

# NANOTECNOLOGIA NA LUTA CONTRA O CÂNCER: O POTENCIAL DAS NANOPARTÍCULAS NA ADMINISTRAÇÃO DE FÁRMACOS

## NANOTECHNOLOGY IN THE FIGHT AGAINST CANCER: THE POTENTIAL OF NANOPARTICLES IN DRUG ADMINISTRATION

<sup>1</sup>MULLER, C., <sup>2</sup>PINTO, G. V S.

<sup>1</sup> Acadêmicos do Curso de Biomedicina – Centro Universitário das Faculdades Integradas de Ourinhos-Unifio/FEMM <sup>2</sup> Professores Doutores do Curso de Biomedicina Centro Universitário das Faculdades Integradas de Ourinhos-Unifio/FEMM

### RESUMO

Nanopartículas são moléculas aglomeradas na escala dos nanômetros, estas são empregadas na nanotecnologia, isso ocorre por conta de sua estrutura única, possibilitando a entrega de substâncias medicinais. Apresentam características próprias, como qualidades físico-químicas, capacita maior de biodisponibilidade farmacológica e possuem a opção de pré-arquitetar as suas estruturas pelos pesquisadores a uma interação específica. Este trabalho teve como objetivo demonstrar por meio de uma revisão bibliográfica os principais tipos de nanopartículas utilizadas atualmente para entrega de medicamentos em células-alvos e explicar como elas têm potencial para serem utilizadas futuramente no tratamento do câncer. A metodologia empregada baseia-se em uma revisão bibliográfica, nesta pesquisa foram eleitos múltiplos artigos e pesquisas para o aprofundamento do tema escolhido, por meio de banco de dados eletrônico como *PubMed (National Library of Medicine)* *Scielo (Scientific Electronic Library Online)* e Google acadêmico. O tratamento convencional do câncer tem demonstrado difícil direcionamento de fármacos quimioterápicos para o interior de células cancerígenas sem causar danos ao paciente, as nanopartículas são uma alternativa em desenvolvimento que pode superar esse dilema no futuro, já que ela representa bons resultados na inserção do fármaco ao interior de células-alvos, por conseguir penetrar na membrana plasmática da célula. De fato, por outro lado, estudos também apontaram que efeitos nocivos provenientes de nanopartículas também podem ser desenvolvidos, ou seja, sua exposição a longo prazo pode causar efeitos tóxicos tanto para o organismo humano quanto para o ambiente. Sendo necessárias mais pesquisas in vivo e in vitro; para compreender as consequências à longo prazo destes no organismo humano, e se faz necessário também pesquisas relacionadas a biologia do câncer em escala do nanômetro para a utilização desta tecnologia no futuro com maior precisão no tratamento alternativo para o câncer.

**Palavras-chave:** Nanotecnologia; Nanopartículas; Entrega de Medicamentos com Nanopartículas. Tratamento do Câncer.

### ABSTRACT

Nanoparticles are molecules agglomerated on the nanometer scale, these are used in nanotechnology, this is due to their unique structure, enabling the delivery of medicinal substances. They have their own characteristics, such as physical-chemical qualities, enable greater pharmacological bioavailability and have the option of pre-architecting their structures by researchers for a specific interaction. This work aimed to demonstrate, through a literature review, the main types of nanoparticles currently used to deliver drugs to target cells and explain how they have the potential to be used in the future in the treatment of cancer. The methodology used is based on a bibliographical review, in this research multiple articles and research were chosen to deepen the chosen topic, through electronic databases such as *PubMed (National Library of Medicine)* *Scielo (Scientific Electronic Library Online)* and Google academic. Conventional cancer treatment has proven difficult to direct chemotherapy drugs into cancer cells without causing harm to the patient. Nanoparticles are an alternative under development that can overcome this dilemma in the future, as they represent good results in inserting the drug into the interior of target cells, by being able to penetrate the cell's plasma membrane. In fact, on the other hand, studies have also shown that harmful effects from nanoparticles can also be developed, that is, their long-term exposure can cause toxic effects for both the human body and the environment. More in vivo and in vitro research is needed; to understand the long-term consequences of these on the human body, and research related to cancer biology on a

nanometer scale is also necessary to use this technology in the future with greater precision in alternative cancer treatment.

