DESAFIO DO TRATAMENTO DE CÂNCER APLICAÇÃO DE NANOTECNOLOGIA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA.

CHALLENGE OF CANCER TREATMENT APPLICATIONS OF NANOTECHNOLOGY: A SYSTEMATIC REVIEW.

Adriana Leonardo Lima Silva
Técnica em química pelo IFF campus Itaperuna -RJ, concluído em 2018. Operadora de computador pelo SENAI de Itaperuna- RJ, concluído em 2019. Atualmente graduanda em Biomedicina pela Universidade Fundação São José (UNIFSJ) Itaperuna- Rj onde atua em um projeto de um novo protoloco para o exame papanicolau questionando a utilização do clarificador cancerígeno xilol e como monitora de biofísica.

Paula Rocha De Moraes
Biomédica, CRBM nº 33762, Graduada pela Faculdade de Minas FAMINAS - Muriaé (2013). Realizou projetos ligados à análises parasitológicas e genética durante sua formação acadêmica. Organizou e participou de eventos culturais, educacionais e sociais ao longo do curso complementando sua base sócio-educacional para pleno exercício do educar. Pós graduada e especialista em Citologia Clínica pela Fundação Técnico Educacional Souza Marques (2015). Atualmente, Coordenadora do Curso de Biomedicina e docente do ensino superior no Centro Universitário São José de Itaperuna no estado do Rio de Janeiro, ministrando as disciplinas de Citologia oncótica, virologia humana, reprodução assistida, biossegurança, bioética, introdução a Biomedicina e parasitologia clínica, membro do Núcleo Docente Estruturante - NDE e professora no Curso Técnico em Enfermagem no Centro de Extensão e Formação Oficina do Corpo - CEFOC e gerente administrativa na empresa de assistência domiciliar Oficina do Corpo Home Care. Mestranda em Ciência das Religiões na Faculdade UNIDA.

Darlan Silveira Marum
Doutor em Engenharia e Ciência dos Materiais pela Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro - UENF (2018), . Mestre em Engenharia e Ciência dos Materiais pela Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro - UENF (2013), ambos com enfase na área de: Polímeros e compósitos, tendo como pesquisa, modificações químicas em polímeros naturais. Possui graduação em Química pela Faculdade Santa Marcelina - FASM (2010). Atua como professor no Centro Universitário São José de Itaperuna - UNIFSJ, ministrando as seguintes disciplinas: Química Geral, Química Analítica, Química Inorgânica, Bioquímica e Laboratório de Química Analítica.

RESUMO

O câncer é uma doença que vem crescendo na atualidade, tanto na incidência como na busca por um tratamento eficaz. Esta doença surge a partir de uma falha no ciclo celular que resulta na alta reprodução de células mutadas. Possui várias causas que variam de externas, internas ou outras, contudo ela ocorre quando há alterações no mecanismo de regulação do ciclo celular. Vem

aumentando ao longo dos anos principalmente pela modificação do estilo de vida do homem. O seu diagnóstico tem individualidades, pois a doença se manifesta em lugares diferentes gerando tipos diferentes de câncer. Tratamentos alternativos para o câncer não são apenas avanços científicos e terapêuticos na medicina, mas representam também um alívio diante de uma doença tão temida pela humanidade. O presente estudo consiste em uma revisão bibliográfica sistemática com foco no tratamento de câncer por nanotecnologia. A Nanotecnologia consiste em manejar matéria que corresponde em escala ao bilionésimo metro e apresenta características específicas nos átomos.
PALAVARAS-CHAVE: Câncer, tumor, tratamento e nanotecnologia.

ABSTRACT

Cancer is a disease that is growing today, both in incidence and in the search for an effective treatment. This disease arises from a failure in the cell cycle that results in high reproduction of mutated cells. It has several causes that vary from external, internal or other, however it occurs when there are changes in the mechanism of regulation of the cell cycle. It has increased over the years mainly by modifying the man's lifestyle. Your diagnosis has individualities, because the disease manifests itself in different places generating different types of cancer. Alternative cancer treatments are not only scientific and therapeutic advances in medicine, but they also represent a relief from a disease so feared by humanity. The present study consists of a systematic bibliographical review focused on the treatment of cancer by nanotechnology. Nanotechnology consists of handling matter that corresponds in scale to the billionth meter and has specific characteristics in the atoms.

KEY WORDS: Cancer, tumor, treatment and nanotechnology.

