**, v. 4, n. 1, p. 282-286, 2014.

PARK, John W. Liposome-based drug delivery in breast cancer treatment. *Breast Cancer Research*, v. 4, n. 3, p. 95, 2002.

PARK, John W.; BENZ, Christopher C.; MARTIN, Francis J. Future directions of liposome-and immunoliposome-based cancer therapeutics. In: **Seminars in oncology**. WB Saunders, 2004. p. 196-205

RAWAL, Shruti; PATEL, Mayur M. Threatening cancer with nanoparticle aided combination oncotherapy. **Journal of Controlled Release**, 2019.

RICO, João André Martins. **Nanotecnologia na terapêutica do cancro do pulmão de não pequenas células: a aplicação de lipossomas**. 2018. Tese de Doutorado.

REDDY, Teegala Lakshminarayan et al. Simultaneous delivery of Paclitaxel and Bcl-2 siRNA via pH-Sensitive liposomal nanocarrier for the synergistic treatment of melanoma. **Scientific reports**, v. 6, p. 35223, 2016.

ROSENBLUM, Daniel et al. Progress and challenges towards targeted delivery of cancer therapeutics. **Nature communications**, v. 9, n. 1, p. 1410, 2018.

ROSSI-BERGMANN, Bartira. A nanotecnologia: da saúde para além do determinismo tecnológico. **Ciência e Cultura**, v. 60, n. 2, p. 54-57, 2008.

ROSS, Callum et al. Liposome delivery systems for the treatment of Alzheimer's disease. **International journal of nanomedicine**, v. 13, p. 8507, 2018.

SAMAD, Abdus; SULTANA, Y.; AQIL, M. Liposomal drug delivery systems: an update review. **Current drug delivery**, v. 4, n. 4, p. 297-305, 2007.

SANTOS, Nuno C.; CASTANHO, M. A. R. B. Lipossomas: a bala mágica acertou?. **Química nova**, v. 25, n. 6/B, p. 1181-1185, 2002.

SANNA, Vanna; PALA, Nicolino; SECHI, Mario. Targeted therapy using nanotechnology: focus on cancer. **International journal of nanomedicine**, v. 9, p. 467, 2014.

SHI, Jinjun et al. Cancer nanomedicine: progress, challenges and opportunities. **Nature Reviews Cancer**, v. 17, n. 1, p. 20, 2017.

SILVA, Ângela Cristina. Nanomedicina no tratamento de tumores sólidos: A aplicação dos lipossomas. FACULDADE DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA .

<https://sapientia.ualg.pt/bitstream/10400.1/8077/1/Disserta%C3%A7%C3%A3o%20Angela%20Silva.pdf> 2014.

SOUSA, Cesar Romero Soares et al. NANOTECNOLOGIA E NANOCIÊNCIA: CONSIDERAÇÕES HISTÓRICA E INTERDISCIPLINAR.– Revista Eletrônica do Programa de Mestrado em Direitos Humanos, Cidadania e Violência/Ciência Política do Centro Universitário Unieuro. p. 150-178, 2018.

STREBHARDT, Klaus; ULLRICH, Axel. Paul Ehrlich's magic bullet concept: 100 years of progress. **Nature Reviews Cancer**, v. 8, n. 6, p. 473, 2008.

SENGUPTA, Shiladitya. Cancer nanomedicine: lessons for immuno-oncology. **Trends in cancer**, v. 3, n. 8, p. 551-560, 2017.

VIEIRA, Débora Braga; GAMARRA, Lionel Fernel. Advances in the use of nanocarriers for cancer diagnosis and treatment. Einstein (São Paulo), São Paulo , v. 14, n. 1, p. 99-103, Mar. 2016. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-45082016000100099&lng=en&nrm=iso>. access on 14 May 2019. <http://dx.doi.org/10.1590/S1679-45082016RB3475>.

VAN TRAN, Vinh; MOON, Ju-Young; LEE, Young-Chul. Liposomes for delivery of antioxidants in cosmeceuticals: Challenges and development strategies. **Journal of Controlled Release**, 2019.

VIEIRA, Débora Braga; GAMARRA, Lionel Fernel. Advances in the use of nanocarriers for cancer diagnosis and treatment. Einstein (São Paulo), São Paulo , v. 14, n. 1, p. 99-103, Mar. 2016 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-45082016000100099&lng=en&nrm=iso>. access on 14 May 2019. <http://dx.doi.org/10.1590/S1679-45082016RB3475>.