**Keywords:** Nanomedicine; Nanotechnology; Nanoparticles; Nanoparticles Drug Delivery; Cancer Treatment.

## INTRODUÇÃO

O câncer assombra a humanidade desde milênios, um exemplo desta afirmação é o relato do descobrimento de um hominídeo com osteossarcoma, datado a mais de 1,7 milhões de anos, encontrado na caverna Swartkrans, no território da África do Sul (Odes *et al.*, 2016).

Entendendo esse conceito, temos a interpretação que esse não é um inimigo novo na sociedade contemporânea. Hoje o câncer pode representar um problema para a saúde pública mundial (Siegel Mph *et al.*, 2023). Um exemplo disso, é encontrado na previsão fornecida pela *American Cancer Society*, onde se prevê o surgimento de 1.958.310 novos casos de câncer e 609.820 mortes por câncer nos Estados Unidos no ano de 2023 (Siegel Mph *et al.*, 2023).

O câncer é uma doença com alta taxa de mortalidade, e está em um crescente dentro das populações mundiais (Siegel Mph *et al.*, 2023). Como as nanopartículas podem ser utilizadas e inovadoras para melhorar a entrega de medicamentos quimioterápicos para células cancerígenas e reduzir os efeitos colaterais do paciente em tratamento?

O tratamento se tornou uma chave para a sobrevivência do paciente. Entretanto, as possibilidades utilizadas para o tratamento podem ser ineficientes, um exemplo disso está na administração de quimioterápicos em células cancerígenas (AMREDDY *et al.*, 2018). Assim como afirmam os pesquisadores (Amreddy *et al.*, 2018), “a maioria dos agentes anticâncer são tóxicos para as células normais, têm baixa biodisponibilidade e carecem de estabilidade *in vivo*”.

Novas abordagens vêm sendo exploradas e desenvolvidas, como a administração de nanopartículas inteligentes no transporte de medicamentos para o interior de células cancerígenas (Sun *et al.*, 2023). Representando um potencial promissor dentro da nanomedicina, esta tecnologia tem a capacidade de responder desde estímulos endógenos e exógenos das células do organismo quanto ao pH e temperatura da área selecionada (Sun *et al.*, 2023).

O estudo das nanopartículas na entrega de medicamentos na luta contra o câncer é de extrema relevância científica. Seu impacto atinge diversos setores, desde medicinal até industrial. Demonstrando através da sua aplicabilidade em diversos setores resultados inovadores em comparação com os usualmente empregados.

Com o domínio da nanotecnologia hoje é possível criar nanopartículas específicas e precisas, que respondem aos menores estímulos biológicos, físicos e químicos no organismo humano. Sua utilização permite a penetração celular e liberação medicamentosa no interior da célula-alvo, reduzindo efeitos colaterais decorrentes de fármacos em altas concentrações, permitindo por consequência uma melhora no quadro do paciente hospitalizado.

Este trabalho teve como objetivo demonstrar as principais nanopartículas utilizadas atualmente para a entrega de medicamentos em células-alvo e como esta tecnologia possui potencial para ser utilizada futuramente no tratamento de câncer. Por meio de aprofundamento do tema em artigos acadêmicos e revistas relacionadas às nanopartículas e seu uso no tratamento do câncer.

## METODOLOGIA

Este trabalho foi realizado através de uma revisão bibliográfica, na qual foram selecionados diversos artigos e pesquisas para o aprofundamento do tema, assim sendo necessário a utilização de base de banco de dados eletrônicos como *PubMed* (*National Library of Medicine*), *Scielo* (*Scientific Electronic Library Online*) e *Google acadêmico*.

O período de busca abrangeu do dia 08 de fevereiro até o dia 17 de maio de 2024, considerando publicações em inglês e português. Durante a pesquisa, o tema central buscado foi “*nanoparticle-based drug delivery*” e subdivisões como “*smart nanoparticles*” e “*nanoparticles in cancer cells*”. Além disso, também houve a busca com palavras-chaves que são: “*nanomedicine*”, “*nanotechnology*”, “*nanoparticles*”, “*nanoparticles drug delivery*” e “*cancer treatment*”.

