



UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO
ESCOLA DE FARMÁCIA
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA



Thaís Miranda de Almeida

NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS E SUA APLICAÇÃO NO TRATAMENTO DO
CÂNCER DE MAMA

OURO PRETO

2018

Thaís Miranda de Almeida

**NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS E SUA APLICAÇÃO NO TRATAMENTO DO
CÂNCER DE MAMA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Farmácia da
Universidade Federal de Ouro Preto, como
requisito parcial para obtenção do título de
Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Elton Luiz Silva

OURO PRETO

2018

A447n Almeida, Thaís Miranda de .

Nanopartículas magnéticas e sua aplicação no tratamento do câncer de mama
[manuscrito] / Thaís Miranda de Almeida. - 2018.

73f.: il.: color; tabs; quadros.

Orientador: Prof. Dr. Elton Luiz Silva.

Monografia (Graduação). Universidade Federal de Ouro Preto. Escola de

CDU: 618.19-006:620.



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO

Universidade Federal de Ouro Preto – UFOP

Escola de Farmácia

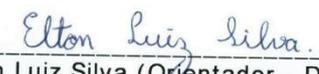
TERMO DE APROVAÇÃO

Nanopartículas magnéticas e sua aplicação no tratamento do câncer de mama

Trabalho de Conclusão de Curso defendido por Thais Miranda de Almeida e aprovado com nota 9,8, em 11 de dezembro de 2018, pela comissão examinadora:


Doutoranda Juliana Cristina dos Santos Almeida (PPG CiPharma-EF-UFOP)


Prof. Dr. Thiago Belarmino de Souza (DEFAR-EF-UFOP)


Prof. Dr. Elton Luiz Silva (Orientador - DEFAR-EF-UFOP)

“É melhor lançar-se à luta em busca do triunfo, mesmo expondo-se ao insucesso, do que formar fila com os pobres de espírito, que nem gozam muito, nem sofrem muito; e vivem nessa penumbra cinzenta sem conhecer vitória nem derrota.”

Franklin Delano Roosevelt

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por todas as bênçãos concedidas e por ter me permitido chegar até aqui. Sem a ajuda Dele nada seria possível.

Aos meus pais por sempre apoiarem minhas escolhas e por me ouvirem nos momentos de aflição. Agradeço especialmente a minha mãe que desde quando eu ainda não entendia já fazia esforços para que eu tivesse uma educação de qualidade.

Ao Fernando, meu namorado, por nunca ter me deixado desistir e sempre ter dado apoio e consolo nos momentos em que mais precisei, por ter me ensinado a lidar com os problemas e que dividi-los é uma forma de torná-los mais leves. Fernando, você é meu exemplo de humanidade e humildade, é minha inspiração!

Ao meu orientador professor Doutor Elton Luiz Silva por toda dedicação e carinho com meu trabalho. Elton, sua paciência e seu capricho me encantam! Obrigada por ter acreditado em mim e por estar sempre disposto a me ajudar.

À Lídia por ter me recebido da melhor forma possível em Ouro Preto, por tudo que me ensinou e por todas as vezes que cuidou de mim, me mostrando que não estava sozinha, mesmo estando distante da casa dos meus pais.

Aos amigos que tive a oportunidade de conhecer em Ouro Preto, especialmente: Laís, Maraísa, Mari, Rafa e Tati. “A vida é muito melhor quando se tem amigos”.

À Kasa Cheia por ter sido também minha casa nesses últimos anos. Diego, Luiz, Marcelo, Seybert e Wilson, vocês são muito especiais para mim!

Ao PET Física, Núcleo de Educação Inclusiva e Laboratório de Controle de Qualidade de Insumos, Fármacos e Medicamentos pela oportunidade de aprendizado.

Aos membros da banca examinadora por terem aceitado o convite, colaborando para a melhoria deste trabalho.

Por fim, agradeço a Universidade Federal de Ouro Preto, em especial a Escola de Farmácia, por ter me proporcionado um ensino excepcional, imprescindível para a construção de um bom profissional.

RESUMO

O câncer de mama é considerado o principal responsável pelas mortes entre mulheres que são acometidas por tumores malignos. Os tratamentos hoje utilizados em combate ao câncer de mama, na maioria das vezes, causam intensos efeitos adversos e em algumas situações não promovem a eficácia necessária. Com isso em mente, pesquisas estão sendo realizadas em busca de tratamentos antitumorais mais eficazes. As nanopartículas magnéticas vêm sendo estudadas como uma alternativa de tratamento para o câncer de mama. As principais aplicações das nanopartículas magnéticas no tratamento do câncer são a vetorização de fármacos e o tratamento por hipertermia, isoladamente ou combinados. Assim sendo, esse trabalho teve como objetivo investigar a aplicação das nanopartículas magnéticas no tratamento do câncer de mama, utilizando a revisão da literatura como metodologia de pesquisa. Foram utilizadas as bases de dados Scholar Google, PubMed e Science Direct e os descritores “magnetic nanoparticles” e “breast cancer”. Primeiramente, uma quantificação dos artigos envolvendo a aplicação destes nanossistemas no tratamento do câncer de mama nos últimos 20 anos foi realizada. Em seguida, considerando o período de 2008 a 2018, as mesmas fontes de consulta e descritores, uma seleção de 43 artigos foi feita, compondo a amostra do presente trabalho. Na amostra selecionada, foi realizada uma análise mais aprofundada, com a identificação da linhagem celular de câncer de mama mais utilizada nos testes *in vitro* e *in vivo*, o tipo de aplicação e a substância ativa mais utilizada nas pesquisas envolvendo carreamento de fármacos. Além disso, as observações mais importantes de alguns artigos selecionados foram apresentadas, incluindo a análise da toxicidade das nanopartículas. Os resultados mostraram que as linhagens celulares de câncer de mama mais utilizadas nos estudos foram dos subtipos mais agressivos e de pior prognóstico. O carreamento de fármacos associado ou não a hipertermia é a aplicação mais investigada e a doxorrubicina é a substância ativa mais utilizada quando o carreamento de fármacos é empregado. As nanopartículas magnéticas foram eficazes no tratamento antitumoral e a toxicidade, quando avaliada, mostrou-se ausente ou não detectável. Desta forma, os resultados obtidos indicam que as nanopartículas magnéticas são promissores sistemas para o tratamento do câncer de mama.

Palavras-chave: Nanopartículas magnéticas. Câncer de mama. Carreamento de fármacos. Hipertermia.

ABSTRACT

Breast cancer is considered the main responsible for the deaths among women who are affected by malignant tumors. The treatments used today to combat breast cancer, most of the time, cause intense adverse effects and in some situations do not promote the necessary effectiveness. With that in mind, researches are being conducted in search of more effective antitumor treatments. Magnetic nanoparticles have been studied as an alternative treatment for breast cancer. The main applications of magnetic nanoparticles in the treatment of cancer are the vectorization of drugs and treatment by hyperthermia, alone or in combination. Therefore, this work aimed to investigate the application of magnetic nanoparticles in the treatment of breast cancer, using the literature review as a research methodology. The databases Google Scholar, PubMed and Science Direct and the descriptors "magnetic nanoparticles" and "breast cancer" were used. Firstly, a quantification of the articles involving the application of these nanosystems in the treatment of breast cancer in the last 20 years was performed. Then, considering the period from 2008 to 2018, the same consultation sources and descriptors, a selection of 43 articles was made, composing the sample of the present work. In the selected sample, a more in-depth analysis was carried out, identifying the most used breast cancer cell lines in the in vitro and in vivo tests, the type of application and the active substance most used in research involving drug delivery. In addition, the most important observations of some selected articles were presented, including analysis of the toxicity of the nanoparticles. The results showed that the most used breast cancer cell lines in the studies were of the most aggressive subtypes and of worse prognosis. Drug delivery associated or not with hyperthermia is the most investigated application and doxorubicin is the active substance most used when drug delivery is employed. Magnetic nanoparticles were effective in antitumor treatment and toxicity, when evaluated, was absent or undetectable. In this way, the obtained results indicate that magnetic nanoparticles are promising systems for the treatment of breast cancer.

Keywords: Magnetic nanoparticles. Breast cancer. Drug delivery. Hyperthermia.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Representação esquemática de uma mama acometida por um tumor.....19
- Figura 2.** Cartaz Outubro Rosa 2016.....24
- Figura 3.** Comparação dos perfis de nível plasmático do fármaco versus tempo, utilizando um fármaco administrado da forma convencional e um fármaco administrado por um sistema de liberação controlada.....28
- Figura 4.** Representação esquemática da captação celular específica e do efeito EPR.....29
- Figura 5.** Representação esquemática do momento magnético gerado pelo movimento orbital e pelo movimento de *spin* do elétron.....31
- Figura 6.** Representação esquemática de materiais com diferentes propriedades magnéticas.....32
- Figura 7.** Representação esquemática da orientação dos dipolos magnéticos nos materiais ferromagnéticos, antiferromagnéticos e ferrimagnéticos.....33
- Figura 8.** Representação esquemática de um monodomínio e de um multidomínio.....33
- Figura 9.** Representação esquemática de revestimentos usados em nanopartículas magnéticas como estratégia para aumento de estabilidade e/ou diminuição de toxicidade e reatividade.....35
- Figura 10.** Número de trabalhos publicados na plataforma Scholar Google, utilizando a combinação de descritores “*magnetic nanoparticles*” e “*breast cancer*”, desde o ano de 1998 até setembro de 2018.....41
- Figura 11.** Número de trabalhos publicados na plataforma PubMed, utilizando a combinação de descritores “*magnetic nanoparticles*” e “*breast cancer*”, desde o ano de 1998 até setembro de 2018.....41

Figura 12. Número de trabalhos publicados na plataforma Science Direct, utilizando a combinação de descritores “*magnetic nanoparticles*” e “*breast cancer*”, desde o ano de 1998 até setembro de 2018.....42

Figura 13. Linhagens de células de câncer de mama utilizadas nos estudos *in vitro* dos trabalhos consultados.....43

Figura 14. Proporção de trabalhos avaliados em relação ao tipo de aplicação das nanopartículas magnéticas: carreamento de fármacos, hipertermia ou associação de ambos.....45

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Relação das substâncias ativas carregadas pelas NPMs desenvolvidas nos artigos estudados e número de trabalhos que as utilizaram.....46

Tabela 2. Linhagens celulares de câncer de mama utilizadas nos testes *in vivo* dos artigos estudados, e número de trabalhos que as utilizaram.....51

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Fatores associados ao aumento no risco de desenvolvimento do câncer de mama.....	20
Quadro 2. Classificação referente ao tamanho tumoral de acordo com o sistema TNM da União Internacional Contra o Câncer.....	21
Quadro 3. Classificação referente à metástase em linfonodos regionais de acordo com o sistema TNM da União Internacional Contra o Câncer.....	22
Quadro 4. Classificação referente à metástase à distância de acordo com o sistema TNM da União Internacional Contra o Câncer.....	23
Quadro 5. Estádios do câncer de mama divididos de acordo com o tamanho tumoral, presença de metástase em linfonodos regionais e à distância.....	23
Quadro 6. Exemplos de princípios ativos usados no tratamento sistêmico do câncer de mama e seus mecanismos de ação principais.....	26
Quadro 7. Relação entre o tamanho das nanopartículas e os efeitos no organismo.....	36
Quadro 8. Perfil de expressão de receptores e subtipo molecular das linhagens de células de câncer de mama mais utilizadas nos testes <i>in vitro</i> dos trabalhos consultados.....	44
Quadro 9. Informações e principais observações sobre a aplicação das nanopartículas magnéticas no carreamento do fármaco doxorrubicina e avaliação da citotoxicidade <i>in vitro</i> utilizando a linhagem celular MCF-7.....	47
Quadro 10. Informações e principais observações sobre a aplicação das nanopartículas magnéticas nos testes <i>in vivo</i> utilizando camundongos com tumor MDA-MB-231.....	51

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS- Síndrome da Imunodeficiência Adquirida.

ANVISA- Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

CDK- Quinases dependentes de ciclina.

CUR- Curcumina.

DNA- Ácido desoxirribonucleico.

DOX- Doxorrubicina.

DOX-SPIONs- Nanopartículas superparamagnéticas de óxido de ferro contendo doxorrubicina.

EPR- Efeito de retenção e permeabilidade aumentadas.

FDA- Food and Drug Administration.

HER 2- Receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano.

HIV- Vírus da Imunodeficiência Humana.

HL- Receptor de hormônio luteinizante

IC50- Concentração do fármaco necessária para reduzir a quantidade de células em 50%.

INCA- Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva.

NCMagh-SE- Nanocápsulas magnéticas de Selol.

NP- Nanopartícula.

NPMs- Nanopartículas magnéticas.

NPMs-DOX- Nanopartículas magnéticas contendo doxorubicina.

OMS- Organização Mundial da Saúde.

ONUBR- Organização das Nações Unidas no Brasil.

PEG- Polietilenoglicol.

PMNPs-FI- Nanopartículas magnetofluorescentes estabilizadas por polivinilpirrolidona.

PVP- Polivinilpirrolidona.

RE- Receptor de estrogênio.

RNA- Ácido ribonucleico.

ROS- Espécies reativas de oxigênio.

RP- Receptor de progesterona.

SF- Sulforafano.

SPIONs- Nanopartículas superparamagnéticas de óxido de ferro.

UICC- União Internacional Contra o Câncer.

ZOL- Ácido zoledrônico.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	16
2. OBJETIVOS.....	17
2.1. Objetivo geral.....	17
2.2. Objetivos específicos.....	17
3. REVISÃO DA LITERATURA.....	18
3.1. Câncer de mama e sua incidência.....	18
3.1.1. Tratamentos convencionais.....	24
3.2. Nanotecnologia no tratamento do câncer.....	27
3.3. Nanopartículas magnéticas e suas aplicações biomédicas.....	29
3.3.1. Nanomagnetismo.....	31
3.3.2. Interação com o organismo.....	34
3.3.3. Toxicidade.....	35
3.3.4. Eficácia.....	37
4. METODOLOGIA.....	39
4.1. Busca na literatura.....	39
4.2. Composição da amostra, análise e discussão dos resultados.....	40
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	41
5.1. Trabalhos desenvolvidos nos últimos 20 anos.....	41
5.2. Identificação das linhagens celulares mais utilizadas nos testes <i>in vitro</i>	42
5.3. Identificação da aplicação das nanopartículas magnéticas mais estudada.....	44
5.4. Identificação da substância ativa mais utilizada no estudo do carreamento de fármacos.....	45
5.5. Principais observações dos autores acerca dos testes <i>in vitro</i>	46
5.6. Identificação das linhagens celulares mais utilizadas nos testes <i>in vivo</i>	50
5.7. Principais observações dos autores acerca dos testes <i>in vivo</i>	51
5.8. Considerações gerais.....	53
6. CONCLUSÃO.....	55
REFERÊNCIAS.....	56

1. INTRODUÇÃO

Os tumores malignos ou cânceres têm origem quando diferentes células do corpo iniciam um crescimento desordenado, produzindo um acúmulo de células que pode penetrar em tecidos e órgãos, prejudicando sua função e/ou levando à morte. As células tumorais podem se deslocar para outras regiões do corpo, através da corrente sanguínea ou vasos linfáticos, fenômeno conhecido como metástase. À medida que os tecidos ou órgãos vão tendo suas células normais substituídas por células cancerosas, as atividades desses são diminuídas, podendo chegar à perda funcional parcial ou total do órgão (ONCOGUIA, 2017).

O número de mortes em decorrência do câncer vem apresentando um aumento expressivo a cada ano, e estimativas sugerem que esse fenômeno tende a se expandir, principalmente em países de baixa e média renda (ONUBR, 2017). O câncer de mama é o tipo de câncer que mais acomete mulheres em todo o mundo, e por consequência, é a maior causa de morte entre mulheres que sofrem com tumores malignos (INCA, 2018 a).

Cirurgia, radioterapia, quimioterapia, hormonioterapia e terapia biológica são os principais tratamentos utilizados atualmente em combate ao câncer de mama. Esses tratamentos podem provocar diversos efeitos indesejados aos pacientes, além de, em alguns casos, não promover a cura (INCA, 2016 a). Visto que os tratamentos mais utilizados hoje contra o câncer de mama ainda apresentam fortes pontos negativos, estudos estão sendo realizados com o objetivo de se alcançar um tratamento antitumoral mais efetivo.

Pesquisas utilizando nanopartículas magnéticas vêm sendo realizadas com o objetivo de investigar a aplicação dessas nanoestruturas como uma alternativa para o tratamento do câncer de mama. Uma das propriedades inerentes às nanopartículas magnéticas, imprescindível à aplicação destas em um tratamento oncológico, é a capacidade de resposta a um campo magnético externo. Esta propriedade pode ser explorada para promover a vetorização de fármacos ao local do tumor. Além disso, sua natureza magnética permite o emprego da hipertermia, ou seja, aquecimento de determinada região para que as células tumorais sejam destruídas. Devido ao fato desses sistemas representarem uma alternativa inovadora e promissora de terapêutica antineoplásica, esse trabalho objetiva analisar, através de revisão da literatura, a aplicação de nanopartículas magnéticas no tratamento do câncer de mama.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

Analisar a aplicação de nanopartículas magnéticas no tratamento do câncer de mama.

2.2. Objetivos específicos

- Quantificar o número de trabalhos que descrevem o uso de nanopartículas magnéticas para o tratamento do câncer de mama desenvolvidos nos últimos 20 anos.
- Identificar a linhagem celular de câncer de mama mais utilizada nos testes *in vitro* e *in vivo* descritos nos estudos que avaliaram a aplicação das nanopartículas magnéticas no carreamento de fármacos e/ou no tratamento por hipertermia.
- Identificar o tipo mais estudado de aplicação das nanopartículas magnéticas, o carreamento de fármacos ou a hipertermia.
- Identificar a substância ativa mais utilizada nos estudos que avaliaram o carreamento de fármacos.
- Identificar as principais observações acerca da utilização das nanopartículas magnéticas, incluindo estudos de toxicidade, quando realizados.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1. Câncer de mama e sua incidência

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), em todo o mundo, 8,8 milhões de pessoas morrem por ano em decorrência do câncer. Dados da OMS mostram que somados os casos de mortes por complicações devido ao HIV/AIDS, malária e tuberculose, o número de mortes por câncer ainda é duas vezes e meia maior. Além disso, mais de 14 milhões de casos de câncer surgem a cada ano e estimativas sugerem que em 2030 serão 21 milhões (ONUBR, 2017). As células que constituem o organismo humano, quando normais, possuem um mecanismo de regulação do crescimento e, com isso, são capazes de crescer, diferenciar e morrer. Quando esse mecanismo de controle não funciona corretamente, um crescimento desordenado de células pode ocorrer, podendo inclusive fazer com que as células invadam tecidos adjacentes. Esse crescimento excessivo e a invasão de tecidos caracteriza o câncer.