1 Introdução

O câncer é uma das principais causas de morte no mundo, sendo responsável por cerca de 9,6 milhões de mortes em 2018. A nível global, uma em cada seis mortes são relacionadas à doença (OPAS, 2018)

Esta doença pode se desencadear por inúmeros motivos, podendo ser genéticos ou não. Esta consiste em uma divisão rápida de células mutadas que possuem a capacidade de disseminar-se entre os tecidos e órgãos do corpo independente à estrutura afetada inicialmente (JEMAL, 2014).

As células que formam os tecidos do corpo humano se dividem, amadurecem e morrem, renovando-se a cada ciclo. Esse ciclo consiste em um processo regulado e seguro com algumas etapas: a primeira etapa denominada G1 ocorre a síntese e crescimento celular, na fase S ocorre a duplicação do material genético (DNA), na fase G2 acontece novamente o crescimento célula, na fase M decorre a mitose e ao fim a citocinese (divisão do citoplasma). Para que cada etapa seja concluída com sucesso, de uma etapa para outra há pontos de checagem que averiguam as resultantes de cada etapa (INCA, 2019).

Entre G1 e S é analisado se está favorável para a divisão celular prosseguir e a célula pode interromper o ciclo e tentar remediar a condição problemática, ou a célula pode avançar para G_0 e esperar as condições melhorarem entre a G2 e antes do fim da fase M, também há uma verificação dos danos no DNA no ponto G1, se a célula que não atenda a todos os requisitos não poderá progredir para a fase S (MALUMBRES, 2009). A checagem G2/M impede a entrada na fase mitótica se determinadas condições não forem identificadas, o tamanho das células e as reservas de proteína são avaliados, o papel mais importante deste ponto é garantir que todos os cromossomos tenham sido replicados e que o DNA replicado não seja danificado, caso os mecanismos de checagem detectarem problemas com o DNA, o ciclo celular é interrompido até completar a replicação do DNA ou reparar o DNA danificado (NEPOMUCENO, 2017). O ponto de checagem M ou ponto de verificação do fuso, determina se todas as cromátides irmãs estão corretamente ligadas aos microtúbulos do fuso, por a separação das cromátides irmãs durante a anáfase é um passo irreversível, o ciclo não prosseguirá até que os cinetócoros de cada par de cromátides-irmãs estejam firmemente ancorados a pelo menos duas fibras de fuso provenientes de polos opostos da célula (ALBERTS, 2010).

Um marco das células cancerígenas é ignorar os pontos de checagem e outros meios de verificação da qualidade do ciclo celular e também podem se dividir muitas vezes mais do que uma célula normal do corpo. Assim, o tumor se forma a partir da proliferação e crescimento anormal dessa célula. (STIVAROU & PATSAVOUDI, 2015).

O câncer não tem uma causa única, há diversas causas externas (presentes no meio ambiente) e internas (como hormônios, condições imunológicas e mutações genéticas) e os fatores podem interagir de diversas formas, dando início ao surgimento do câncer, entre 80% e 90% dos casos de câncer estão associados a causas externas (INCA, 2018). A investigação para identificação da doença pode ser feita através de acompanhamento clínico, mas se é utilizado como padrão-ouro o diagnóstico histopatológico possuindo sinais e sintomas variados que estão relacionados com a localização, tipo celular envolvido e grau de evolução e infecções secundárias (BATISTA, 2015).

"O tratamento convencional do câncer é feito através de cirurgias, quimioterapia, radioterapia ou transplante de medula óssea. Em muitos casos, é necessário combinar mais de uma modalidade" (INCA, 2019).

A Nanotecnologia está associada à manipulação da matéria em escala nanométrica (correspondente a um bilionésimo do metro). Nesta escala, os átomos revelam características peculiares podendo apresentar tolerância à temperatura, cor, reatividade química, condutividade elétrica, ou mesmo exibir força de intensidade extraordinária, tornando-se assim vantajosos para a constituição de nanopartículas usadas em métodos de diagnóstico e tratamento de câncer (CHAN, 2017. ASLAN, 2013).

A identificação das nanopartículas ocorre por vetorização que é dividida em dois tipos diferentes, a vetorização passiva é o acúmulo de nanopartículas nos tumores sólidos devido à fisiologia anormal dos neovasos presentes nos tumores sólidos e a vetorização ativa caracteriza-se pelo uso de ligantes da superfície das nanopartículas que irão interagir especificamente com as células tumorais (OLIVEIRA, 2012).