WALLYN, Justine et al. Biomedical Imaging: Principles, Technologies, Clinical Aspects, Contrast Agents, Limitations and Future Trends in Nanomedicines. **Pharmaceutical research**, v. 36, n. 6, p. 78, 2019.

WANG DY, Salem J, Cohen JV, et al. Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. **JAMA Oncol.** 2018;4(12):1721–1728. doi:10.1001/jamaoncol.2018.3923

WICKI, Andreas et al. Nanomedicine in cancer therapy: challenges, opportunities, and clinical applications. **Journal of controlled release**, v. 200, p. 138-157, 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Cancer - Key facts [Internet]. 2018 [Acedido a 19 de janeiro de 2019]. Disponível em: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>

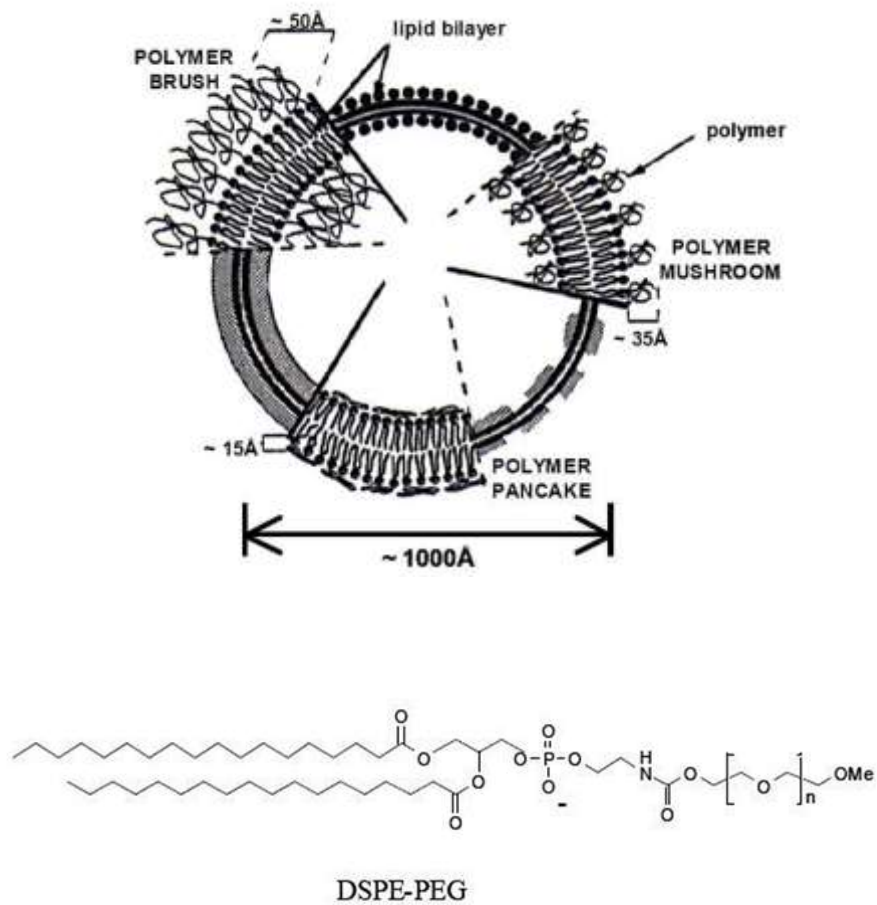
YOKOI, Kenji et al. Serum biomarkers for personalization of nanotherapeutics-based therapy in different tumor and organ microenvironments. **Cancer letters**, v. 345, n. 1, p. 48-55, 2014.

YUE, Xiuli; DAI, Zhifei. Liposomal nanotechnology for cancer theranostics. **Current medicinal chemistry**, v. 25, n. 12, p. 1397-1408, 2018.

ZHANG, Lisha et al. Nanoparticles in medicine: therapeutic applications and developments. **Clinical pharmacology & therapeutics**, v. 83, n. 5, p. 761-769, 2007.

Anexos

Anexo 1: Cadeias PEG interferindo na interação anticorpo-epítipo



Fonte: IMMORDINO, 2006