A desregulação do crescimento celular ocorre devido a mutações no material genético, provocadas por exposição a substâncias mutagênicas ou por herança genética (ONCOGUIA, 2017). Como genes estão envolvidos no processo de carcinogênese, podemos destacar os proto-oncogenes e os genes supressores de tumor. Os proto-oncogenes são genes que codificam proteínas que regulam o crescimento e diferenciação celular. Quando sofrem mutações, os proto-oncogenes dão origem aos oncogenes. Os oncogenes, por sua vez, codificam proteínas que estimulam de forma contínua o crescimento celular, contribuindo para a divisão desenfreada. Os genes supressores de tumor codificam proteínas que reprimem a divisão celular, com o objetivo de controlar o processo de proliferação. Quando os genes supressores de tumor são alvos de mutações genéticas podem se tornar inativos e contribuir para o crescimento celular descontrolado (ONCOGUIA, 2017; SERRANO, 2014; AMORIM, 2002).

O processo de carcinogênese é lento e composto por três etapas, sendo elas:

- **Iniciação:** Ocorre quando os agentes carcinogênicos entram em contato com o material genético provocando danos irreversíveis.
- **Promoção:** Ocorre quando as células iniciadas, ou seja, já alteradas geneticamente, entram em contato com agentes oncopromotores. Nessa etapa, há formação de células malignas a partir das células iniciadas. Um contato prolongado com o agente promotor

é necessário. Caso esse contato seja interrompido, a promoção pode ser interrompida concomitantemente.

- **Progressão:** Essa última etapa ocorre após o acúmulo de outras mutações, por agentes carcinógenos, em células já no estágio de promoção, com consequente multiplicação desordenada e irreversível das células. Nessa fase o câncer já está presente no indivíduo (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER - INCA, 2018; PASSANHA, 2012).

O câncer de mama (Figura 1) é o tipo de câncer que mais acomete mulheres em todo o mundo. No Brasil, apenas o câncer de pele não melanoma apresenta maior incidência. Homens também podem desenvolver esse tipo de câncer, apesar de ser incomum e corresponder a apenas 1% de todos os casos. Segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), estima-se 59.700 novos casos de câncer de mama no Brasil para o ano de 2018, sendo esse número 28% do total de novos casos considerando todos os tipos de câncer. O câncer de mama é a principal causa de morte de mulheres que sofrem com tumores malignos (INCA, 2018 a). O desenvolvimento do câncer de mama não apresenta um único fator desencadeante e algumas características específicas estão associadas ao aumento do risco de desenvolvimento desse tipo de câncer (Quadro 1).

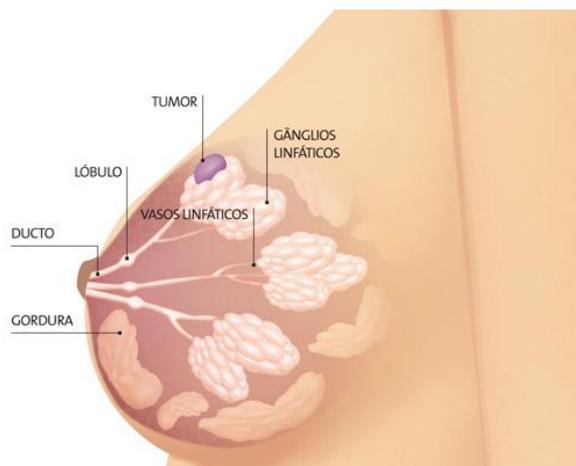


Figura 1. Representação esquemática de uma mama acometida por um tumor. Fonte: <http://rochalima.com.br/blog/cancer-mama-tratamentos/>.

Alguns desses fatores de risco não são controláveis, como os fatores genéticos, idade e fatores endócrinos relacionados ao ciclo reprodutivo da mulher. Contudo, alguns fatores podem ser modificados, como ingestão de bebidas alcoólicas, obesidade e reposição hormonal. Tendo isso em vista, ter uma alimentação saudável, praticar atividades físicas,

manter o peso corporal adequado e diminuir a ingestão de bebidas alcoólicas são medidas que podem ser usadas como forma de prevenção ao câncer de mama. Estimativas do INCA sugerem que ao adotar essas medidas pode-se reduzir em até 28% o risco de desenvolvimento do câncer mamário no Brasil (INCA, 2015).

Quadro 1. Fatores associados ao aumento no risco de desenvolvimento do câncer de mama.

Fator associado	Observações
Idade	Mulheres com idade acima de 50 anos são mais susceptíveis.
Fatores endócrinos e história reprodutiva	Mulheres com maior exposição ao estímulo estrogênico apresentam maior risco de desenvolvimento da doença. A exposição pode ser exógena (uso de contraceptivos hormonais e reposição hormonal após a menopausa) ou endógena (menarca precoce, menopausa tardia, primeira gravidez após os 30 anos e nuliparidade).
Fatores comportamentais e ambientais	Uso de bebidas alcoólicas, obesidade, exposição à radiação ionizante.
Fatores genéticos e hereditários	Mulheres com casos de câncer de mama e/ou ovário em parentes consanguíneos, presença de mutações nos genes BRCA1 e BRCA2.

Fonte: INCA, 2017.

Alguns sinais e sintomas podem ser identificados na presença do câncer de mama, destacando-se: presença de nódulo fixo e geralmente indolor na mama (presente em aproximadamente 90% dos casos em que a mulher consegue identificar sozinha o tumor); rubor e retração na pele da mama; alterações do mamilo; presença de nódulos nas axilas e no pescoço; secreção anormal nas mamas (INCA, 2018 b). A detecção precoce do câncer de mama é fundamental para o sucesso do tratamento e estratégias como o diagnóstico precoce e o rastreamento são usadas para que esse objetivo seja atingido.

O diagnóstico precoce envolve a educação da mulher e dos profissionais de saúde para que ambos saibam identificar os sinais e sintomas dessa doença. O recomendado é que as mulheres realizem a autopalpação/observação das mamas rotineiramente, para que qualquer alteração possa ser identificada. Caso encontrem alguma alteração, o serviço de saúde deve ser procurado. Os profissionais da saúde, por sua vez, devem acolher essas mulheres, informar e efetuar os exames diagnósticos. O rastreamento, no Brasil, é realizado através da

mamografia. A mamografia é um exame que exhibe eficácia comprovada na redução da mortalidade em decorrência do câncer mamário. É preconizado que mulheres com idades entre 50 e 69 anos realizem esse exame a cada dois anos. Casos específicos como mulheres que apresentam risco elevado de desenvolvimento de câncer de mama devido ao histórico familiar de câncer de ovário, câncer de mama antes dos 50 anos, câncer de mama bilateral, câncer de mama masculino, ou ainda diagnóstico histopatológico de lesão mamária, devem receber acompanhamento individualizado (INCA, 2017 a).

Quando o câncer de mama é identificado, o tumor é classificado em estádios, com o intuito de determinar a localização e a distância de disseminação. Para isso, é utilizado o sistema TNM de classificação de tumores malignos, proposto pela União Internacional Contra o Câncer (UICC). Nesse sistema são levados em consideração as características do tumor, os linfonodos que se encontram próximo a ele e a presença de metástases distantes. O significado da sigla TNM é: T para tumor, indicando o tamanho do tumor, e caso haja mais de um, é considerado o de maior tamanho; N para linfonodos, indicando se houve invasão dos linfonodos regionais por células carcinogênicas; M para metástase, indicando se houve disseminação de células metastáticas do tumor primário para outros órgãos do corpo. Tendo como base esses três critérios de avaliação, os tumores são divididos conforme suas características. Nos Quadros 2, 3 e 4 são dispostas as classificações com base no tamanho do tumor; comprometimento linfático e metástases, respectivamente (INCA, 2018 c; ONCOGUIA, 2017 a).

Quadro 2. Classificação referente ao tamanho tumoral de acordo com o sistema TNM da União Internacional Contra o Câncer.

Código	Características associadas
Tx	A avaliação do tumor não é possível
T0	Sem evidência de tumor
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumor apresenta até 2 centímetros de diâmetro
T2	Tumor apresenta de 2 e 5 centímetros de diâmetro
T3	Tumor apresenta mais de 5 centímetros de diâmetro
T4	Tumor de qualquer tamanho que invadiu a pele ou a parede torácica

Fonte: AMERICAN CANCER SOCIETY, 2017.

Quadro 3. Classificação referente à metástase em linfonodos regionais de acordo com o sistema TNM da União Internacional Contra o Câncer.

Código	Características associadas
Nx	A avaliação dos linfonodos regionais não é possível
N0	Ausência de células carcinogênicas nos linfonodos regionais
N1	Disseminação de células tumorais para 1 a 3 linfonodos axilares ou linfonodos mamários internos
N1mi	Micrometástases em 1 a 3 linfonodos sob o braço, sendo as áreas de disseminação menor ou igual a 2 milímetros
N1a	Disseminação de células tumorais para 1 a 3 linfonodos no braço, sendo pelo menos uma região disseminada maior do que 2 milímetros
N1b	Disseminação de células tumorais para linfonodos mamários internos
N1c	Associação de N1a e N1b
N2	Disseminação de células tumorais para 4 a 9 linfonodos axilares ou linfonodos mamários internos
N2a	Disseminação de células tumorais para 4 a 9 linfonodos axilares, sendo pelo menos uma região disseminada maior do que 2 milímetros
N2b	Disseminação de células tumorais para um ou mais linfonodos mamários internos, com conseqüente aumento de tamanho dos mesmos
N3a	Disseminação de células tumorais para 10 ou mais linfonodos axilares, sendo pelo menos uma região disseminada maior do que 2 milímetros; ou disseminação de células tumorais para linfonodos infraclaviculares, sendo pelo menos uma região disseminada maior do que 2 milímetros
N3b	Disseminação de células tumorais para pelo menos um linfonodo axilar e disseminação para linfonodos mamários internos ou disseminação de células tumorais para 4 ou mais linfonodos axilares e pequenas quantidades para linfonodos mamários, sendo que pelo menos uma região de disseminação encontrada nos linfonodos axilares deve ser maior do que 2 milímetros
N3c	Disseminação de células tumorais para linfonodos claviculares, com pelo menos uma região disseminada maior do que 2 milímetros

Fonte: AMERICAN CANCER SOCIETY, 2017.

Quadro 4. Classificação referente à metástase à distância de acordo com o sistema TNM da União Internacional Contra o Câncer.

Código	Características associadas
Mx	A avaliação da metástase à distância não é possível
M0	Sem evidência de metástase à distância
M1	Presença de metástase à distância

Fonte: AMERICAN CANCER SOCIETY, 2017.

Utilizando a combinação das classificações apresentadas nos Quadros 2, 3 e 4, tem-se o posicionamento mais adequado dos tumores malignos mamários em estádios característicos, conforme apresentado no Quadro 5.

Quadro 5. Estádios do câncer de mama divididos de acordo com o tamanho tumoral, presença de metástase em linfonodos regionais e à distância.

Estádio	Código associado
0	Tis, N0, M0
IA	T1, N0, M0
IB	T0 ou T1, N1mi, M0
IIA	T0 ou T1, N1, M0; T2, N0, M0
IIB	T2, N1, M0; T3, N0, M0
IIIA	T0 a T2, N2, M0; T3, N1 ou N2, M0
IIIB	T4, N0 a N2, M0
IIIC	Qualquer T, N3, M0
IV	Qualquer T, qualquer N, M1

Fonte: PORTARIA CONJUNTA Nº 04, DE 23 DE JANEIRO DE 2018.

Tendo em vista a alta incidência de câncer de mama, surgiu nos Estados Unidos, na década de 1990, o movimento Outubro Rosa. Esse movimento tem como objetivo informar a população sobre o câncer de mama, incentivar e fornecer a realização de exames diagnósticos. O Outubro Rosa é uma campanha anual, atualmente realizada em todo o mundo. O movimento tem como símbolo um laço rosa que representa a luta contra o câncer de mama. Como forma de apoio ao movimento, monumentos, prédios públicos, pontes, entre outras construções são iluminadas com a cor rosa durante o mês de outubro. No Brasil, a primeira iluminação de apoio ao Outubro Rosa foi iniciada em 02 de outubro de 2002, no Mausoléu do

Soldado Constitucionalista (Obelisco do Ibirapuera) na cidade de São Paulo-SP. A partir de então, outros locais também começaram a ser iluminados, expandindo o movimento (INSTITUTO NEO MAMA DE PREVENÇÃO E COMBATE AO CÂNCER DE MAMA, 2009).

O INCA participa do Outubro Rosa desde o ano de 2010, promovendo eventos técnicos, debates, apresentações sobre o tema, produzindo materiais e outros recursos educativos, com o objetivo de proporcionar conhecimentos sobre prevenção e detecção precoce para a população. Um material gráfico utilizado pelo INCA na campanha de 2016 está apresentado na Figura 2 e mais cartazes e folhetos informativos podem ser encontrados no site do INCA (INCA, 2016).

Olhe, sinta e perceba suas mamas no dia a dia

Todas as mulheres, independentemente da idade, podem conhecer seu corpo para saber o que é e o que não é normal em suas mamas. É importante que as mulheres observem suas mamas sempre que se sentirem confortáveis para tal (seja no banho, no momento da troca de roupa ou em outra situação do cotidiano), sem técnica específica, valorizando a descoberta casual de pequenas alterações mamárias.

A maior parte dos cânceres de mama é descoberta pelas próprias mulheres. Os principais sinais e sintomas são:

- Caroço (nódulo), fixo, endurecido e geralmente indolor;
- Pele da mama avermelhada, retraída ou parecida com casca de laranja;
- Alterações no bico do peito (mamilo);
- Pequenos nódulos na região embaixo dos braços (axilas) ou no pescoço;
- Saída espontânea de líquido dos mamilos.

A descoberta do câncer de mama no início aumenta as chances de tratamento e cura. Fique atenta. Em caso de alterações suspeitas na mama, procure o serviço de saúde.

A mamografia de rotina é recomendada apenas para mulheres de 50 a 69 anos, a cada dois anos.

Conheça as ações de controle do câncer de mama em www.inca.gov.br/mama.

É o Governo Federal trabalhando para o Brasil avançar.

INCA SUS Ministério da Saúde GOVERNO FEDERAL BRASIL PÁTRIA EDUCADORA

Figura 2. Cartaz Outubro Rosa 2016. Fonte: INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR, 2016.

3.1.1. Tratamentos convencionais

Os tratamentos mais utilizados atualmente contra o câncer de mama são cirurgia, radioterapia, quimioterapia, hormonioterapia e terapia biológica. A escolha do método de tratamento depende do estágio em que a doença se encontra, características biológicas e

outras condições, como idade e menopausa. Todavia, nenhum desses tratamentos é usado de forma isolada, pois nenhum deles por si só é capaz de eliminar todo o tecido tumoral maligno (INCA, 2016 a).

Estando o câncer nos estádios I e II, normalmente, faz-se a cirurgia para retirada do tumor. Após a remoção utiliza-se a radioterapia para complementar o tratamento e em alguns casos, por exemplo, quando há risco de recorrência, utiliza-se também o tratamento sistêmico, que envolve quimioterapia, hormonioterapia e terapia biológica. No estágio III o tratamento inicial utilizado é o sistêmico, geralmente quimioterapia. Após a observação do resultado esperado, o tratamento local, cirurgia e radioterapia, é aplicado. Quando o câncer de mama se encontra no estágio IV, o tratamento sistêmico é o empregado e, nesse caso, deve-se buscar o prolongamento da sobrevivência do paciente e sua qualidade de vida (INCA, 2016 a).

A radioterapia enquanto opção de tratamento é dividida em dois tipos, radioterapia interna e externa, sendo que a diferença entre elas está na distância entre a fonte emissora de radiação e o tumor. Na radioterapia interna, a fonte de radiação encontra-se no tumor ou próximo dele. Para isso, um material radioativo na forma de implante ou solução líquida é adicionado ao local do corpo acometido pelo câncer. Já na radioterapia externa, tratamento radioterápico mais comum, a fonte irradiante se encontra a longa distância do tumor. São utilizados equipamentos de raios X ou de feixes de elétrons para a aplicação dessa técnica (ONCOGUIA, 2014).

Quando a radioterapia interna é aplicada, efeitos adversos como vermelhidão, contusões, dor mamária, infecção, lesão em uma área de tecido adiposo da mama e até fratura de costelas podem ser observados. Quando a radioterapia externa é utilizada, os efeitos que podem ser experimentados pelos pacientes são inchaço e sensação de peso nas mamas, fadiga, vermelhidão, leves bolhas e descamação da pele irradiada. Além destes, outros efeitos tardios podem se manifestar, como dificuldade de amamentar, dor e fraqueza no ombro, braço e mão, e até o desenvolvimento de angiossarcoma, um tipo de câncer com capacidade de se alastrar rapidamente (ONCOGUIA, 2014 a).

O tratamento sistêmico é representado pela hormonioterapia, terapia biológica e quimioterapia. Quando este tipo de tratamento é empregado, geralmente os efeitos adversos se tornam ainda mais incômodos aos pacientes, uma vez que nesse caso podem ser observados em todo o corpo. Na hormonioterapia os efeitos colaterais dependem do medicamento que é aplicado, mas entre os mais comuns encontram-se fadiga, sudorese, náuseas, mudanças de humor, além de efeitos mais graves como desenvolvimento de câncer de útero e trombose (ONCOGUIA, 2017 b). Na terapia biológica ou imunoterapia, assim como na

hormonioterapia, os efeitos colaterais se relacionam com o tipo de medicamento a ser empregado. Dentre eles pode-se citar náuseas, diarreias, feridas na boca, sensação de fraqueza, falta de ar, tosse, perda de cabelo e dor de cabeça (ONCOGUIA 2017 c). No Quadro 6 são listados alguns princípios ativos utilizados no tratamento sistêmico e seus principais mecanismos de ação.

Quadro 6. Exemplos de princípios ativos usados no tratamento sistêmico do câncer de mama e seus mecanismos de ação principais.