Os nanocarreadores de fármacos com tamanho entre 100 e 200 nm são apontados como ideais por causa de não serem filtrados por outros órgãos, entretanto, partículas com diâmetros menores que 5 nm, são rapidamente

eliminadas da circulação pela filtragem renal, enquanto partículas de tamanho até 15 µm se acumulam no fígado, baço e medula óssea (PETROS, 2010).

O presente artigo tem como objetivo apresentar um novo método de tratamento do câncer a partir utilização de nanotecnologia como forma de eliminar as células mutadas, abordando sua eficácia e vantagens, a partir de uma revisão bibliográfica sistemática de artigos que abordam a temática.

2 Metodologia

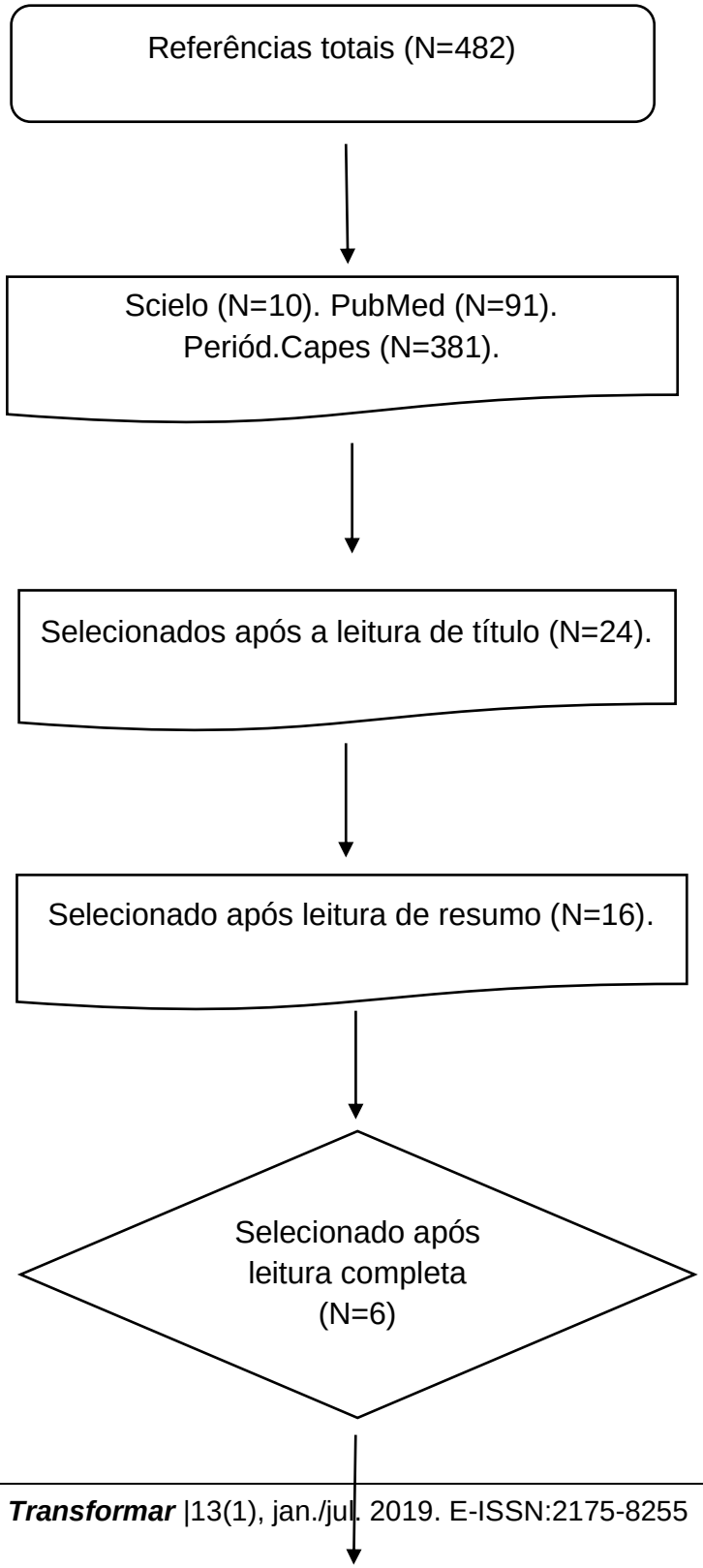
A metodologia adotada foi uma revisão sistemática que consiste em um método de sinopse de evidências que analisa criticamente e interpreta as pesquisas relevantes disponíveis para um tema, área do conhecimento ou fenômeno de interesse. Se trata de método para identificar, selecionar e avaliar a qualidade de evidências, as revisões sistemáticas são estudos produzidos por uma metodologia confiável, rigorosa e estratégia para identificar estudos relevantes deve estar claramente delineada. “Em particular, deve-se definir o quanto a busca será estendida para inclusão de estudos não publicados, uma vez que seus resultados podem sistematicamente diferir dos estudos publicados” (BRASIL, 2012).