ABORDAGEM DE TRATAMENTO SISTÊMICO	PRINCÍPIO ATIVO	MECANISMO DE AÇÃO PRINCIPAL
Hormonioterapia	Tamoxifeno	Bloqueio de receptores de estrogênio
	Anastrozol	Bloqueio da enzima aromatase
	Acetato de Megestrol	Mecanismo ainda não conhecido
Terapia biológica ou imunoterapia	Trastuzumabe	Inibição de receptores HER2
	Inibidores de CDK4/6	Bloqueio de proteínas CDKs
	Everolimus	Bloqueio da proteína mTor
Quimioterapia	Cisplatina	Ligação ao DNA formando adutos
	Paclitaxel	Inibição da despolimerização dos microtúbulos
	Doxorrubicina	Intercalação entre bases nucleotídicas do DNA

Fonte: ONCOGUIA, 2017 b; ONCOGUIA, 2017 c; INCA, 2018 d.

Na quimioterapia, uma associação de medicamentos com diferentes mecanismos de ação é administrada. O tratamento usando quimioterápicos pode provocar muitos efeitos adversos e de grande intensidade, como fraqueza, diarreia, perda ou aumento de peso, feridas na boca, queda de cabelo e outros pelos do corpo, vômitos e enjoo (ONCOGUIA, 2017 d). Esses efeitos trazem grande desconforto aos pacientes e na maioria das vezes fazem com que

não consigam desempenhar atividades comuns do dia a dia (PEREIRA; NUNES; DUARTE, 2015). Além de debilitar os pacientes que fazem uso de tal tratamento, a quimioterapia tem como principal limitante a resistência às drogas antitumorais que acontece por diversos mecanismos, podendo impedir o sucesso do tratamento e, conseqüentemente, a obtenção da cura (ROCHA, 2015).

No Brasil, a Portaria Nº 874, de 16 de maio de 2013 instituiu a Política Nacional para a Prevenção e Controle do Câncer no Sistema Único de Saúde, garantindo o acesso de toda a população aos serviços de promoção, proteção e recuperação da saúde. Essa portaria tem como objetivos principais: reduzir a mortalidade e incapacidade decorrentes do câncer; diminuir a incidência de alguns tipos de câncer por meio da promoção da saúde e prevenção; e colaborar para que o paciente já acometido por essa doença tenha melhor qualidade de vida, oferecendo detecção precoce, tratamento oportuno e cuidados paliativos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

3.2. Nanotecnologia no tratamento do câncer

A nanotecnologia vem sendo usada como estratégia para obter o direcionamento do fármaco até as células cancerosas e, com isso, evitar os problemas atualmente enfrentados com os tratamentos convencionais (COSTA; SILVA, 2017). Segundo a *European Medicines Agency*, a nanotecnologia representa o uso de estruturas com dimensão menor do que 100 nanômetros que exibam propriedades específicas desejadas. Na área da nanotecnologia farmacêutica e de nanomedicina, nanomedicamentos estão sendo desenvolvidos com o intuito de se obter benefícios em relação aos correspondentes na forma convencional. Para que nanoformulações sejam desenvolvidas, os materiais que serão utilizados na composição são avaliados e características como biodegradabilidade, biocompatibilidade, capacidade para funcionalização de superfície, conjugação, complexação e encapsulamento são essenciais para a seleção do mesmo (DIMER; FRIEDRICH; BECK; GUTERRES, 2013).

Diversos sistemas nanoestruturados de liberação de fármacos já foram descritos para uso no tratamento antitumoral, como lipossomas, dendrímeros, nanopartículas de lipídeos sólidos, nanopartículas poliméricas, micelas, nanopartículas de proteínas, nanocarreadores mediados por vírus, nanotubos de carbono e nanopartículas de ouro (JABIR; TABREZ; ASHRAF et al, 2012). A *US Food and Drug Administration* (FDA) aprovou em 1995 o primeiro medicamento nanotecnológico, o Doxil[®], uma formulação lipossomal da doxorubicina, fármaco usado no tratamento de diferentes tipos de câncer. Desde então, a lista

de medicamentos no mercado que utilizam a nanotecnologia cresceu bastante. Outro produto atualmente utilizado é o Abraxane[®], uma nanoformulação do quimioterápico paclitaxel, que desde 2005 vem sendo utilizado no tratamento do câncer de mama e em 2013 foi aprovado também para o tratamento do câncer de pâncreas (VIEIRA; GAMARRA, 2016).

Os sistemas nanoestruturados apresentam algumas vantagens importantes sobre os sistemas convencionais. Dentre elas, pode-se destacar: proteção de fármacos susceptíveis a degradação quando administrados; potencial para aumento de eficácia e/ou diminuição de toxicidade; liberação controlada do fármaco a partir da nanoestrutura com manutenção de níveis controlados do fármaco no corpo, como representado na Figura 3 (DE SOUZA; MOHALLEM, 2011). Além disso, moléculas como anticorpos, peptídeos, aptâmeros de RNA, entre outras, podem ser adicionadas à superfície destes sistemas com o objetivo de direcionar ativamente o fármaco carregado a regiões específicas, como a região tumoral, por exemplo. Essas moléculas são reconhecidas por receptores proteicos encontrados na superfície das células tumorais e, com isso, a internalização das nanopartículas é favorecida (VIEIRA; GAMARRA, 2016).

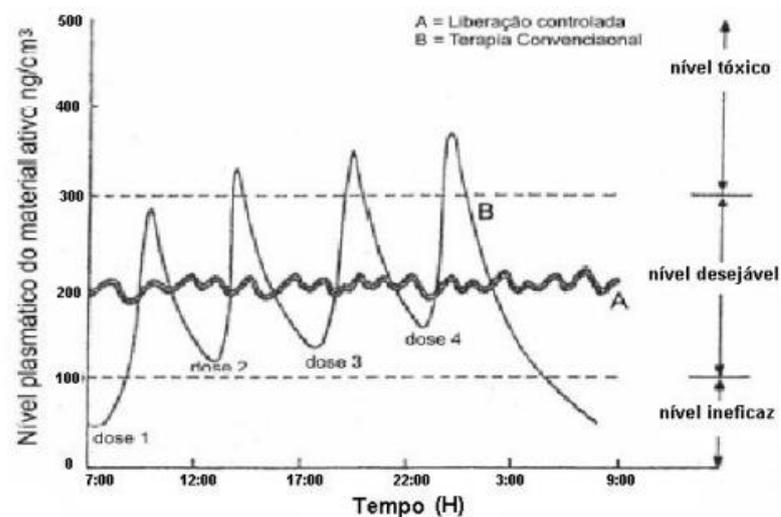


Figura 3. Comparação dos perfis de nível plasmático do fármaco versus tempo, utilizando um fármaco administrado da forma convencional em (B) e um fármaco administrado por um sistema de liberação controlada em (A). Fonte: BEDÊ, 2010.

Uma propriedade particularmente interessante explorada na aplicação de nanopartículas no tratamento de tumores sólidos, como o de mama, é o chamado efeito de retenção e permeabilidade aumentadas ou efeito EPR (Figura 4). Nas regiões tumorais, as células endoteliais se encontram mais afastadas umas das outras em comparação às regiões de

células normais. Em decorrência desse afastamento, a permeabilidade vascular se torna aumentada na região do tumor. Por isso, nanopartículas que apresentam um tamanho entre 50 e 800 nanômetros são capazes de transpor a parede dos vasos sanguíneos e alcançar mais facilmente o tecido tumoral no órgão afetado pelo câncer, diferentemente do que ocorre nas regiões saudáveis, onde o espaço encontrado entre as células endoteliais é entre 15 e 30 nanômetros. Além do aumento na permeabilidade, a drenagem linfática é menos eficiente na região tumoral, favorecendo a permanência das nanopartículas no local. Este é o efeito EPR (do inglês *Enhanced Permeability and Retention*), um direcionamento passivo que aproveita as próprias características estruturais da região tumoral (VIEIRA; GAMARRA, 2016).

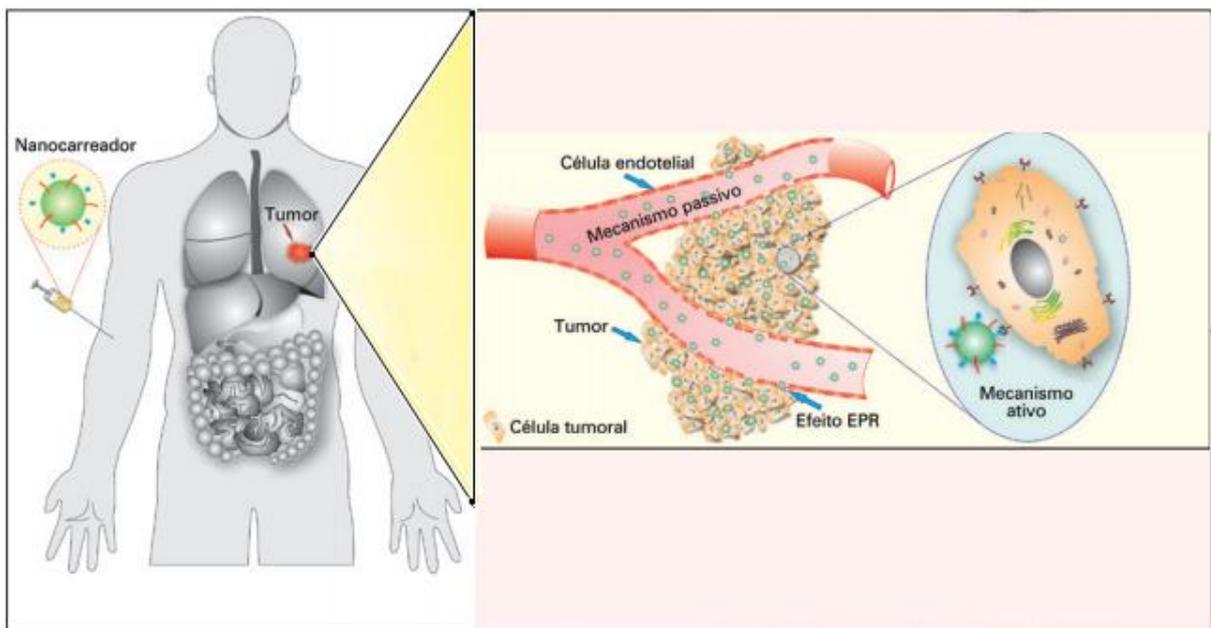


Figura 4. Representação esquemática da captação celular específica e do efeito EPR. A adição de moléculas à superfície das nanopartículas favorece sua internalização específica. Nesse caso, ocorre um mecanismo ativo de direcionamento com a ligação dessas moléculas a receptores presentes nas células tumorais. O efeito EPR, por sua vez, trata-se de um mecanismo passivo, onde a permeabilidade vascular aumentada e drenagem linfática insuficiente na região tumoral permitem que as nanopartículas penetrem mais facilmente no tumor e fiquem retidas. Fonte: Adaptado de VIEIRA; GAMARRA, 2016.

3.3. Nanopartículas magnéticas e suas aplicações biomédicas

Dentre os vários tipos de nanopartículas, recentemente têm se destacado o interesse pelo uso das nanopartículas magnéticas (NPMs), sistemas nanoestruturados compostos principalmente de óxidos de ferro (AKBARZADEH; SAMIEI; DAVARAN, 2012). Em 1996 a FDA aprovou a primeira nanoformulação magnética, um agente de contraste chamado Feridex[®], composto por óxido de ferro e dextrana, usado para a obtenção de imagens do fígado e baço. A partir de então, outros medicamentos constituídos de nanopartículas

magnéticas foram aprovados pela FDA, como Fosrenol[®] em 2004 e o NanoTherm[®] em 2013, sendo esse último utilizado na terapia contra o câncer (MATOS; OLIVEIRA; AREDA; CUNHA-FILHO et al, 2015). A administração de NPMs em combinação com um campo magnético externo permite a entrega de medicamentos a um tecido alvo, onde o fármaco é liberado e atua naquele local. Isso permite que a dose necessária diminua e que os efeitos colaterais sejam reduzidos ou até evitados (AKBARZADEH; SAMIEI; DAVARAN, 2012).

Além disso, as NPMs podem ser utilizadas na terapia por hipertermia, onde o tecido tumoral é preenchido com NPMs e um campo magnético alternado é aplicado. Com a aplicação do campo magnético há transferência de energia magnética para as partículas e, com isso, a temperatura local se eleva a aproximadamente 45°C destruindo as células tumorais (KITA et al, 2010; MA; ZHAN; GU, 2018), uma vez que estas são mais sensíveis a um aumento de temperatura quando comparadas às células saudáveis (AKBARZADEH; SAMIEI; DAVARAN, 2012). Alguns trabalhos vêm mostrando que o uso da quimioterapia combinada com a hipertermia pode levar a redução da resistência aos quimioterápicos devido ao aquecimento do local (OLIVEIRA, 2014).

O aumento da temperatura do tumor leva ao aumento do fluxo sanguíneo e da permeabilidade vascular e, por consequência, aumento da oxigenação local e da entrega de fármacos. Essa é uma das formas em que a associação entre hipertermia e quimioterapia pode ser benéfica na redução da resistência aos fármacos utilizados no tratamento do câncer. Além disso, a elevação da temperatura provoca uma instabilidade no sistema de reparação do DNA, isso pode aumentar a atividade dos quimioterápicos, uma vez que esses agentes lesam o DNA e como a reparação do mesmo encontra-se limitada, há morte celular (OLIVEIRA, 2014; DE FELIPPE JUNIOR, 2007).

Devido a diferentes aplicações das NPMs em biotecnologia, biomedicina, ciências de materiais, engenharia e áreas ambientais, muita atenção foi dada à síntese dessas nanopartículas (AKBARZADEH; SAMIEI; DAVARAN, 2012). Os sistemas de nanomateriais exibem propriedades diferentes daquelas observadas em materiais volumosos (conhecidos como materiais *bulk*), fenômeno que pode ser explicado por uma maior manifestação de efeitos quânticos nos materiais em escala nanométrica. As propriedades físicas e químicas das NPMs dependem do tamanho, da morfologia e da sua estrutura cristalina. Algumas características das NPMs são fundamentais para a aplicação destas na tecnologia, como ser capazes de formar monodomínios magnéticos, apresentar grande área superficial em relação ao volume, e a viabilidade de revesti-las com vários tipos de ligantes específicos (FRANCISQUINI; SCHOENMAKER; SOUZA, 2014).

3.3.1. Nanomagnetismo

Quando os materiais presentes na natureza são expostos a campos magnéticos externos, eles podem responder de diferentes maneiras. A propriedade magnética de um material depende do momento magnético dos átomos que constituem esse elemento. O momento magnético, por sua vez, é resultante da movimentação dos elétrons presentes em cada átomo, em torno do seu próprio eixo (momento magnético de *spin*) e em torno do núcleo (momento magnético orbital), como representado na Figura 5. Dentro do átomo os campos magnéticos gerados pelo movimento dos elétrons, tanto de orbital quanto de *spin*, podem se cancelar e quando isso ocorre diz-se que esses materiais não possuem dipolo magnético permanente. Contudo, o cancelamento pode não ser completo e, nesse caso, diz-se que esses materiais possuem momento de dipolo magnético permanente (MARTINÊZ, 2013; GALVÃO, 2010).

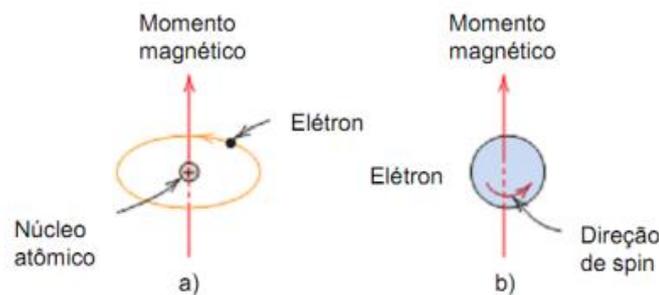


Figura 5. Representação esquemática do momento magnético gerado pelo movimento orbital do elétron em (a) e pelo movimento de *spin* do elétron em (b). Fonte: CALLISTER apud MARTINÊZ, 2013.

Os materiais podem ter diferentes classificações em virtude da ausência ou presença de dipolos magnéticos permanentes. Os materiais denominados diamagnéticos não possuem dipolos magnéticos permanentes e, por isso, um suave efeito magnético pode ser observado quando são submetidos a um campo magnético externo, embora o efeito se mantenha somente durante o tempo de aplicação desse campo. Nesse tipo de material, a susceptibilidade magnética é negativa, ou seja, a magnetização do material acontece na direção contrária ao campo magnético externo e, por consequência, uma pequena força de repulsão é gerada (Figura 6a). Diferentemente do citado acima acontece com os materiais paramagnéticos, uma vez que esses exibem dipolos magnéticos permanentes. Quando não há aplicação de campo magnético, esses dipolos apresentam diferentes orientações, tendo como consequência uma magnetização total nula. Nesse caso a susceptibilidade magnética é positiva, uma vez que na presença de um campo magnético externo os dipolos magnéticos se direcionam todos ao

mesmo sentido do campo aplicado, ou seja, se alinham a esse campo (GALVÃO, 2010). (Figura 6b).

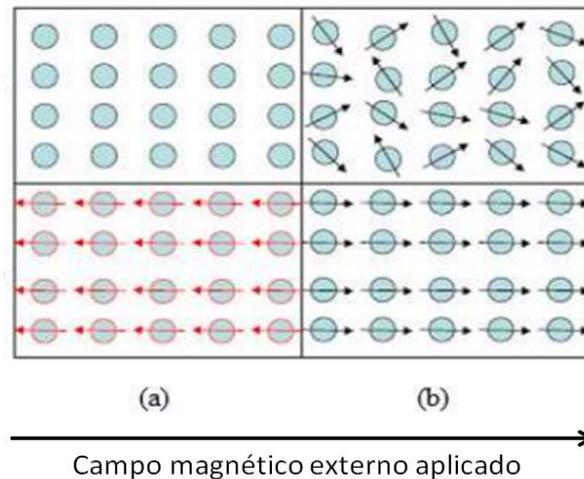


Figura 6. Representação esquemática de materiais com diferentes propriedades magnéticas. Em (a) tem-se um material diamagnético na ausência de campo magnético externo no quadrante superior, e submetido a um campo magnético externo no quadrante inferior. Em (b) tem-se um material paramagnético na ausência de campo magnético externo no quadrante superior, e submetido a um campo magnético externo no quadrante inferior. Fonte: Adaptado de GALVÃO, 2010.

Além de materiais diamagnéticos e paramagnéticos, temos na natureza alguns tipos de materiais que possuem ordenamento característico dos dipolos, podendo ser ferromagnético, antiferromagnético ou ferrimagnético (FRANCISQUINI; SCHOENMAKER; SOUZA, 2014) (Figura 7). Nos materiais ferromagnéticos é observada uma magnetização espontânea mesmo que não haja presença de um campo magnético externo, porque nesses materiais os dipolos magnéticos estão voltados à mesma direção, ou seja, se encontram alinhados. Nos antiferromagnéticos os dipolos magnéticos estão organizados antiparalelamente, fazendo com que os dipolos magnéticos se cancelem e, por isso, esses não apresentam magnetização espontânea. Já nos ferrimagnéticos, uma situação semelhante a que ocorre com os ferromagnéticos é encontrada, apresentando também magnetização espontânea. Contudo, esses, por sua vez, apresentam alguns dipolos magnéticos alinhados em sentido contrário sem que haja cancelamento entre eles. Presume-se que esse fato ocorre por haver um maior número de regiões com os dipolos magnéticos alinhados ou por ocorrer um alinhamento mais forte em determinada direção (GALVÃO, 2010).

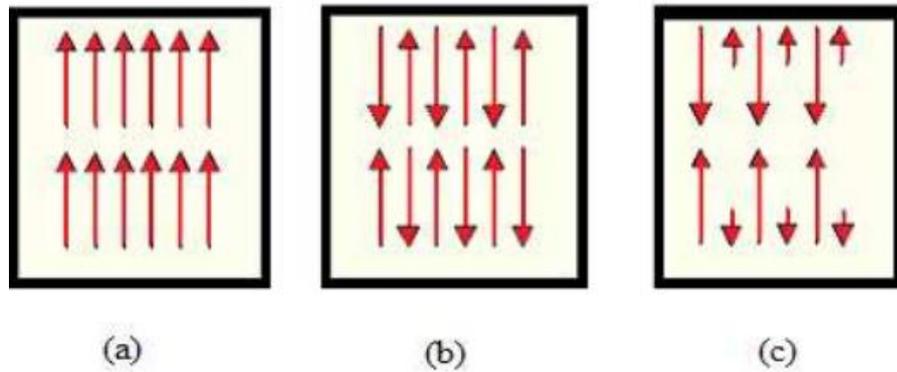


Figura 7. Representação esquemática da orientação dos dipolos magnéticos nos materiais ferromagnéticos em (a), antiferromagnéticos em (b) e ferrimagnéticos em (c). Fonte: GALVÃO, 2010.

Materiais macroscópicos ferromagnéticos ou ferrimagnéticos apresentam regiões denominadas domínios magnéticos, regiões do material onde todos os dipolos magnéticos se encontram alinhados, mesmo quando não há aplicação de um campo magnético externo. Por apresentarem mais de um domínio, esses materiais são chamados de materiais multidomínio (Figura 8). Já em sistemas nanométricos, a formação de domínios magnéticos alinhados em direções diferentes não é favorável energeticamente. Por esta razão, materiais em escala diminuta apresentam um só domínio, denominado monodomínio. No monodomínio, todos os momentos magnéticos se encontram alinhados, como mostrado na Figura 8.

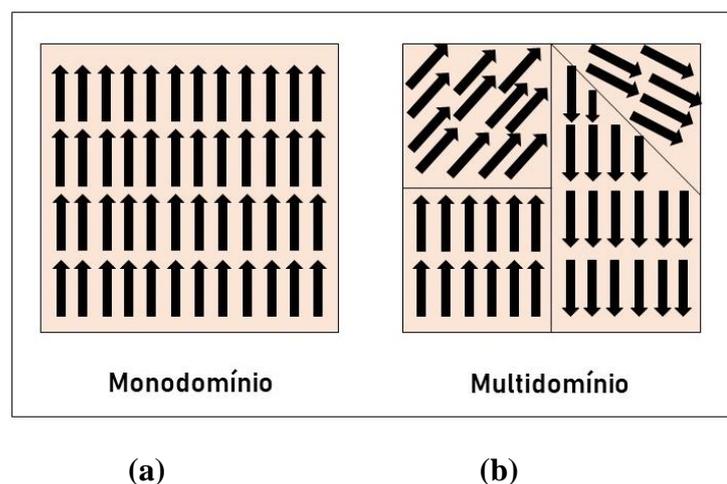


Figura 8. Representação esquemática de um monodomínio (a), típico em NPMs, onde todos os momentos magnéticos estão alinhados em uma mesma direção, e de um multidomínio (b), típico em materiais *bulk*, onde os momentos magnéticos em cada domínio estão alinhados em direções diferentes uns dos outros. Fonte: elaborado pela autora.

Como consequência, quando somados, os monodomínios dão origem a um único momento magnético, gerando uma magnetização espontânea chamada supermomento

(ARELARO, 2008). O supermomento magnético pode alterar sua direção ao atingir uma temperatura diferente de 0K (-273°C), evento denominado superparamagnetismo, que se assemelha ao comportamento paramagnético dos materiais *bulk* quando expostos a um campo magnético (SIMÕES, 2013). Para uso biomédico é ideal o uso de partículas que apresentam comportamento superparamagnético à temperatura ambiente, sejam estáveis na água a pH 7,0 e em ambiente fisiológico (AKBARZADEH; SAMIEI; DAVARAN, 2012).

3.3.2. Interação com o organismo

Quando um material sintético é administrado em um corpo vivo, algumas respostas do tecido do hospedeiro podem acontecer. Um material pode ser bioinerte, quando tem uma interação mínima com o tecido envolvente, ou bioativo, quando é capaz de interagir com o tecido circundante. Um material bioativo, por sua vez, ainda pode ser classificado como biotolerante, quando o corpo reage promovendo seu encapsulamento, biocompatível, quando não há respostas adversas do hospedeiro, ou bioresorbável, quando o material começa a se dissolver e é gradualmente substituído por tecido. Apresentar uma superfície biocompatível é uma característica indispensável às NPMs, que proporcionará meia vida sanguínea longa e toxicidade mínima (ANGELAKERIS, 2017).

As nanopartículas de óxido de ferro superparamagnéticas são o tipo de NPMs que têm maior foco de pesquisa, isso devido às suas características desejáveis como biocompatibilidade, biodegradabilidade e facilidade de síntese. Além disso, não fica resíduo de magnetismo quando o campo externo é retirado, propriedade que evita a coagulação desse tipo de NP, diminuindo a possibilidade de aglomeração *in vivo* quando comparadas com outras NPMs. O tamanho das partículas é o principal determinante da meia vida da depuração das mesmas no tecido e, conseqüentemente, da substância encapsulada. O tamanho deve ser pequeno o suficiente para evitar a filtração esplênica e hepática rápida, permitindo assim maior tempo de circulação sanguínea. Por outro lado, as NPMs também devem ser suficientemente grandes para evitar a rápida filtração renal ou penetração tecidual (MOHAMMED; GOMAA; RAGAB; ZHU, 2016).

A superfície da NPMs interage com diversos elementos *in vivo*, e quando carregadas positivamente podem se ligar a células e resultar na internalização inespecífica. Além disso, as NPMs, vistas como partículas estranhas às células, podem levar a uma produção de espécies reativas de oxigênio (ROS). Nesse sentido, o revestimento das NPMs é fundamental para alcançar a estabilidade coloidal e maior circulação sanguínea e também evitar a

toxicidade celular e oxidação. O revestimento pode ser feito usando polímeros sintéticos, como polietilenoglicol (PEG) e polivinilpirrolidona (PVP); polímeros naturais, incluindo dextrano, gelatina, amido e quitosana; compostos químicos, como silano e ouro; entres outros. Na Figura 9 são apresentados exemplos de revestimentos usados em NPMs. As NPMs têm o potencial de serem produzidas para a internalização de células específicas e posterior liberação do fármaco no citoplasma para obter o efeito esperado. Essa afinidade por determinada célula pode ser obtida ao anexar grupos funcionais quimicamente ativos à superfície das NPMs (GUPTA; NAREGALKAR; VAIDYA; GUPTA, 2007; MA; LIU, 2007).

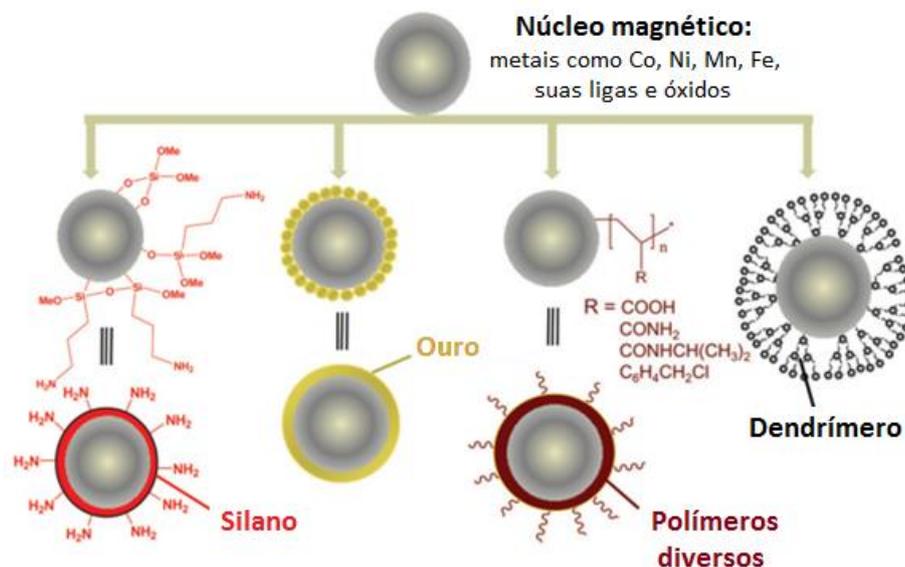


Figura 9. Representação esquemática de revestimentos usados em NPMs como estratégia para aumento de estabilidade e/ou diminuição de toxicidade e reatividade. Fonte: Adaptado de CREATIVE DIAGNOSTICS, 2018.

3.3.3. Toxicidade

Segundo a Recomendação de 2011 da União Europeia, é considerado nanomaterial, todo material natural, incidental ou fabricado, que apresente 50 % ou mais de suas partículas com dimensões externas compreendidas entre 1 e 100 nanômetros. As partículas podem estar desagregadas, agregadas ou formando um aglomerado (COMISSÃO EUROPEIA, 2011). Além disso, as nanopartículas podem ser separadas em duas classes: 1) partículas solúveis ou biodegradáveis, como os lipossomas e nanoemulsões, que se desintegram após a administração, e 2) partículas insolúveis e/ou biopersistentes, como os nanotubos de carbono e nanopartículas magnéticas, que se mantêm inalteradas após a administração (WHITE;

MARTY et al, 2007). As nanopartículas biopersistentes apresentam um potencial tóxico maior por se acumularem em órgãos alvos, por isso é tão importante a realização de testes de toxicidade das NPMs (PROW; GRICE; LIN et al, 2011).

Dados do Diagnóstico Institucional de Nanotecnologia da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) apresentam como o organismo responde à presença de NPs de diferentes tamanhos. Esses dados são descritos no Quadro 7.

Quadro 7. Relação entre o tamanho das nanopartículas e os efeitos no organismo.

TAMANHO DAS NANOPARTÍCULAS (em nanômetros)	EFEITOS OBSERVADOS
300 a 1000	São fagocitadas ou pinocitadas pelas células e armazenadas em compartimentos celulares.
100 a 300	São capazes de transpor algumas células, vasos sanguíneos e sistema linfático.
Abaixo de 100	Quanto menor o tamanho da partícula mais realçadas são as propriedades físico-químicas e, por consequência, maior é a interação da NP com as células.
50 a 70	São capazes de penetrar no sistema pulmonar.
50	São capazes de penetrar em diferentes células por transporte passivo.
30	Apresentam maior capacidade em permear a barreira hematoencefálica.
10	São capazes de interagir fortemente com macromoléculas.

Fonte: ANVISA, 2014.

Dentre os testes mais utilizados para avaliar a toxicidade desse tipo de nanopartícula, destacam-se os testes de fragilidade osmótica, hemólise e viabilidade celular. O teste de fragilidade osmótica avalia como os eritrócitos resistem à hipotonicidade em solução hipotônica (SANTOS, 2009). O teste de hemólise avalia a liberação de hemoglobina a partir de eritrócitos, que pode ser quantificada por um espectrofotômetro e tem absorvância proporcional à lise das células (NETO, 2006). No teste de viabilidade celular, o grau de integridade da membrana é estimado através da permeabilidade celular a um corante como o vermelho neutro ou azul de Trypan. O azul de Trypan, por exemplo, só penetra em células

mortas, portanto, o índice de viabilidade celular é dado pelo percentual de células que não foram coradas (WALUM; STRENBORG; JENSSEN apud QUINTÃO, 2009).

Os testes de hemólise e viabilidade celular foram utilizados em um estudo de citotoxicidade de nanopartículas de magnetita (Fe_3O_4) em aplicações biomédicas. As nanopartículas não apresentaram efeitos citotóxicos em hemácias e em leucócitos polimorfonucleares, sugerindo que NPs de magnetita não são tóxicas às células humanas avaliadas (VENDRAME, 2011). Outro estudo de toxicidade de NPMs em relação a hemácias e leucócitos foi feito por LIMA (2016) utilizando nanopartículas de ferrita de níquel e cobalto (NiFe_2O_4 e CoFe_2O_4). Ao se realizar os testes de hemólise e viabilidade celular, as NPMs não apresentaram toxicidade. Além disso, nesse segundo estudo, um teste *in vivo* foi realizado com a administração de soluções de NPs de ferrita e cobalto em ratos e avaliação por 14 dias. Alterações não foram observadas nos animais em estudo quando comparados ao grupo controle, reforçando que estes materiais são potencialmente aplicáveis na área biomédica (LIMA, 2016).

3.3.4. Eficácia

Quanto à eficácia na entrega de fármacos, diversos trabalhos têm mostrado potencial das NPMs no tratamento do câncer de mama. No estudo realizado recentemente por Benyettou et al (2017), NPMs de óxido de ferro foram usadas para a administração conjunta do agente anti-reabsorção ácido zoledrônico (ZOL) e do fármaco antitumoral doxorrubicina (DOX) em células tumorais mamárias (MCF-7). Resultados mostram que após aquecimento magnético, o fármaco DOX é liberado subitamente, e ZOL é liberado aos poucos, alcançando um resultado mais eficaz em comparação com os fármacos livres. Além disso, as NPMs foram preferencialmente internalizadas pelas células cancerosas quando comparadas às células não malignas HEK293 (células renais embrionárias), indicando seletividade e ausência de toxicidade para células saudáveis e mostrando-se um tratamento promissor (BENYETTOU et al, 2017).

Um estudo também realizado com células de tumor mamário (MCF-7) avaliou a entrega de dois agentes antitumorais, Curcumina (CUR) e Sulforafano (SF), por NPMs de óxido de ferro (Fe_3O_4) revestidas com ouro e PEG. Esses fármacos possuem moderada aplicação, uma vez que apresentam baixa solubilidade em água e baixa biodisponibilidade via oral, sendo que um dos intuitos da pesquisa foi melhorar a biodisponibilidade e solubilidade dos mesmos e melhorar sua ação terapêutica. Os resultados mostraram aumento significativo

na taxa de apoptose e necrose na presença das NPMs contendo os fármacos em comparação aos fármacos livres, confirmando o potencial das NPMs no aumento da citotoxicidade destes fármacos (DANAFAR; SHARAFI; KHEIRI; MANJILI, 2018).

Estevanato (2012) também investigou o uso de NPMs no tratamento do câncer de mama. Foram realizados estudos *in vitro* e *in vivo* para avaliar o efeito do tratamento antitumoral utilizando nanocápsulas magnéticas de Selol (NCMagh-SE), juntamente com a administração do quimioterápico Paclitaxel. Os resultados obtidos mostraram que o uso de NCMagh-SE em baixas concentrações provoca citotoxicidade em células de adenocarcinoma mamário humano (MCF-7), sem agir sobre as células normais de mama humana (MCF-10A). Além disso, o tratamento em que o quimioterápico Paclitaxel foi combinado com as NCMagh-SE mostrou um aumento do efeito antitumoral do Paclitaxel, indicando um efeito sinérgico. Quando se combinou o fármaco Paclitaxel, as NCMagh-SE e magnetohipertermia a resposta clínica obtida foi de mais de 50%. Além disso, NCMagh-SE administradas isoladamente não provocaram toxicidade relevante em camundongos (ESTEVANATO, 2012).

4. METODOLOGIA

Este trabalho foi desenvolvido utilizando-se a revisão da literatura como metodologia de estudo.

4.1. Busca na literatura

Foram usadas as bases de dados Scholar Google, PubMed e Science Direct para a coleta de dados, nos idiomas português e inglês. Num primeiro momento, foi realizada uma avaliação quantitativa da evolução do número de publicações no período de 1998 até setembro de 2018, utilizando os descritores “magnetic nanoparticles” e “breast cancer”. Num segundo momento, as mesmas fontes de pesquisa e os mesmos descritores citados anteriormente foram utilizados e as buscas foram executadas utilizando a opção de busca avançada dos sites. A faixa de tempo de publicação adicionada foi de 10 anos, ou seja, somente publicações de 2008 a 2018 foram incluídas na pesquisa visando garantir a atualidade das informações. Quando disponível, a opção de buscar apenas artigos de pesquisa foi selecionada.

Foi observado durante a pesquisa no site PubMed que, ao indicar “*magnetic nanoparticles*” e “*breast cancer*” um número elevado de artigos estava sendo reconhecido. Por isso, as palavras “*hyperthermia*” e “*drug delivery*” também foram adicionadas nessa fonte de pesquisa, com o intuito de encontrar trabalhos mais direcionados ao foco de interesse. Somados os artigos encontrados nas três bases de dados consultadas, um total de 283 trabalhos foram detectados. Os títulos desses trabalhos foram lidos para identificar quais seriam relevantes para as análises e 60 foram selecionados para que a leitura do resumo e da metodologia fosse feita.