As bases de dados escolhidas para pesquisa de artigos foram: Scielo, Periódico CAPES e PubMed e se utilizou as palavras-chave: câncer, tumor e nanotecnologia. O período de tempo foi delimitado entre 2009 a 2019 e foi realizada em maio a junho de 2019. Sendo inclusos na pesquisa artigos de Língua Portuguesa e Inglesa. A exclusão do artigo foi feita em três etapas que estão explícitas na figura 1, a partir disso os artigos incluídos foram utilizados para redigir este.

3 Resultados

A partir da leitura integral 6 artigos selecionados para esta revisão sistemática foi definida a unidade de análise que compreende em tratamento de câncer por nanotecnologia. No cruzamento das referências com as palavras-chave citadas, com restrição de datas obteve-se: 482 referencias potencialmente relevantes na busca eletrônica de artigos. Do número total de artigos selecionados no período de tempo determinado, se observou que a maioria dos

artigos foram publicados partir do ano de 2010. A base de pesquisa PubMed foi a que apresentou mais artigos utilizados. As referências selecionadas foram submetidas a uma apreciação qualitativa com o auxílio dos critérios de inclusão supracitados e da leitura analítica de cada uma delas. A relação dos artigos utilizados consta na figura 1 abaixo:



Scielo (N=1). PubMed (N=3). Periód.Capes (N=2).

Figura 01: Fluxograma do processo para selecionar artigos. O número de artigos de cada etapa está indicado no parêntese.
Fonte: Autoria própria.

4 Discussão

Nano-sistemas com aplicabilidade em tratamentos do câncer visam cruzar as principais adversidades do organismo, discernir e se acumular em alguns tipos de tumores e principalmente, conduzir fármacos em direção as células cancerosas. A vantagem da utilização de nanopartículas no tratamento de câncer sólidos é relacionada ao seu alcance intracelular, a baixa dose e ao fato de que esses sistemas atingem unicamente células cancerosas, não as células sadias.

As nanopartículas (NPs) magnéticas são constituídas de meios sólidos (sólidos granulares) ou meios líquidos (fluidos magnéticos ou ferrofluidos) (FALLEIROS et al, 2011). Os exemplos supracitados evidenciam duas formas de tratamento. A hipertemia magnética consiste em uma prática para acarretar lise celular através do calor a partir de um campo magnético de corrente alterada a vibração das partículas magnéticas provoca a liberação gradual da droga contida e a segunda forma de utilização é a hipertemia intraclelular, que utiliza o magnetismo associado a lipossomas (hipertermia intracelular) para carregar fármacos. Ambas nanomoléculas podem ser aplicadas diretamente no tumor ou direcionadas a partir de um campo magnético externo ao corpo. Estas são excretadas pelo fígado e as que cujo diâmetro ultrapassa os 30 nm são, segundo mais rapidamente eliminadas via baço e fígado.

Denominado como uma terapia não convencional, a fototerapia associada a nanopartículas possuem duas vertentes que se assemelham ao magnetismo, porém utilizando a administração de laser de comprimento de onda para

transferência de calor. A terapia de fotodinâmica equivale a utilização de fármacos ativados pela luz que após a biodistribuição adequada e irradiação leva a uma reação que acarreta a apoptose da célula cancerígena, já a terapia fototérmica expressa-se em um processo químico de aquecimento acima de 41º causando a desnaturação controlada do sangue e de proteínas que induz em apoptose (COSTA, 2017).

A utilização de nanopartículas do tipo lipossomos que alteram a farmacocinética e biodistribuição dos fármacos também são utilizadas no combate ao câncer. Com o direcionamento do fármaco por vetorização ativa ou passiva estes direcionam os fármacos diretamente ao tumor e ainda podem ser utilizados na terapia fotodinâmica para potencializar a acumulação do fármaco no tumor (VIEIRA, 2016).