Quando realizada a leitura do resumo e da metodologia dos 60 artigos previamente selecionados alguns desses foram excluídos. Os critérios para exclusão dos artigos foram não constituir-se de pesquisa diretamente relacionada ao uso das NPMs no carreamento de fármacos e/ou no tratamento por hipertermia com foco em células de câncer mamário e ser artigo de revisão. Após essa análise, 17 artigos foram excluídos, totalizando 43 trabalhos que foram estudados mais profundamente para obtenção dos resultados acerca da natureza da utilização das NPMs no tratamento do câncer de mama.

4.2. Composição da amostra, análise e discussão dos resultados

Dentre as publicações encontradas entre os anos de 2008 e 2018 foram selecionadas as que tiveram como foco o tema de interesse e o tenham trago de forma bem explicativa e completa. Para isso, foi realizada uma leitura rápida com o propósito de averiguar se a publicação era relevante para o trabalho. Dessa forma, os resumos dos artigos encontrados com a temática foram primeiramente lidos e, a partir disso, os trabalhos que atenderam as especificações previamente estabelecidas foram selecionados para compor a amostra. Foram priorizados artigos originais de pesquisa que continham estudos de desenvolvimento e avaliação de eficácia antitumoral usando estudos *in vitro* e/ou *in vivo* no tratamento do câncer de mama.

Após esta seleção inicial, foi feita uma leitura minuciosa do material selecionado. As informações de interesse para o trabalho, apresentadas nas obras, foram agrupadas e ordenadas de forma que fosse possível o estudo detalhado do tema escolhido, bem como a elaboração de correlações derivadas da análise. Em seguida, os dados obtidos foram discutidos com embasamento na literatura selecionada.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1. Trabalhos desenvolvidos nos últimos 20 anos

Os resultados da quantificação dos trabalhos que descrevem o uso de nanopartículas magnéticas para o tratamento do câncer de mama desenvolvidos nos últimos 20 anos encontram-se mostrados nos gráficos apresentados abaixo (Figuras 10, 11 e 12).

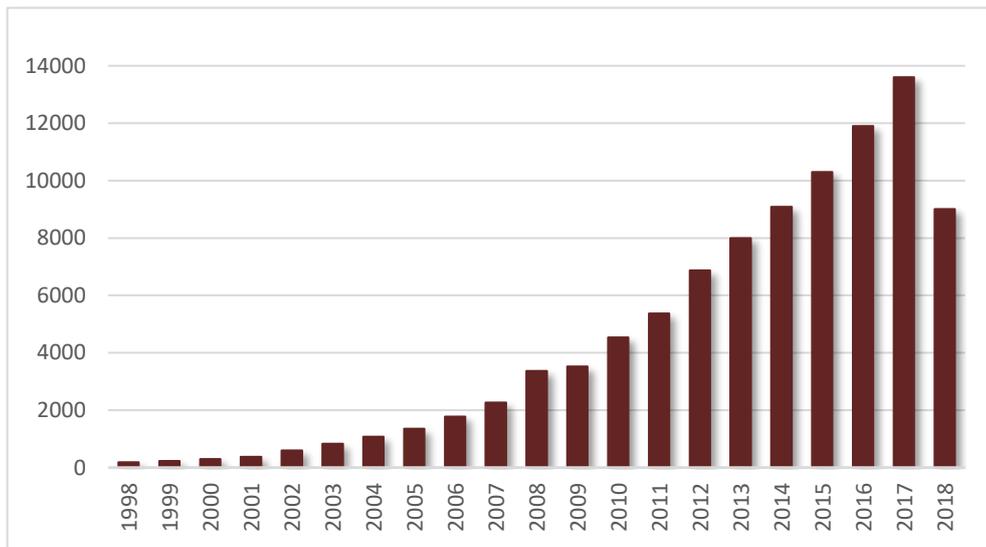


Figura 10. Número de trabalhos publicados na plataforma Scholar Google, utilizando a combinação de descritores “*magnetic nanoparticles*” e “*breast cancer*”, desde o ano de 1998 até setembro de 2018.

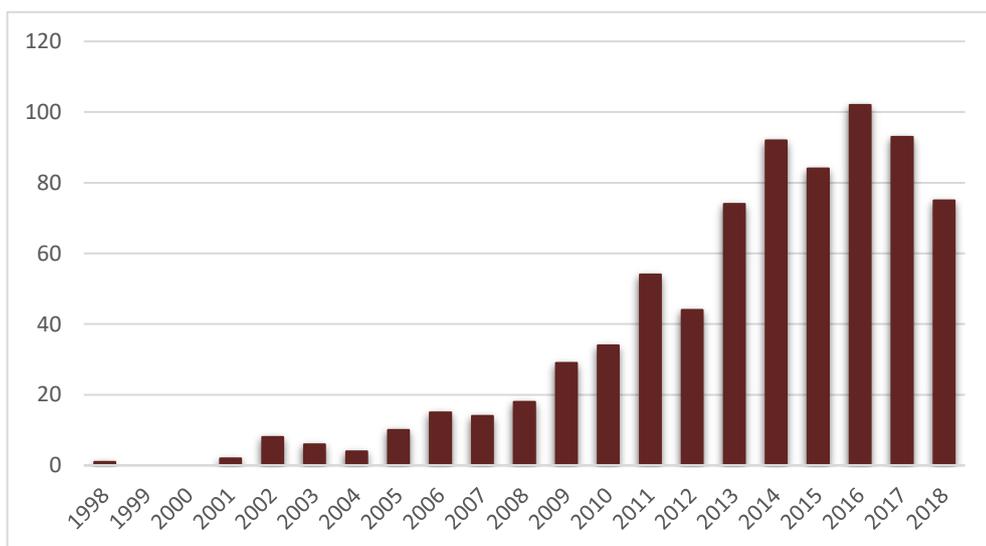


Figura 11. Número de trabalhos publicados na plataforma PubMed, utilizando a combinação de descritores “*magnetic nanoparticles*” e “*breast cancer*”, desde o ano de 1998 até setembro de 2018.

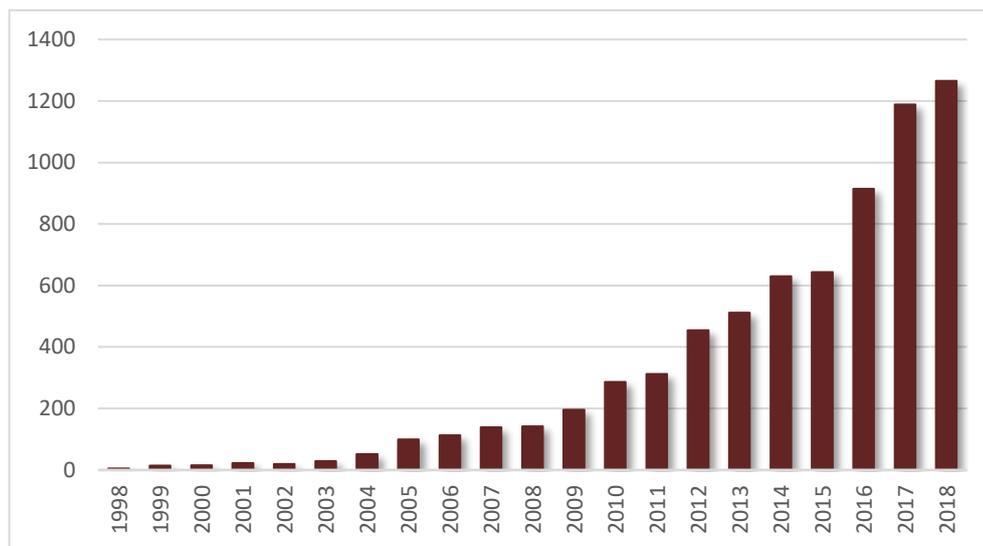


Figura 12. Número de trabalhos publicados na plataforma Science Direct, utilizando a combinação de descritores “*magnetic nanoparticles*” e “*breast cancer*”, desde o ano de 1998 até setembro de 2018.

Pela análise dos gráficos (Figuras 10, 11 e 12) pode-se perceber que o número de trabalhos envolvendo a aplicação de nanopartículas magnéticas no tratamento do câncer de mama apresentou um aumento expressivo com o passar dos anos, sendo esse aumento muito pronunciado nos últimos 10 anos. Esse aumento no número de publicações pode ser considerado um reflexo do desenvolvimento de diversos sistemas nanoestruturados com aplicação no tratamento do câncer de mama, bem como em outros tipos de câncer. O desenvolvimento de sistemas carreadores de fármacos baseados em nanotecnologia apresentou um avanço na área médica, nos últimos anos, por configurar um método importante para melhorar a eficácia de medicamentos, aumentando a biodisponibilidade do fármaco e reduzindo os efeitos adversos (ESTEVANATO et al, 2012). Além disso, a utilização de sistemas de carreadores de fármacos nanoparticulados contribui para a viabilidade do tratamento de doenças, como câncer, através da “terapia combinada ou politerapia” (MOHAMMAD; YUSOF, 2014). As NPMs, por sua vez, ganharam destaque na área biomédica por apresentarem características relevantes para a aplicação destas na terapêutica, como pequeno tamanho, grande área superficial e responsividade magnética, propriedade importante para a entrega direcionada do fármaco (MARCUS et al, 2013).

5.2. Identificação das linhagens celulares mais utilizadas nos testes *in vitro*

Considerando a importância dos estudos *in vitro* na avaliação de sistemas nanoestruturados com potencial no tratamento do câncer, foi realizada a identificação das

linhagens celulares de câncer de mama mais utilizadas nos estudos selecionados. No gráfico da Figura 13 são apresentadas todas as linhagens utilizadas nos estudos *in vitro* dos artigos pesquisados. Dentre as linhagens tumorais avaliadas, apenas a linhagem 4T1 não é derivada de câncer mamário humano. Esta linhagem é composta de células cancerígenas de camundongos e apresenta correlação com um tumor maligno de mama humano no estágio IV, ou seja, no seu estado mais avançado. As linhagens AU-565, MCF-7, MDA-MB-231 e SK-BR-3 são células de adenocarcinoma de mama humano. Já as linhagens MX1 e T47D são derivadas de carcinoma de mama humano (LINCS, 2018; ATCC, 2016).

Os cânceres mamários exibem a característica de serem heterogêneos, ou seja, apresentam uma grande variabilidade histopatológica e por esse motivo existe uma classificação em diferentes tipos celulares (BERNARDI, 2011). Alguns marcadores moleculares são muito importantes para classificar o câncer de mama e com isso prever a evolução da doença. Considerando a presença desses marcadores moleculares, as células tumorais são divididas em grupos: 1) as que expressam receptores hormonais, tanto de estrogênio (RE), quanto de progesterona (RP); 2) as que superexpressam HER2 (receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano); e 3) as que não expressam nem receptores hormonais, nem HER2, essas últimas sendo denominadas triplo-negativas (KUMAR, 2012).

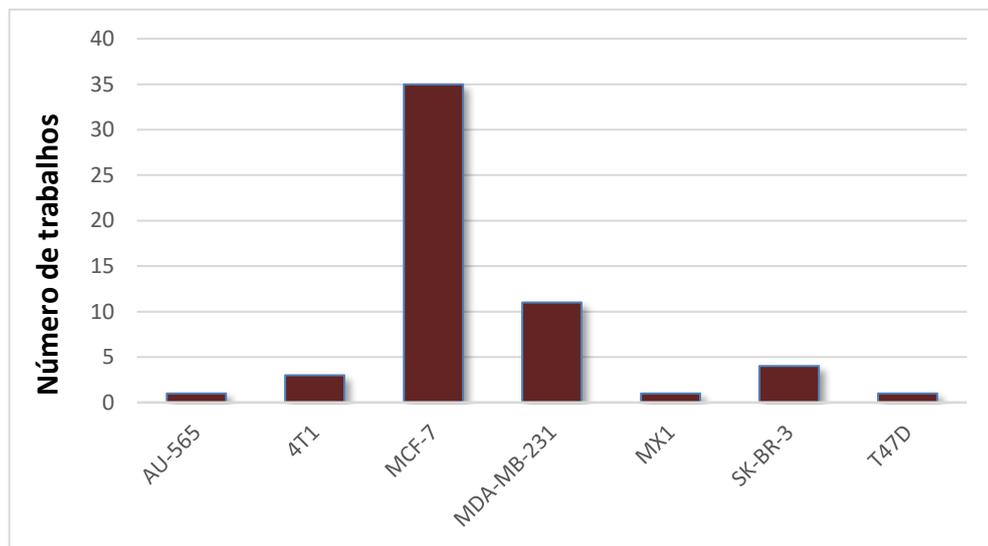


Figura 13. Linhagens de células de câncer de mama utilizadas nos estudos *in vitro* dos trabalhos consultados.

Dentre as linhagens celulares que expressam receptores hormonais, duas divisões ainda podem ser feitas: uma engloba as células que apresentam também uma superexpressão de HER2, chamada luminal B; e a outra divisão, denominada luminal A, compreende as células que não apresentam essa característica (BERNARDI, 2011). A classificação do tumor

em algum desses grupos possibilita a orientação terapêutica. Em casos de tumores que exibem receptores hormonais, a hormonioterapia é um tipo de tratamento empregado. No tratamento de tumores que superexpressam HER2 o uso de um anticorpo monoclonal é comum e complementa a terapêutica. Já em casos de tumores triplo-negativos não há um tratamento direcionado, apenas a quimioterapia convencional é utilizada. O câncer de mama triplo-negativo é considerado o de pior prognóstico, uma vez que a resistência terapêutica é comum em indivíduos acometidos por esse subtipo, além de maior número de casos de recidivas, culminando em elevado número de mortes em decorrência desse tipo de câncer mamário (COSTA, 2014).

No Quadro 8, as duas linhagens celulares mais utilizadas nos testes *in vitro* dos artigos usados como fonte de pesquisa, MCF-7 e MDA-MB-231, foram dispostas de acordo com as características que viabilizam a classificação dessas nos diferentes subtipos. A linhagem celular mais utilizada nos testes *in vitro* nos estudos avaliados, a linhagem MCF-7, é do subtipo luminal B. Segundo COSTA (2014), esse tipo de célula apresenta uma taxa de proliferação elevada e alto grau histológico, ou seja, as células são pouco diferenciadas e não apresentam características de células normais (ONCOGUIA, 2017 e), sendo mais agressivo quando comparado ao luminal A. A segunda linhagem celular mais empregada nos estudos em questão, a linhagem MDA-MB-231, é classificada como subtipo triplo negativa, esse por sua vez, é considerado o subtipo mais agressivo, em relação aos outros tipos de células tumorais mamárias.

Quadro 8. Perfil de expressão de receptores e subtipo molecular das linhagens de células de câncer de mama mais utilizadas nos testes *in vitro* dos trabalhos consultados.

LINHAGEM CELULAR	EXPRESSÃO DE RECEPTORES (+ ou -)	SUBTIPO MOLECULAR
MCF-7	RE+/RP+/HER2+	Luminal B
MDA-MB-231	RE-/RP-/HER2-	Triplo negativa

RE = receptor de estrógeno, RP = receptor de progesterona, HER2 = receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano. Fonte: COSTA, 2014; RODRIGUES, 2013.

5.3. Identificação da aplicação das nanopartículas magnéticas mais estudada

Além de identificar quais as linhagens celulares tumorais foram mais utilizadas nos estudos envolvendo as NPMs, outra análise quantitativa foi realizada com o objetivo de identificar o tipo de aplicação das NPMs mais estudado, o carreamento de fármacos ou a

hipertermia. Após a leitura dos trabalhos selecionados, foi possível dividi-los quanto à aplicação em três tipos (Figura 14): 1) tratamento com carreamento de fármacos; 2) tratamento com hipertermia sem carreamento de fármacos; e 3) tratamento associando carreamento de fármacos e hipertermia.

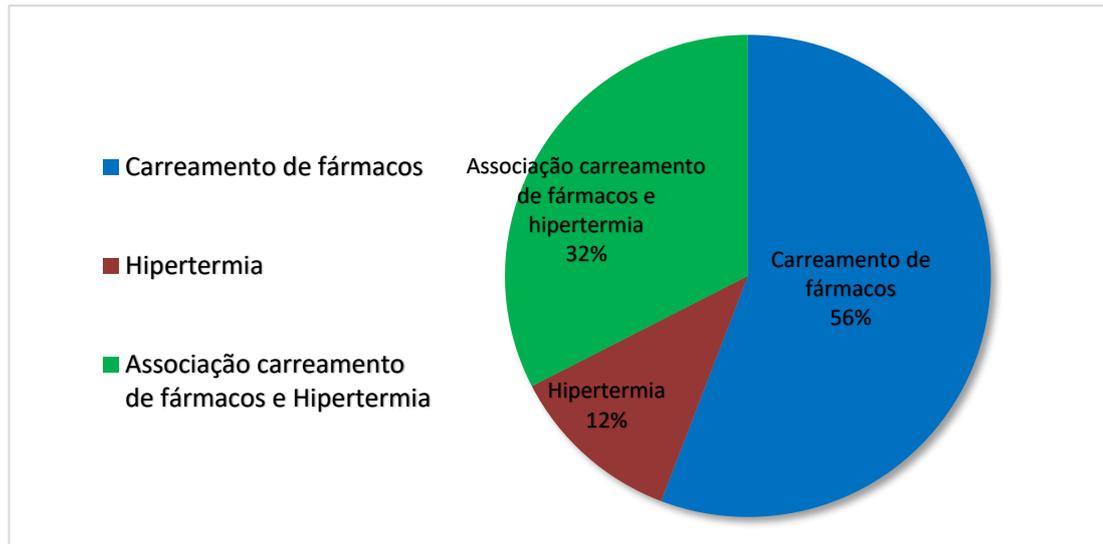


Figura 14. Proporção de trabalhos avaliados em relação ao tipo de aplicação das NPMs: carreamento de fármacos, hipertermia ou associação de ambos.

A partir da interpretação do gráfico pode-se observar que a maior parte das pesquisas investigou o uso das NPMs no carreamento de fármacos, com 56% dos trabalhos usando o carreamento de maneira isolada. Em segundo lugar, em termos de números, aparecem as pesquisas que associam o carreamento de fármacos ao tratamento térmico com 32% dos trabalhos. E em menor proporção (12%) encontram-se trabalhos sobre a aplicação das NPMs no tratamento por hipertermia de células tumorais, sem nenhum fármaco sendo carreado.

5.4. Identificação da substância ativa mais utilizada no estudo do carreamento de fármacos

Dentre as pesquisas em que o carreamento de fármacos foi realizado, a entrega de uma grande variedade de substâncias ativas foi estudada, a listagem das mesmas é mostrada na Tabela 1.

Tabela 1. Relação das substâncias ativas carregadas pelas NPMs desenvolvidas nos artigos estudados e número de trabalhos que as utilizaram

SUBSTÂNCIA ATIVA CARREADA PELAS NPMs	NÚMERO DE ARTIGOS COM A SUBSTÂNCIA
Doxorrubicina	16
Curcumina	4
Gemcitabina	2
Tamoxifeno	2
Ácido Zoledrônico + Doxorrubicina	1
Cinamaldeído	1
Cloridrato de Epirrubicina	1
Curcumina + Doxorrubicina	1
Docetaxel + Doxorrubicina	1
Idarrubicina	1
Metotrexato	1
Paclitaxel	1
Paclitaxel + Doxorrubicina	1
Paclitaxel + Rapamicina	1
Peptídeo ATAP*	1
Quercetina	1
Selol	1
Violamicina B1	1

*ATAP- Peptídeo ancoradouro anfipático pró-apoptótico.

5.5. Principais observações dos autores acerca dos testes *in vitro*

A partir dos dados obtidos, observou-se que a maior parte das pesquisas envolvendo o uso de NPMs no tratamento do câncer de mama foi realizada utilizando células tumorais da linhagem MCF-7 nos testes *in vitro*, com destaque para o carregamento de fármacos, associado ou não à hipertermia. Dentre os fármacos carregados, a doxorrubicina (DOX) foi o que apresentou maior destaque. Tendo isso em vista, os trabalhos nos quais esses três fatores combinados se encontram foram selecionados e seus resultados foram trazidos resumidamente a essa revisão, com o objetivo de mostrar as principais observações dos autores sobre a aplicação dessas nanoestruturas (Quadro 9).

Quadro 9. Informações e principais observações sobre a aplicação das NPMs no carregamento do fármaco doxorrubicina e avaliação da citotoxicidade *in vitro* utilizando a linhagem celular MCF-7.

TRABALHO AVALIADO: AUTORES, DATA DE PUBLICAÇÃO E CONTEXTO	PRINCIPAIS OBSERVAÇÕES
<p>ADIMOOLAM et al (2017):</p> <p>Desenvolvimento de NPMs de óxido de ferro funcionalizadas com quitosana para liberação pH-responsiva de DOX.</p> <p>Avaliação da citotoxicidade utilizando células MCF-7 e SK-OV-3 (câncer de ovário).</p>	<p>Após 8 horas de tratamento cerca de 90% da DOX foi liberada das NPMs em pH 4,6 e 10% em pH 7,4, mostrando maior liberação em ambiente de pH reduzido, como nas regiões tumorais.</p> <p>Após 24 horas de tratamento foi observada citotoxicidade significativamente maior para as NPMs contendo DOX quando comparado ao fármaco livre nas duas linhagens celulares avaliadas. Não foi avaliada a citotoxicidade para as NPMs livres de fármaco.</p>
<p>CHEN et al (2013):</p> <p>Desenvolvimento de NPMs de óxido de ferro revestidas com copolímero de poliamidoamina para liberação de DOX.</p> <p>Avaliação da citotoxicidade utilizando células MCF-7.</p>	<p>As células foram expostas a variadas concentrações de DOX, NPMs contendo DOX e NPMs livres de fármaco.</p> <p>NPMs sem fármaco: citotoxicidade muito baixa (cerca de 90% de viabilidade celular).</p> <p>A citotoxicidade das NPMs contendo DOX foi significativamente maior que a DOX livre em 24 horas (IC50 da DOX encapsulada aproximadamente três vezes menor que a da DOX livre).</p>
<p>EL-BOUBBOU et al (2016):</p> <p>Desenvolvimento de nanopartículas magnetofluorescentes estabilizadas</p>	<p>Após incubação com as nanopartículas foi observada captação rápida e significativamente maior em células tumorais do que nas células normais.</p>

(continuação)

<p>TRABALHO AVALIADO: AUTORES, DATA DE PUBLICAÇÃO E CONTEXTO</p>	<p>PRINCIPAIS OBSERVAÇÕES</p>
<p>por polivinilpirrolidona (PMNPs-Fl) para liberação de DOX.</p> <p>Avaliação da citotoxicidade utilizando células MCF-7, MDA-MB-231 e MCF-10A (células de mama normais).</p>	<p>As PMNPs-Fl quando livres de fármacos não foram tóxicas às células mesmo em elevadas concentrações.</p> <p>A citotoxicidade das PMNPs-Fl contendo DOX foi alta para a linhagem tumoral, mas com potência próxima à da DOX livre. No entanto, a citotoxicidade da DOX livre para as células não tumorais é elevada, enquanto as PMNPs-Fl contendo DOX demonstraram baixa citotoxicidade às células normais.</p>
<p>GAUTIER et al (2011):</p> <p>Desenvolvimento de NPMs de óxido de ferro revestidas com PEG para vetorização de DOX.</p> <p>Avaliação da citotoxicidade utilizando células MCF-7.</p>	<p>Num período de horas, 60% da DOX foi liberada a partir das NPMs em pH 7,4 e 100% em pH 4,0, característica útil considerando o ambiente tumoral de menores pHs.</p> <p>A citotoxicidade da DOX livre e das NPMs carregadas com DOX foi similar, com valores de IC50 próximos, indicando manutenção de sua atividade.</p> <p>Como provavelmente a quantidade depositada de NPMs não foi toda internalizada pela célula, as NPMs podem apresentar atividade antitumoral maior que a mesma quantidade de DOX livre. Para isso, é necessário aumentar a captação celular.</p>
<p>MUNNIER et al (2008):</p> <p>Desenvolvimento de nanopartículas superparamagnéticas de óxido de</p>	<p>Em pH 7,4, aproximadamente 85% do fármaco é liberado após 1 hora, em pH 4,0 a liberação é quase imediata (100%), ou seja, a liberação é mais rápida em ambientes de pH reduzido, como nas regiões</p>

(continuação)

TRABALHO AVALIADO: AUTORES, DATA DE PUBLICAÇÃO E CONTEXTO	PRINCIPAIS OBSERVAÇÕES
<p>ferro (SPIONs) carreando DOX por meio de associação reversível.</p> <p>Avaliação da citotoxicidade utilizando células MCF-7.</p>	<p>tumorais.</p> <p>As SPIONs isentas de DOX não causaram citotoxicidade detectável às células MCF-7.</p> <p>Em concentrações elevadas de fármaco a atividade de DOX livre e SPIONs contendo DOX foi similar. Já em concentrações mais baixas, as DOX-SPIONs mostraram maior citotoxicidade, indicando aumento na atividade do fármaco.</p>
<p>UNSOY et al (2014):</p> <p>Desenvolvimento de NPMs revestidas de quitosana contendo DOX e visando liberação pH-responsiva.</p> <p>Avaliação da citotoxicidade utilizando células MCF-7 sensíveis e resistentes à DOX.</p>	<p>As NPMs liberaram a maior quantidade de DOX em pH 4,2, indicando pH-responsividade. Além disso, as NPMs se apresentaram estáveis por 8 semanas em pH 7,4, indicando segurança na estocagem.</p> <p>As NPMs carregadas com DOX entraram nas células e se acumularam próximo ao núcleo, de modo que a DOX foi liberada adjacente ao local de atuação.</p> <p>As NPMs contendo DOX mostraram citotoxicidade similar à DOX livre no caso das células MCF-7 sensíveis à DOX. No entanto, as NPMs-DOX foram significativamente mais citotóxicas que o fármaco livre na linhagem resistente à DOX, mostrando-se eficazes em reverter o processo de resistência ao fármaco.</p>
<p>VARSHOSAZ et al (2016):</p> <p>Desenvolvimento de NPMs</p>	<p>As formulações apresentaram eficiência de encapsulação aceitável, variando de 62,3% à 87,6%.</p>

(continuação)

TRABALHO AVALIADO: AUTORES, DATA DE PUBLICAÇÃO E CONTEXTO	PRINCIPAIS OBSERVAÇÕES
<p>carregadas com DOX e funcionalizadas com bioconjugado de quitosana-poli (ácido maleico metil éter vinílico) visando vetorização por ligação aos receptores de hormônio luteinizante (HL), superexpressos em tumores como o de mama.</p> <p>Avaliação da citotoxicidade utilizando células MCF-7 antes e após saturação dos receptores de HL.</p>	<p>Em todas as formulações 100% do fármaco foi liberado dentro de 48 horas.</p> <p>As NPMs funcionalizadas foram mais citotóxicas para células MCF-7 (expressando os receptores de HL) quando comparadas ao fármaco livre, com redução de cerca de duas vezes na IC50.</p> <p>A saturação prévia dos receptores de HL diminuiu o efeito citotóxico das NPMs, indicando o potencial da estratégia de vetorização.</p>

5.6. Identificação das linhagens celulares mais utilizadas nos testes *in vivo*

Dentre os artigos consultados nessa pesquisa, 7 utilizaram testes *in vivo*, além dos testes *in vitro*, para avaliar a aplicação das NPMs no tratamento do câncer de mama. Em todos os estudos o modelo animal utilizado foi o camundongo. Xenoenxertos de células cancerígenas foram feitos nos camundongos com objetivo de desenvolver o tumor para que, posteriormente, o tratamento pudesse ser avaliado. Diferentes linhagens celulares de câncer de mama foram utilizadas e são mostradas na Tabela 2, assim como sua relação com o número de artigos em que foram utilizadas.

Tabela 2. Linhagens celulares de câncer de mama utilizadas nos testes *in vivo* dos artigos estudados, e número de trabalhos que as utilizaram

LINHAGEM CELULAR	NÚMERO DE ARTIGOS COM A LINHAGEM
MDA-MB-231	3
4T1	2
SK-BR-3	1
MCF-7	1

5.7. Principais observações dos autores acerca dos testes *in vivo*

Pode-se notar que a linhagem celular tumoral mais utilizada nos testes *in vivo* foi a MDA-MB-231. Como citado anteriormente, a linhagem MDA-MB-231 é classificada como subtipo triplo negativa, o subtipo mais agressivo dentre os conhecidos, devido à ausência de tratamento direcionado. A partir disso, os trabalhos em que as células MDA-MB-231 foram utilizadas nos experimentos *in vivo* foram selecionados para que os principais resultados encontrados pelos autores nesses artigos fossem trazidos resumidamente a essa revisão. Esses resultados se encontram no Quadro 10.

Quadro 10. Informações e principais observações sobre a aplicação das NPMs nos testes *in vivo* utilizando camundongos com tumor MDA-MB-231.

TRABALHO AVALIADO: AUTORES, DATA DE PUBLICAÇÃO E CONTEXTO	PRINCIPAIS OBSERVAÇÕES
CHEN et al (2013): Desenvolvimento de NPMs de óxido de ferro revestidas com copolímero de poliamidoamina para liberação de DOX.	Nos camundongos tratados com NPMs contendo DOX o crescimento tumoral desacelerou radicalmente. Após 7 dias de tratamento com as NPMs carregadas com DOX observou-se uma inibição eficaz do crescimento tumoral em comparação à DOX livre. Após 24 dias de tratamento uma redução significativa do tamanho do tumor foi constatada.

(continuação)

TRABALHO AVALIADO: AUTORES, DATA DE PUBLICAÇÃO E CONTEXTO	PRINCIPAIS OBSERVAÇÕES
Avaliação da eficácia terapêutica em camundongos portadores de tumor MDA-MB-231.	As NPMs não mostraram toxicidade significativa no período de 24 dias de tratamento. Não foram observadas mortes, perdas de peso significativas ou danos a órgãos como rins, fígado e coração nos camundongos tratados com NPMs-DOX.
<p>KOSSATZ et al (2015):</p> <p>Desenvolvimento de NPMs de óxido de ferro superparamagnéticas funcionalizadas e não funcionalizadas com pseudopeptídeo multivalente Nucant e ligadas e não ligadas à DOX.</p> <p>Avaliação da eficácia terapêutica em camundongos portadores de tumor MDA-MB-231.</p>	<p>Após injeção intratumoral das NPMs e aplicação de um campo magnético alternado o crescimento tumoral foi retardado drasticamente.</p> <p>Após 28 dias de tratamento dos camundongos com as NPMs e hipertermia houve uma redução de aproximadamente 40% do tamanho inicial do tumor. Os camundongos não tratados, por sua vez, apresentaram um aumento do tamanho do tumor em cerca de 251%.</p> <p>Foi observada regressão completa do tumor em grande número de camundongos tratados com a associação das NPMs e hipertermia.</p>
<p>XIE et al (2017):</p> <p>Desenvolvimento de NPMs de óxido de ferro para formação de hidrogel magnético contendo DOX e Docetaxel para liberação induzida por hipertermia magnética.</p>	<p>Nos camundongos portadores do tumor tratados com hidrogel magnético e hipertermia houve redução significativa do tamanho tumoral, o que não ocorreu no grupo controle sem tratamento.</p> <p>O tratamento com hidrogel magnético associado a hipertermia apresentou melhor atividade antitumoral em comparação ao tratamento apenas com hidrogel sem hipertermia.</p>

(continuação)

TRABALHO AVALIADO: AUTORES, DATA DE PUBLICAÇÃO E CONTEXTO	PRINCIPAIS OBSERVAÇÕES
Avaliação da eficácia terapêutica em camundongos portadores de tumor MDA-MB-231.	Foi constatado um aumento de peso dos camundongos 14 dias após o tratamento com o hidrogel magnético, indicando baixa ou ausência de toxicidade do mesmo.

5.8. Considerações gerais

Os resultados dos testes *in vitro* e *in vivo* relatados nos artigos consultados evidenciam o elevado potencial das NPMs como carreadores de fármacos e na aplicação do tratamento por hipertermia. Nos trabalhos em que a variação de pH, nos testes *in vitro*, foi aplicada, observou-se maior liberação de fármaco das NPMs em ambientes que apresentavam pH mais baixo, ou seja, mais ácido. Essa é uma propriedade importante das NPMs, uma vez que as microrregiões tumorais, regiões onde os quimioterápicos irão atuar, exibem pH reduzido. Outras propriedades importantes das NPMs foram ressaltadas em diferentes estudos, como a incorporação eficiente de fármacos e maior taxa de captação das NPMs pelas células tumorais quando comparada às células normais.

A incorporação eficiente de fármacos numa nanopartícula é um aspecto indispensável para garantir que a nanopartícula esteja transportando a quantidade adequada do princípio ativo. Quando refere-se a maior taxa de captação das NPMs pelas células tumorais e em menor proporção em células normais, trata-se de uma característica útil e promissora desses nanocarreadores, uma vez que é desejado que as nanoestruturas carreadoras atuem diretamente sobre as células cancerígenas e não sobre as células normais. Esse direcionamento de ação pode levar à redução dos efeitos adversos causados pelos antineoplásicos e permitir um efeito quimioterápico mais efetivo com menor dose administrada.

A partir das análises realizadas nota-se que as linhagens celulares de câncer de mama mais utilizadas nas pesquisas consultadas são dos subtipos considerados agressivos e com o prognóstico ruim. Estudos utilizando células mais agressivas são considerados mais abrangentes, uma vez que os resultados podem ser extrapolados mais facilmente para linhagens celulares mais brandas. Além disso, estudos realizados com linhagens celulares que

não apresentam tratamento específico ou que apresentam resistência aos tratamentos convencionais, como a MDA-MB-231, são importantes no desenvolvimento de uma terapêutica mais eficaz e na conseqüente redução do número de mortes em decorrência dessa doença.

Outro ponto a ser destacado é o aumento de eficácia quando o fármaco encontra-se encapsulado nas NPMs. Nos testes *in vitro*, em grande parte dos trabalhos, a citotoxicidade das NPMs carregadas com o fármaco foi maior do que a citotoxicidade apresentada pelo mesmo fármaco na forma livre. O mesmo efeito foi observado nos testes *in vivo*, onde se pôde observar redução mais pronunciada do tamanho do tumor e do crescimento tumoral após o tratamento de camundongos portadores de câncer utilizando NPMs carregadas com o fármaco.

Além disso, uma característica indispensável às NPMs, para que possam ser utilizadas como opção de tratamento, é não serem tóxicas. Por isso, testes de toxicidade desses materiais são essenciais. Em 31 artigos, dos 43 utilizados para a análise, foram relatados testes de avaliação da toxicidade das NPMs. Nos testes *in vitro*, esse estudo foi feito a partir da análise da viabilidade celular após a aplicação de NPMs livres de fármacos na cultura de células. Já nos testes *in vivo*, a toxicidade foi avaliada através da redução do peso corporal ou da morte dos animais após a administração das NPMs contendo fármaco, no caso do carreamento de fármacos, e/ou após a aplicação da hipertermia. Os resultados de alguns desses estudos são citados nos Quadros 9 e 10 e mostram ausência de toxicidade decorrente da aplicação das NPMs, mesmo em elevadas concentrações. Desta forma, os estudos indicam que as NPMs são sistemas promissores para o direcionamento de quimioterápicos no tratamento do câncer de mama, além de apresentarem aplicação importante no tratamento por hipertermia.

6. CONCLUSÃO

O número de pesquisas envolvendo a aplicação de NPMs no tratamento do câncer de mama apresentou um aumento relevante com o passar dos anos, especialmente na última década. Esse aumento pode ser considerado um reflexo das características importantes apresentadas por essas nanoestruturas, como aumento de eficácia em relação ao fármaco livre e ausência de toxicidade.

As linhagens celulares de câncer de mama mais utilizadas em estudos que investigam a aplicação de NPMs no tratamento do câncer de mama são classificadas como subtipos mais agressivos e de pior prognóstico. Isso indica que os estudos estão sendo realizados com células derivadas de tumores de difícil tratamento, o que sugere maior abrangência para a ação das NPMs, estendendo-a aos tumores mais brandos.

Os trabalhos que avaliaram a eficácia do tratamento antitumoral utilizando NPMs no carreamento de fármacos e/ou no tratamento hipertérmico atingiram resultados positivos e, na maioria das vezes, mais satisfatórios do que o fármaco na sua forma livre. É importante ressaltar que as NPMs não promoveram toxicidade detectável às células saudáveis, indicando seletividade de ação. Tendo isso em vista, as NPMs demonstram ser sistemas promissores para aplicação no tratamento do câncer de mama.