O jornal Internacional de Nanomedicina publicou em 2014 um artigo sobre a utilização de drogas antimetabólicas (MTX) e nanotecnologia para o tratamento de câncer. O metotrexato (MTX) é uma droga antimetabólica que possue uma eficiência limitada a resistência celular da célula tumoral, contudo se observou a eficácia do derivado desta droga que é chamado de MTX dietilester [MTX $(OEt)_2$]. Este desencadeou a morte celular apoptótica e a parada do ciclo celular na fase S foi induzida apenas pela solução de MTX $(OEt)_2$ e a nanoencapsulação do fármaco melhorou a indução de apoptose para a linhagem celular que apresenta resistência ao MTX por falta de receptores de transporte (YURGEL, 2014).

Recentemente, desenvolveram um sistema híbrido composto por uma dispersão de monoestearato de sorbitano em triglicerídeos de cadeia média, circundado por uma parede polimérica e estabilizado por micelas de polissorbato que é chamado de nanocápsulas de núcleo lipídico (LNCs) (MOURA, 2011). As LNCs são nanocarreadores interessantes para a terapia de tumores, sua avaliação da toxicidade aguda e subcrônica, não demonstrou toxicidade e indicou que elas podem ser candidatas seguras à administração de medicamentos (BERNARDI, 2009).

Conclusão

Resultado em uma alta seletividade de tratamento com cada vez mais células sadias preservadas, a vantagem da utilização de nanopartículas no tratamento de câncer é relacionada ao seu alcance intracelular, a baixa dose e ao fato de que esses sistemas atingem unicamente células cancerosas, não as células sadias. O que pode se concluir é que este tipo de tratamento apresenta uma eficácia significativa mediante a esta doença.

Entretanto, ainda se tem uma insegurança mediante ao seu uso pelo fato da possibilidade de interações desconhecidas da nanotecnologia com as inúmeras reações e compostos presentes no corpo humano. E também, não se descarta a possibilidade de efeito tóxico pelo fato dos nanocarregadores serem altamente permissíveis a membrana celular, mas é restrito a quantidade de informações a respeito desse efeito tóxico.

Contudo, vem se desenvolvendo cada vez mais nanopartículas inertes que efetuam êxito o direcionamento do fármaco ao tumor e estas serão provavelmente uma maneira segura de se combater o câncer.

Referências

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados/ Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia**. – Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2012.

OPAS. Organização Pan-Americana de Saúde. **Folha informativa -Câncer**. Disponível em: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5588:folha-informativa-cancer&Itemid=1094. Acessado em 26 de maio de 2019.

STIVAROU T. & PATSAVOUDI E. ***Extracellular Molecules Involved in Cancer Cell Invasion.*** *Cancers,* v. 7, p. 238-265, 2015.

BATISTA, Delma Riane Rebouças; MATTOS, Magda; SILVA, Samara Frizzeira. Revista de Enfermagem da Universidade Federal de Santa Maria.

Convivendo com o câncer: do diagnostico ao tratamento. Mato Grosso do Sul, 2015.

INCA. Instituto Nacional do Câncer. **O que causa câncer?** 16 de abri de 2018. Disponível em: https://www.inca.gov.br/causas-e-prevencao/o-que-causa-cancer. Acessado em 26 de maio de 2019.

INCA. Instituto Nacional do Câncer.**Tratamento de câncer**. 24 de outubro de 2019. Disponível em: https://www.inca.gov.br/tratamento. Acessado em 26 de maio de 2019.

FALLEIROS, J. P. B.; BRANDL, A. L.; FONSECA, A. Ri. A. **Aplicações da nanotecnologia no diagnóstico e tratamento de câncer.** Nucleus, v.8, n.1, abril de 2011. Disponível em: http://www.nucleus.feituverava.com.br/index.php/nucleus/article/view/453. Acessado em 28 de maio de 2019.

ASLAN B.;, OZPOLAT B.; SOOD A. K.;LOPEZ-BERESTEIN G. ***Nanotechnology in cancer therapy***. *Journal Drug Target*. 2013; 21(10): 904-913.

CHAN, WCW; KHADEMHOSSEINI A.; MOTHWALD H.; PARAK W. J, MILLER J. F; OZCAN, A. et al. ***Accelerating advances in science, engineering, and medicine through nanoscience and nanotechnology***. ACS Nano. 2017; 11(4): 3423-3424

COSTA, Alessandro Mariano; SILVA, Viviane Viana. **Estratégias nanotecnológicas para o tratamento e diagnóstico do câncer.** Revista Saúde e Meio Ambiente – RESMA, Três Lagoas, v, 5, n.2, p. 1-13, agosto /dezembro2017. Disponível em :http://seer.ufms.br/index.php/sameamb/article/view/4137/pdf_23. Acessado em: 31 de maio de 2019.