REFERÊNCIAS

ADIMOOLAM, Mahesh G. et al. A simple approach to design chitosan functionalized Fe₃O₄ nanoparticles for pH responsive delivery of doxorubicin for cancer therapy. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, v. 448, p. 199-207, 2018. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0304885317304687>>. Acesso em: 10 set. 2018.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Diagnóstico Institucional de Nanotecnologia. Brasília: ANVISA, 2014. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/resultadodebusca?x=8&y=14&_3_keywords=diagnostico+institucional+de+nanotecnologia&_3_formDate=1441824476958&p_p_id=3&p_p_lifecycle=0&p_p_state=normal&p_p_mode=view&_3_groupId=0&_3_struts_action=%2Fsearch%2Fsearch&_3_cur=1&_3_format=>>. Acesso em: 11 out. 2018.

AKBARZADEH, Abolfazl; SAMIEI, Mohammad; DAVARAN, Soodabeh. Magnetic nanoparticles: preparation, physical properties, and applications in biomedicine. **Nanoscale research letters**, v. 7, n. 1, p. 144, 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3312841/>>. Acesso em: 01 nov. 2017.

AKRAMI, Mohammad et al. Evaluation of multilayer coated magnetic nanoparticles as biocompatible curcumin delivery platforms for breast cancer treatment. **RSC Advances**, v. 5, n. 107, p. 88096-88107, 2015. Disponível em: <<https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2015/ra/c5ra13838h/unauth#!divAbstract>>. Acesso em: 10 set. 2018.

AMERICAN CANCER SOCIETY, Breast cancer stages. 2017. Disponível em: <<https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/understanding-a-breast-cancerdiagnosis/stages-of-breast-cancer.html>>. Acesso em: 03 out. 2018.

AMERICAN TYPE CULTURE COLLECTION. Cells and Microorganisms. Estados Unidos da América: ATCC, 2016. Disponível em: <https://www.atcc.org/en/Products/Cells_and_Microorganisms.aspx>. Acesso em: 18 set. 2018.

AMORIM, Aline Rodrigues. **Genética do câncer**. 2002. 42f. Monografia. Faculdade de Ciências da Saúde do Centro Universitário de Brasília, Brasília, 2002. Disponível em: < <http://repositorio.uniceub.br/bitstream/123456789/2497/2/9864661.pdf>>. Acesso em: 15 out. 2018.

ANGELAKERIS, M. Magnetic nanoparticles: A multifunctional vehicle for modern theranostics. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects**, 2017. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28219721>>. Acesso em: 01 nov. 2017.

ARELARO, Amanda Defendi. **Síntese e caracterização de nanopartículas magnéticas de ferritas**. 2008. 97f. Dissertação (Mestrado). Universidade de São Paulo- Instituto de Física, São Paulo, 2008. Disponível em: < <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/43/43134/tde-10032009-124743/en.php>>. Acesso em: 10 set. 2018.

BABA, Daisuke et al. Effect of magnetite nanoparticles on living rate of MCF-7 human breast cancer cells. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 95, p. 254-257, 2012. Disponível em: < <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0927776512001786>>. Acesso em: 10 set. 2018.

BEDÊ, Pedro Marins. **Produção e caracterização de nanopartículas polimérico-magnéticas para utilização biomédica**. 2010. 73f. Dissertação (Mestrado)- Ciência dos Materiais. Instituto Militar de Engenharia, Rio de Janeiro, 2010 Disponível em: < <http://www.ime.eb.mil.br/pt/component/content/article/106-portugues/pos-graduacao/mestrado/materiais/219-teses-e-dissertacoes-ciencia-dos-materiais-mestrado-e-doutorado.html>>. Acesso em: 29 ago. 2018.

BENYETTOU, Farah et al. Sequential delivery of doxorubicin and zoledronic acid to breast cancer cells by CB [7]-modified iron oxide nanoparticles. **ACS Applied Materials & Interfaces**, 2017. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29035507>>. Acesso em: 01 nov. 2017.

BERNARDI, Maria Auxiliadora. **Expressão de CD44 e CD24 em carcinomas mamários ductais invasivos de acordo com análise dos subtipos moleculares e sua relação com fatores prognósticos**. 2011. 108f. Dissertação (Mestrado). Universidade de São Paulo, São

Paulo, 2011. Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5155/tde-27102011-172419/en.php>>. Acesso em: 15 set. 2018.

BRULÉ, Séverine et al. Doxorubicin release triggered by alginate embedded magnetic nanoheaters: a combined therapy. **Advanced Materials**, v. 23, n. 6, p. 787-790, 2011. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/adma.201003763>>. Acesso em: 10 set. 2018.

CALLISTER, W. D. *Materials science and engineering: an introduction*. 7. Ed. New York: John Wiley & Sons, 2007. 832p.

CHALKIDOU, A. et al. In vitro application of Fe/MgO nanoparticles as magnetically mediated hyperthermia agents for cancer treatment. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, v. 323, n. 6, p. 775-780, 2011. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0304885310007705>>. Acesso em: 10 set. 2018.

CHEN, Jun et al. Reducible polyamidoamine-magnetic iron oxide self-assembled nanoparticles for doxorubicin delivery. **Biomaterials**, v. 35, n. 4, p. 1240-1248, 2014. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S014296121301301X>>. Acesso em: 10 set. 2018.

COMISSÃO EUROPEIA, Recomendação da Comissão de 18 de outubro de 2011 sobre a definição de nanomaterial. Bruxelas, 2011. Disponível em: <<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/?uri=CELEX%3A32011H0696>>. Acesso em: 11 out. 2018.

COSTA, Alessandro Mariano; SILVA, Viviane Viana. Estratégias nanotecnológicas para diagnóstico e tratamento do câncer. **Revista Saúde e Meio Ambiente**, Três Lagoas, v. 5, n. 2, p. 1-13, 2017. Disponível em: <<http://seer.ufms.br/index.php/sameamb/article/view/4137>>. Acesso em: 01 nov. 2017.

COSTA, Tânia Alves Gonçalves. **Marcadores moleculares nas células estaminais do cancro da mama triplo negativo versus hormonodependente**. 2014. 132f. Dissertação

(Mestrado). Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade de Coimbra, 2014. Disponível em: <<https://estudogeral.sib.uc.pt/handle/10316/28183>>. Acesso em: 15 set. 2018.

CREATIVE DIAGNOSTICS. Properties and Applications of Magnetic Nanoparticles. Nova Iorque, Estados Unidos da América, 2018. Disponível em: <https://www.cd-bioparticles.com/t/Properties-and-Applications-of-Magnetic-Nanoparticles_55.html>. Acesso em: 11 out. 2018.

DANAFAR, Hossein et al. Co-delivery of Sulforaphane and Curcumin with PEGylated Iron Oxide-Gold Core Shell Nanoparticles for delivery to breast cancer cell line. **Iranian journal of pharmaceutical research: IJPR**, v. 17, n. 2, p. 480, 2018. Disponível em: <<https://www-ncbi-nlm-nih-gov.ez28.periodicos.capes.gov.br/pubmed/29881406>>. Acesso em: 02 set. 2018.

DE FELIPPE JUNIOR, José. Caso clínico de adenocarcinoma de endométrio infiltrativo com metástases ganglionares, 2007. Disponível em: <<http://www.medicinacomplementar.com.br/biblioteca/pdfs/Cancer/ca-0386.pdf>>. Acesso em: 28 out. 2018.

DE JONG, Wim H.; BORM, Paul JA. Drug delivery and nanoparticles: applications and hazards. **International journal of nanomedicine**, v. 3, n. 2, p. 133, 2008. Disponível em: <<https://www-ncbi-nlm-nih-gov.ez28.periodicos.capes.gov.br/pmc/articles/PMC2527668/>>. Acesso em: 02 set. 2018.

DE SOUZA, Karynne Cristina; MOHALLEM, Nelcy Della Santana; DE SOUZA, E. M. B. Nanocompósitos magnéticos: potencialidades de aplicações em biomedicina. **Quim. Nova**, v. 34, n. 10, p. 1692-1703, 2011. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/267386076_Nanocompositos_magneticos_potencialidades_de_aplicacoes_em_Biomedicina>. Acesso em: 30 ago. 2018.

DILNAWAZ, Fahima et al. Dual drug loaded superparamagnetic iron oxide nanoparticles for targeted cancer therapy. **Biomaterials**, v. 31, n. 13, p. 3694-3706, 2010. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S014296121000089X>>. Acesso em: 10 set. 2018.

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, p. 1520-1526, 2013. Disponível em: <<https://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/97163>>. Acesso em: 30 ago. 2018.

EL-BOUBBOU, Kheireddine et al. Magnetic fluorescent nanoformulation for intracellular drug delivery to human breast cancer, primary tumors, and tumor biopsies: beyond targeting expectations. **Bioconjugate chemistry**, v. 27, n. 6, p. 1471-1483, 2016. Disponível em: <<https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acs.bioconjchem.6b00257>>. Acesso em: 10 set. 2018.

ESTEVANATO, Luciana Landim Carneiro. **Nanocápsulas magnéticas de Selol para tratamento do câncer de mama experimental: avaliação in vitro e in vivo**. 2012. 134 f. Tese (Doutorado)- Patologia Molecular. Universidade de Brasília, Brasília, 2012. Disponível em: <<http://repositorio.unb.br/handle/10482/11217>>. Acesso em: 02 set. 2018.

ESTEVANATO, Luciana LC et al. Co-nanoencapsulation of magnetic nanoparticles and selol for breast tumor treatment: in vitro evaluation of cytotoxicity and magnetohyperthermia efficacy. **International journal of nanomedicine**, v. 7, p. 5287, 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3468278/>>. Acesso em: 10 set. 2018.

FANG, Kun et al. Magnetic field activated drug release system based on magnetic PLGA microspheres for chemo-thermal therapy. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 136, p. 712-720, 2015. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0927776515302459>>. Acesso em: 10 set. 2018.

FRANCISQUINI, Elton; SCHOENMAKER, Jeroen; SOUZA, José Antônio. Nanopartículas Magnéticas e suas Aplicações. **Química Supramolecular e Nanotecnologia**, p. 269, 2014. Disponível em: <<http://professor.ufabc.edu.br/~joseantonio.souza/wp-content/uploads/2015/05/Cap%203%ADtulo-14-Nanopart%3%ADculas-Magn%3%A9ticas-e-suas-Aplica%3%A7%C3%B5es.pdf>>. Acesso em: 01 nov. 2017.

GALVÃO, Sheila Bernhard. **Obtenção de nanopartículas de hexaferrita de bário pelo método pechini**. 2010. 98f. Dissertação (Mestrado)- Programa de Pós-Graduação em Ciência

e Engenharia de Materiais, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, 2010. Disponível em: <<http://www.repositorio.ufrn.br:8080/jspui/handle/123456789/12693>>. Acesso em: 30 ago. 2018.

GAO, Qin et al. A theranostic nanocomposite system based on radial mesoporous silica hybridized with Fe₃O₄ nanoparticles for targeted magnetic field responsive chemotherapy of breast cancer. **RSC Advances**, v. 8, n. 8, p. 4321-4328, 2018. Disponível em: <<https://pubs.rsc.org/en/content/articlehtml/2018/ra/c7ra12446e>>. Acesso em: 10 set. 2018.

GAUTIER, Juliette et al. A pharmaceutical study of doxorubicin-loaded PEGylated nanoparticles for magnetic drug targeting. **International journal of pharmaceutics**, v. 423, n. 1, p. 16-25, 2012. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378517311005448>>. Acesso em: 10 set. 2018.

GUNDUZ, Ufuk et al. Idarubicin-loaded folic acid conjugated magnetic nanoparticles as a targetable drug delivery system for breast cancer. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 68, n. 6, p. 729-736, 2014. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0753332214001073>>. Acesso em: 10 set. 2018.

GUPTA, Ajay Kumar; NAREGALKAR, Rohan R.; VAIDYA, Vikas. Deep; GUPTA, Mona. Recent advances on surface engineering of magnetic iron oxide nanoparticles and their biomedical applications. **Nanomedicine**, v. 2, n. 1, p. 23-39, 2007. Disponível em: <<https://www-futuremedicinecom.ez28.periodicos.capes.gov.br/doi/full/10.2217/17435889.2.1.23>>. Acesso em: 19 nov. 2017.

HATAMIE, Shadie et al. Heat transfer of PEGylated cobalt ferrite nanofluids for magnetic fluid hyperthermia therapy: In vitro cellular study. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, v. 462, p. 185-194, 2018. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0304885317331050>>. Acesso em: 10 set. 2018.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. O que é o processo de carcinogênese. Rio de Janeiro: INCA, 2018. Disponível em <http://www1.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=319>. Acesso em: 04 out. 2018.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Tipos de câncer- mama. Rio de Janeiro: INCA, 2018 a. Disponível em <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/mama/cancer_mama+>. Acesso em: 25 out. 2017.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Controle do câncer de mama- fatores de risco. Rio de Janeiro: INCA, 2017. Disponível em <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/acoes_programas/site/home/nobrasil/programa_controle_cancer_mama/fatores_risco>. Acesso em: 05 out. 2018.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Controle do câncer de mama- prevenção. Rio de Janeiro: INCA, 2015. Disponível em <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/acoes_programas/site/home/nobrasil/programa_controle_cancer_mama/prevencao>. Acesso em: 05 out. 2018.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Tipos de câncer- mama- sintomas. Rio de Janeiro: INCA, 2018 b. Disponível em <<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/mama/sintomas>>. Acesso em: 05 out. 2018.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Controle do câncer de mama- detecção precoce. Rio de Janeiro: INCA, 2017 a. Disponível em <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/acoes_programas/site/home/nobrasil/programa_controle_cancer_mama/deteccao_precoce>. Acesso em: 06 out. 2018.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Estadiamento. Rio de Janeiro: INCA, 2018 c. Disponível em <http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?ID=54>. Acesso em: 05 out. 2018.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Outubro rosa- material de divulgação. Rio de Janeiro: INCA, 2016. Disponível em <<http://www.inca.gov.br/outubro-rosa/material-divulgacao.asp>>. Acesso em: 06 out. 2018.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Controle do câncer de mama- tratamento. Rio de Janeiro: INCA, 2016 a. Disponível em <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/acoes_programas/site/home/nobrasil/programa_controlo_cancer_mama/tratamento>. Acesso em: 27 out. 2017.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Quimioterapia. Rio de Janeiro: INCA, 2018 d. Disponível em <http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=101>. Acesso em: 07 out. 2018.

INSTITUTO NEO MAMA DE PREVENÇÃO E COMBATE AO CÂNCER DE MAMA. Outubro Rosa. Santos- SP, 2009. Disponível em: <<http://www.outubrorosa.org.br/>>. Acesso em: 02 out. 2018.

INSTITUTO ONCOGUIA. O que é câncer. 2017. Disponível em: <<http://www.oncoguia.org.br/conteudo/cancer/12/1/>>. Acesso em: 28 ago. 2018.

INSTITUTO ONCOGUIA. Estadiamento do câncer de mama. 2017 a. Disponível em: <<http://www.oncoguia.org.br/conteudo/estadiamento-do-cancer-de-mama/1394/264/>>. Acesso em: 28 ago. 2018.

INSTITUTO ONCOGUIA. Tipos de radioterapia. 2014. Disponível em: <<http://www.oncoguia.org.br/conteudo/tipos-de-radioterapia/4625/698/>>. Acesso em: 07 out. 2018.

INSTITUTO ONCOGUIA. Radioterapia para câncer de mama. 2014 a. Disponível em: <<http://www.oncoguia.org.br/conteudo/radioterapia-para-cancer-de-mama/1406/265/>>. Acesso em: 27 out. 2017.

INSTITUTO ONCOGUIA. Hormonioterapia para câncer de mama. 2017 b. Disponível em: < <http://www.oncoguia.org.br/conteudo/terapia-alvo-para-cancer-de-mama/1771/265/>>. Acesso em: 27 out. 2017.

INSTITUTO ONCOGUIA. Terapia alvo para câncer de mama. 2017 c. Disponível em: < <http://www.oncoguia.org.br/conteudo/hormonioterapia-para-cancer-de-mama/1404/265/>>. Acesso em: 27 out. 2017.

INSTITUTO ONCOGUIA. Quimioterapia para câncer de mama. 2017 d. Disponível em: < <http://www.oncoguia.org.br/conteudo/quimioterapia-para-cancer-de-mama/1405/265/>>. Acesso em: 27 out. 2017.

INSTITUTO ONCOGUIA. Classificação do câncer de mama. 2017 e. Disponível em: < <http://www.oncoguia.org.br/conteudo/classificacao-do-cancer-de-mama/6572/264/>>. Acesso em: 16 out. 2018.

JABIR, Nasimudeen R.; TABREZ, Shams.; ASHRAF, Ghulam M. et al. Nanotechnology-based approaches in anticancer research. **International Journal of Nanomedicine**, n.7, p. 4391-4408, 2012. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22927757>>. Acesso em: 18 nov. 2017.

JAIN, Tapan K. et al. Magnetic nanoparticles with dual functional properties: drug delivery and magnetic resonance imaging. **Biomaterials**, v. 29, n. 29, p. 4012-4021, 2008. Disponível em: < <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0142961208004717>>. Acesso em: 10 set. 2018.

KITA, Eiji et al. Ferromagnetic nanoparticles for magnetic hyperthermia and thermoablation therapy. **Journal of physics D: Applied physics**, v. 43, n. 47, p. 474011, 2010. Disponível em: < <http://iopscience.iop.org/ez28.periodicos.capes.gov.br/article/10.1088/0022-3727/43/47/474011/meta>> Acesso em: 28 out. 2018.

KOSSATZ, Susanne et al. Efficient treatment of breast cancer xenografts with multifunctionalized iron oxide nanoparticles combining magnetic hyperthermia and anti-cancer drug delivery. **Breast Cancer Research**, v. 17, n. 1, p. 66, 2015. Disponível em: <

<https://breast-cancer-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13058-015-0576-1>. Acesso em: 10 set. 2018.

KUMAR, S. Rajesh et al. Quercetin conjugated superparamagnetic magnetite nanoparticles for in-vitro analysis of breast cancer cell lines for chemotherapy applications. **Journal of colloid and interface science**, v. 436, p. 234-242, 2014. Disponível em: < <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021979714006213>>. Acesso em: 10 set. 2018.

KUMAR, Robby. Breast cancer tumor markers. **Journal of Solid Tumors**, v. 2, n. 1, p. 43, 2012. Disponível em: < <http://www.sciedu.ca/journal/index.php/jst/article/view/391>>. Acesso em: 15 set. 2018.

LI, Wei-Ming et al. Amifostine-conjugated pH-sensitive calcium phosphate-covered magnetic-amphiphilic gelatin nanoparticles for controlled intracellular dual drug release for dual-targeting in HER-2-overexpressing breast cancer. **Journal of Controlled Release**, v. 220, p. 107-118, 2015. Disponível em: < <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168365915301887>>. Acesso em: 10 set. 2018.

LIBRARY OF INTEGRATED NETWORK-BASED CELLULAR SIGNATURES. Harvard Medical School: LINCS, 2018. Disponível em: <<http://lincs.hms.harvard.edu/db/>>. Acesso em: 18 set. 2018.

LIMA, Débora Rodrigues. **Síntese, caracterização e análise da toxicidade in vitro e in vivo de nanopartículas magnéticas**. 2016. 101f. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde, Universidade Federal de Goiás, Jataí, 2016. Disponível em: < <https://repositorio.bc.ufg.br/tede/handle/tede/7457#preview-link0>>. Acesso em: 28 out. 2017.

MA, Ming; ZHANG, Yu; GU, Ning. Estimation the tumor temperature in magnetic nanoparticle hyperthermia by infrared thermography: Phantom and numerical studies. **Journal of thermal biology**, v. 76, p. 89-94, 2018. Disponível: <

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0306456518301049>>. Acesso em: 01 set. 2018.

MA, Zhiya; LIU, Huizhou. Synthesis and surface modification of magnetic particles for application in biotechnology and biomedicine. **China Particuology**, v. 5, n. 1, p. 1–10, 2007. Disponível em: <
<http://www.sciencedirect.com.ez28.periodicos.capes.gov.br/science/article/pii/S1672251507000024>>. Acesso em 19 nov. 2017.

MAJD, Mostafa Heidari et al. Tamoxifen loaded folic acid armed PEGylated magnetic nanoparticles for targeted imaging and therapy of cancer. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 106, p. 117-125, 2013. Disponível em: <
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0927776513000738>>. Acesso em: 10 set. 2018.

MARCU, A. et al. Magnetic iron oxide nanoparticles as drug delivery system in breast cancer. **Applied Surface Science**, v. 281, p. 60-65, 2013. Disponível em: <
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169433213003905>>. Acesso em: 10 set. 2018.

MARTINÊZ, Gustavo Adolfo Lopez. **Síntese de nanopartículas magnéticas com elevada magnetização de saturação e estabilidade química**. 2013. 62f. Dissertação (Mestrado). Universidade de São Paulo, São Carlos, 2013. Disponível em: <
<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/75/75134/tde-30072013-093936/en.php>>. Acesso em: 30 ago. 2018.

MATOS, Breno N. et al. Preparações farmacêuticas e cosméticas com uso de nanotecnologia. **Brasília Med**, v. 52, n. 1, p. 8-20, 2015. Disponível em: <
<http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:pFFf76pxfE8J:www.rbm.org.br/expo-rt-pdf/37/v52n1a02.pdf+&cd=1&hl=pt-BR&ct=clnk&gl=br>>. Acesso em: 30 ago. 2018.

MATSUDA, Shofu et al. Synthesis of cobalt ferrite nanoparticles using spermine and their effect on death in human breast cancer cells under an alternating magnetic field. **Electrochimica Acta**, v. 183, p. 153-159, 2015. Disponível em: <

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0013468615300190>>. Acesso em: 10 set. 2018.

MINISTÉRIO DE ESTADO DA SAÚDE. Portaria nº 874, de 16 de maio de 2013. Institui a Política Nacional para a Prevenção e Controle do Câncer na Rede de Atenção à Saúde das Pessoas com Doenças Crônicas no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). **Diário Oficial da União**, Seção 1, de 17 de maio de 2013, p. 129. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2013/prt0874_16_05_2013.html>. Acesso em: 01 out. 2018.

MINISTÉRIO DE ESTADO DA SAÚDE. Portaria conjunta nº 04, de 23 de janeiro de 2018. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama. **Diário Oficial da União**, 2018. Disponível em: < <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/fevereiro/07/PORTARIA-no-04-PCDT.carcinoma.mama.2018.pdf>>. Acesso em: 02 out. 2018.

MOHAMMAD, Faruq; YUSOF, Nor Azah. Doxorubicin-loaded magnetic gold nanoshells for a combination therapy of hyperthermia and drug delivery. **Journal of colloid and interface science**, v. 434, p. 89-97, 2014. Disponível em: < <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021979714005232>>. Acesso em: 10 set. 2018.

MOHAMMED, Leena et al. Magnetic nanoparticles for environmental and biomedical applications: A review. **Particuology**, v. 30, p. 1-14, 2017. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1674200116300852>>. Acesso em: 01 nov. 2017.

MUNNIER, E. et al. Novel method of doxorubicin–SPION reversible association for magnetic drug targeting. **International journal of pharmaceutics**, v. 363, n. 1-2, p. 170-176, 2008. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S037851730800495X>>. Acesso em: 10 set. 2018.

NAKANISHI, Takuya et al. In Vitro Investigation of the Effect of Intracellular and Extracellular Magnetite Nanoparticles Subjected to Alternating Magnetic Field on MCF-7 Human Breast Cancer Cells. **ChemistrySelect**, v. 1, n. 19, p. 6092-6102, 2016. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/slct.201601179>>. Acesso em: 10 set. 2018.

NETO, Morun Bernardino. **Origem da estabilização de eritrócitos por sorbitol**. 2006. 67f. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Genética e Bioquímica, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2006. Disponível em: <<https://repositorio.ufu.br/handle/123456789/15835>>. Acesso em: 08 nov. 2017.

NOSRATI, Hamed; RASHIDI, Nafis; DANAFAR, Hossein; MANJILI, Kheiri Hamidreza. Anticancer activity of tamoxifen loaded tyrosine decorated biocompatible Fe₃O₄ magnetic nanoparticles against breast cancer cell lines. **Journal of Inorganic and Organometallic Polymers and Materials**, v. 28, n. 3, p. 1178-1186, 2018. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s10904-017-0758-7>>. Acesso em: 10 set. 2018.

NOSRATI, Hamed; SEFIDI Naser; SHARAFI, Ali; DANAFAR Hossein; MANJILI, Kheiri Hamidreza. Bovine serum albumin (BSA) coated iron oxide magnetic nanoparticles as biocompatible carriers for curcumin-anticancer drug. **Bioorganic chemistry**, v. 76, p. 501-509, 2018. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0045206817308556>>. Acesso em: 10 set. 2018.

OH, Yunok et al. Magnetic hyperthermia and pH-responsive effective drug delivery to the sub-cellular level of human breast cancer cells by modified CoFe₂O₄ nanoparticles. **Biochimie**, v. 133, p. 7-19, 2017. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300908416303157>>. Acesso em: 10 set. 2018.

OLIVEIRA, Tiago Ribeiro de. **Estudo da hipertermia como agente de controle e liberação de quimioterápicos: análise e desenvolvimento de dispositivos de aquecimento**. 2014. 213f. Tese (Doutorado) – Instituto de Física, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2014.

Disponível em: < <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/43/43134/tde-06112014-103557/pt-br.php>>. Acesso em: 08 nov. 2017.

ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS NO BRASIL. OMS: câncer mata 8,8 milhões de pessoas anualmente no mundo. ONUBR, 2017. Disponível em <<https://nacoesunidas.org/oms-cancer-mata-88-milhoes-de-pessoas-anualmente-no-mundo/>> Acesso em: 25 out. 2017.

PARSIAN, Maryam et al. Loading of Gemcitabine on chitosan magnetic nanoparticles increases the anti-cancer efficacy of the drug. **European journal of pharmacology**, v. 784, p. 121-128, 2016. Disponível em: < <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014299916303193>>. Acesso em: 10 set. 2018.

PASSANHA, Adriana et al. Efeito da ingestão de gorduras e carne vermelha sobre o desenvolvimento do câncer colorretal. **Nutr Bras**, v. 11, n. 4, p. 250-4, 2012. Disponível em: <https://www.researchgate.net/profile/Luiza_Antoniazzi/publication/291357220_Efeito_da_ingestao_de_gorduras_e_carne_vermelha_sobre_o_desenvolvimento_do_cancer_colorretal/links/56a2a6c408ae232fb201c9b8/Efeito-da-ingestao-de-gorduras-e-carne-vermelha-sobre-o-desenvolvimento-do-cancer-colorretal.pdf>. Acesso em: 04 out. 2018.

PEREIRA, Pâmella Lêdo; NUNES, Ana Léia Santos; DUARTE, Stênio Fernando Pimentel. Qualidade de vida e consumo alimentar de pacientes oncológicos. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 61, n. 3, p. 243-51, 2015. Disponível em: < http://www.inca.gov.br/rbc/n_61/v03/pdf/07-artigo-qualidade-de-vida-e-consumo-alimentar-de-pacientes-oncologicos.pdf>. Acesso em: 29 out. 2017.

PROW, Tarl. W.; GRICE, Jeffrey E.; LIN, Lynlee L.; FAYE, Rokhaya; BUTLER, Margaret; BECKER, Wolfgang; et al. Nanoparticles and microparticles for skin drug delivery. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 63, n. 6, p. 470-491, 2011. Disponível em:<<http://www.sciencedirect.com.ez28.periodicos.capes.gov.br/science/article/pii/S0169409X11000160>>. Acesso em: 19 nov. 2017.

QUINTÃO, Carolina Capobianco Romano. **Avaliação in vitro da atividade antimicrobiana e citotoxicidade de substâncias naturais frente a microrganismos causadores de mastite bovina**. 2009. 99f. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas, Universidade Federal Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2009. Disponível em: <<https://repositorio.ufjf.br/jspui/handle/ufjf/3966>>. Acesso em: 08 nov. 2017.

REDDY, L. Harivardhan et al. Magnetic nanoparticles: design and characterization, toxicity and biocompatibility, pharmaceutical and biomedical applications. **Chemical reviews**, v. 112, n. 11, p. 5818-5878, 2012. Disponível em: <<https://pubs-acsc-org.ez28.periodicos.capes.gov.br/doi/abs/10.1021/cr300068p>>. Acesso em: 02 set. 2018.

RÍOS, Liliana Patricia Ramírez. **Superpara-and paramagnetic polymer colloids by miniemulsion processes**. 2004. 123f. Dissertação (Mestrado). Universität Potsdam, Potsdam, 2004. Disponível em: <<https://publishup.uni-potsdam.de/opus4-ubp/frontdoor/deliver/index/docId/129/file/ramirez.pdf>>. Acesso em: 28 out. 2018.

ROCHA, Clarissa Ribeiro Reily. **Mecanismos de resistência à quimioterápicos em células tumorais**. 2015. 45f. Tese (Doutorado) – Programa de Pós-Graduação Interunidades em Biotecnologia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2015. Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/87/87131/tde-11032016-101628/pt-br.php>>. Acesso em: 25 out. 2017.

ROSE, P. Arsula et al. Drug embedded PVP coated magnetic nanoparticles for targeted killing of breast cancer cells. **Technology in cancer research & treatment**, v. 12, n. 5, p. 463-472, 2013. Disponível em: <<http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.7785/tcrt.2012.500333>>. Acesso em: 10 set. 2018.

ROSSI, Liane M. et al. Magnetic nanomaterials in catalysis: advanced catalysts for magnetic separation and beyond. **Green Chemistry**, v. 16, n. 6, p. 2906-2933, 2014. Disponível em: <<http://pubs-rsc-org.ez28.periodicos.capes.gov.br/en/content/articlehtml/2014/gc/c4gc00164h>> Acesso em: 02 set. 2018.

SANTOS, Danúbia Bonfanti. **Avaliação dos efeitos de compostos orgânicos de selênio e de telúrio sobre a integridade estrutural e funcional de células sanguíneas humanas**. 2009.

97f. Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Bioquímica Toxicológica, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2009. Disponível em: < http://cascavel.ufsm.br/tede/tde_arquivos/3/TDE-2009-03-30T132449Z-1949/Publico/DANUBIABONFANTIDOSSANTOS.pdf>. Acesso em: 28 out. 2017.

SATTARAHMADY, N. et al. Albumin coated arginine-capped magnetite nanoparticles as a paclitaxel vehicle: Physicochemical characterizations and in vitro evaluation. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 36, p. 68-74, 2016. Disponível em: < <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1773224716301253>>. Acesso em: 10 set. 2018.

SEMKINA, Alevtina S. et al. Multimodal doxorubicin loaded magnetic nanoparticles for VEGF targeted theranostics of breast cancer. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine**, 2018. Disponível em: < <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1549963418300911>>. Acesso em: 10 set. 2018.

SERRANO, Rodrigo; THEODORO, Thérèse Rachell; DA SILVA PINHAL, Maria Aparecida. Oncogenes, genes supressores de tumores, microRNAs e o desenvolvimento de tumores. **RBM rev. bras. med**, v. 71, 2014. Disponível em: < http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?id_materia=5869&fase=imprime>. Acesso em: 05 out. 2018.

SHAH, Birju P. et al. Core-shell nanoparticle-based peptide therapeutics and combined hyperthermia for enhanced cancer cell apoptosis. **Acs Nano**, v. 8, n. 9, p. 9379-9387, 2014. Disponível em: < <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/nn503431x>>. Acesso em: 10 set. 2018.

SHIN, Ueon Sang et al. Super-magnetic smart hybrid doxorubicin loaded nanoparticles effectively target breast adenocarcinoma cells. **Microporous and Mesoporous Materials**, v. 243, p. 206-213, 2017. Disponível em: < <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1387181116305662>>. Acesso em: 10 set. 2018.

SIMÕES, Sheila Grandinetti. **Análise das propriedades magnéticas e estudo de hipertermia de nanopartículas de Fe₃O₄**. 2013. 13f. Tese (Doutorado) - Instituto de Física Gleb Wataghin, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2013. Disponível em: <http://www.ifi.unicamp.br/~lunazzi/F530_F590_F690_F809_F895/F530_F590_F690_895/F530_F590_F690_F895_2013_sem1/SheilaS_Kleber_RF_F590_sO.pdf>. Acesso em: 26 out. 2017.

SONG, Wenxing et al. Magnetic-silk core-shell nanoparticles as potential carriers for targeted delivery of curcumin into human breast cancer cells. **ACS Biomaterials Science & Engineering**, v. 3, n. 6, p. 1027-1038, 2017. Disponível em: <<https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acsbomaterials.7b00153>>. Acesso em: 10 set. 2018.

STAPF, Marcus et al. Heterogeneous response of different tumor cell lines to methotrexate-coupled nanoparticles in presence of hyperthermia. **International journal of nanomedicine**, v. 11, p. 485, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4745830/>>. Acesso em: 10 set. 2018.

UNSOY, Gozde et al. Synthesis of Doxorubicin loaded magnetic chitosan nanoparticles for pH responsive targeted drug delivery. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 62, p. 243-250, 2014. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0928098714002267>>. Acesso em: 10 set. 2018.

VARSHOSAZ, Jaleh et al. Targeted delivery of doxorubicin to breast cancer cells by magnetic LHRH chitosan bioconjugated nanoparticles. **International journal of biological macromolecules**, v. 93, p. 1192-1205, 2016. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0141813016307796>>. Acesso em: 10 set. 2018.

VENDRAME, Sheila Caroline. **Síntese, caracterização e análise de citotoxicidade de nanopartículas de magnetita para aplicações biomédicas**. 2011. 82f. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual do Centro-Oeste, Guarapuava, 2011. Disponível em: <<http://tede.unicentro.br:8080/jspui/handle/tede/430>>. Acesso em: 28 out. 2017.

VIEIRA, Débora Braga; GAMARRA, Lionel Fernel. Avanços na utilização de nanocarreadores no tratamento e no diagnóstico de câncer. **Einstein** (São Paulo) [online], v. 14, n. 1, p. 99-103, 2016. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S167945082016000100099&script=sci_abstract&tlng=pt>. Acesso em: 18 nov. 2017.

VIOTA, J. L. et al. Functionalized magnetic nanoparticles as vehicles for the delivery of the antitumor drug gemcitabine to tumor cells. Physicochemical in vitro evaluation. **Materials Science and Engineering: C**, v. 33, n. 3, p. 1183-1192, 2013. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0928493112005668>>. Acesso em: 10 set. 2018.

WALUM, E.; STRENBORG, K.; JENSSEN, D. 1990. **Understanding cell toxicology: principles and practice**: 97-111.

WANI, Kirtee D. et al. Synthesis, characterization and in vitro study of biocompatible cinnamaldehyde functionalized magnetite nanoparticles (CPGF Nps) for hyperthermia and drug delivery applications in breast cancer. **PloS one**, v. 9, n. 9, p. e107315, 2014. Disponível em: < <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0107315>>. Acesso em: 10 set. 2018.

WHITE, I. R.; MARTY, J. P.; SANNER, T.; J. VAN ENGELEN. Preliminary opinion on safety of nanomaterials in cosmetic products. 2007. Disponível em: < http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_sccp/docs/sccp_o_099.pdf>. Acesso em: 19 nov. 2017.

XIE, Wensheng et al. Injectable and self-healing thermosensitive magnetic hydrogel for asynchronous control release of doxorubicin and docetaxel to treat triple-negative breast cancer. **ACS applied materials & interfaces**, v. 9, n. 39, p. 33660-33673, 2017. Disponível em: < <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acsami.7b10699>>. Acesso em: 10 set. 2018.

YALLAPU, Murali M. et al. Curcumin-loaded magnetic nanoparticles for breast cancer therapeutics and imaging applications. **International journal of nanomedicine**, v. 7, p. 1761,

2012. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3356199/>>. Acesso em: 10 set. 2018.

ZOU, Yan et al. Doxorubicin-loaded mesoporous magnetic nanoparticles to induce apoptosis in breast cancer cells. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 69, p. 355-360, 2015. Disponível em: < <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0753332214002078>>. Acesso em: 10 set. 2018.

**MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO**

Universidade Federal de Ouro Preto – UFOP

Escola de Farmácia**CERTIFICADO DE CORREÇÃO**

Certifico que a discente Thaís Miranda de Almeida, número de matrícula 12.2.2084, defendeu a Monografia intitulada “Nanopartículas magnéticas e sua aplicação no tratamento do câncer de mama”, em 11 de dezembro de 2018 e REALIZOU TODAS AS CORREÇÕES REQUERIDAS PELA COMISSÃO AVALIADORA.

Ouro Preto, 18 / 12 / 2018

Prof. Dr. Elton Luiz Silva
Orientador
(DEFAR-EF-UFOP)