MALUMBRES, M.; BARBACID, M. **Ciclo celular, CDKs e câncer: um paradigma em mudança.** Nat. Rev. Cancer. 2009; 9 : 153–166. Disponível em: https://www.nature.com/articles/nrc2602. Acessado em 20 de junho de 2019.

NEPOMUCENO, Leandro L.; FEERREIRA, Jorge L.; CRUZ, Vanessa S. V.; GABRIEL, Gabriela H.; ARAÚJO, Eugênio G. **Mecanismo de reparo aos danos do DNA nos pontos de checagem do ciclo celular**. Enciclopédia Biosfera, Centro Científico Conhecer. Goiânia, v.14 n.25; p.881, 2017.

ALBERTS, Bruce... [et al.]; tradução VANZ, Ana Letícia de Souza... [et al.]. **Biologia Molecular da Célula.** 5. ed. – Porto Alegre: Artmed, 2010.

YURGEL, V. C.; OLIVEIRA, C. P.; BEGNINI, K. R.; SHULTZE, E.; THUROW, H. S.; LEON, P. MM.; DELLAGOSTIN, O. U.; CAMPOS, V. F.; BECK, R. CR.; GUTERRES, S. S.; COLLARES, T.; POHLMANN, A. R.; SEIXAS, F. K. **Nanocápsulas de núcleo lipídico carregadas com éster dietílico de metotrexato em solução aquosa aumentaram os efeitos antineoplásticos em linhagem celular de câncer de mama resistente**. Int J Nanomedicine, 2014; 9: 1583-1591. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3970944/. Acessado em 24 de junho de 2019.

OLIVEIRA, L.C.; TAVEIRA, E.J.F.; SOUZA, L.G.; MARRETO, R.N.; LIMA, E.M.; TAVEIRA, S.F. **Aplicações das Nanopartículas Lipídicas no Tratamento de Tumores Sólidos: Revisão de Literatura.** Revista Brasileira de Cancerologia 2012; 58(4): 695-701. Disponível em: https://rbc.inca.gov.br/site/arquivos/n_58/v04/pdf/16-revisao-literatura-aplicacoes-nanoparticulas-lipidicas-tratamento-tumores-solidos-revisao-literatura.pdf. Acessado em 27 de junho de 2019.

INCA, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva**. ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva;** organização Mario Jorge Sobreira da Silva. – 5. ed. rev. atual. ampl. – Rio de Janeiro: Inca, 2019.

JEMAL, A.; VINEIS, P.; BRAY, F.; TORRE, L.; FORMAN, D. ***The Cancer Atlas. Second Ed. Atlanta, GA: American Cancer Society*; 2014**. Disponível em: http://canceratlas.cancer.org/assets/uploads/2015/04/The-Cancer-Atlas-Second-Edition-in-Portuguese.pdf. Acessado em 25 de junho de 2019.

MOURA, Juliana A.; VALDUGA, Claudete J.; TAVARES, Elaine R.; KRETZER, Iara F.; MARIA, Durvanei A.; MARANHÃO, Raul C**. Nova formulação de um derivado de metotrexato com uma nanoemulsão lipídica.** Jornal Internacional de Nanomedicina, 2016. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3205125**/.** Acessado em 27 de junho de 2019.

VIEIRA, Débora Braga; GAMARRA, Lionel Fernel. **Avanços na utilização de nanocarreadores no tratamento e no diagnóstico de câncer.** Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, Brasil, 2016;14(1):99-103. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/eins/v14n1/pt_1679-4508-eins-14-1-0099.pdf. Acessado em 20 de junho de 2019.

BERNARDI, A.; ZILBERSTEINS, A. C. C. V.; JAGER, E.; CAMPOS, M. M.; MARRONE, F. B.; CALIXTO, J. B.; POHLMANN, A. R.; GUTERRES, S. S.; BATTASTINI, A. M. O. **Efeitos de nanocápsulas carregadas com indometacina em modelos experimentais de inflamação em ratos.** *BJP, British Journal of Pharmacology* , 2009. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2785531/. Acessado em 30 de junho de 2019.

PETROS, R.A; DE SIMONE, J.M. ***Strategies in the design of nanoparticles for therapeutic applications***. Nature Reviews Drug Discovery. 2010; 9(1): 615-627). Disponível em: http://seer.ufms.br/index.php/sameamb/article/view/4137/pdf_23. Acessado em 01 de julho de 2019.