Os critérios de inclusão de artigos foram: artigos publicados em revistas científicas, artigos publicados entre 2006 e 2024, artigos em língua inglesa, espanhola e portuguesa. Os critérios de exclusão utilizados foram: estudos com foco exclusivo em tratamentos experimentais ou terapias não convencionais não relacionadas ao tema, sem embasamento científico sólido. Essa abordagem

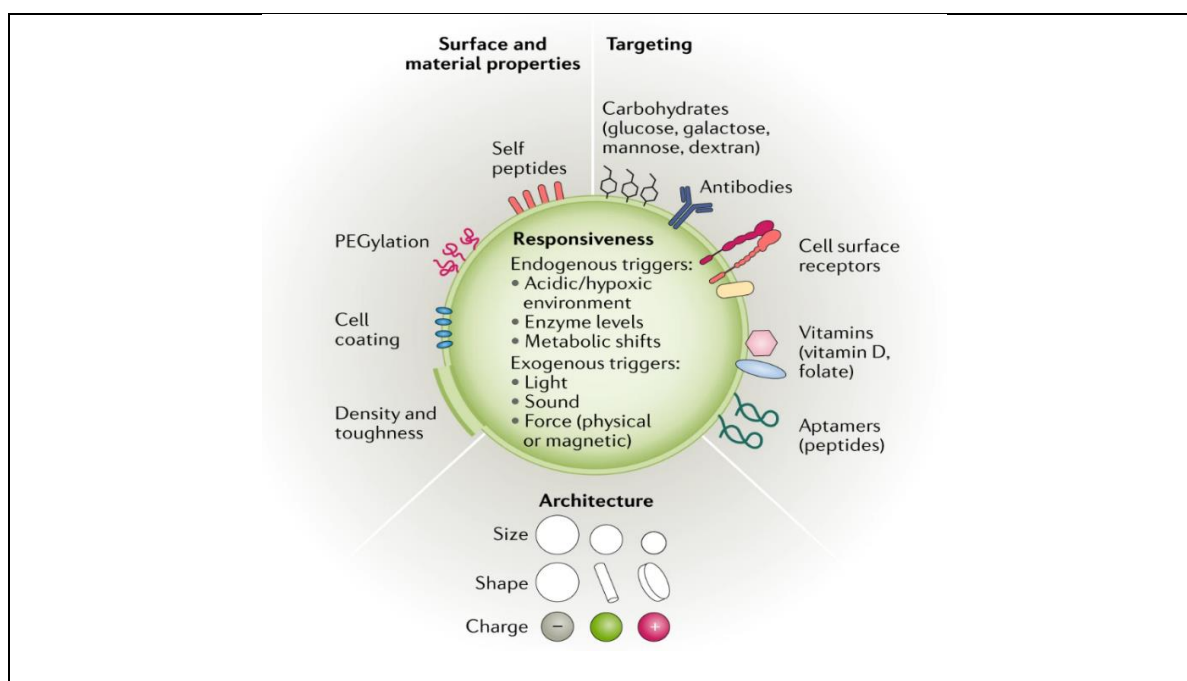
metodológica nos permitiu obter uma amostra abrangente e relevante para o desenvolvimento desta revisão.

## DESENVOLVIMENTO

A nanomedicina é um dos campos trabalhados dentro da nanotecnologia, com foco em medicina, essa ciência busca através de ferramentas e materiais em escala nanométrica (um bilionésimo do metro) auxiliar no diagnóstico, prevenção e tratamento de doenças. Sua atuação na oncologia terapêutica vem como uma proposta de aumentar a precisão dos tratamentos, melhoria do transporte de medicamentos quimioterápicos, diminuição de efeitos colaterais presentes e toxicidade medicamentosa (Fan *et al.*, 2023; Irache, 2008; Rizzo *et al.*, 2013).

As Nanopartículas são moléculas de dimensões nanométricas, medindo entre 1 nm a 1000 nm, podendo ter uma composição metálica, inorgânica, orgânica e biológica (Assis *et al.*, 2012; Jovčevska; Muyldermans, 2019). Devido às suas características físico-químicas únicas e sua possibilidade de ser manipulada estruturalmente com adição de fatores externos, podem exercer uma grande função dentro da entrega direcionada de medicamentos no câncer (Jain, 2010; Selmani *et al.*, 2022).

**Figura 1** – Propriedades da superfície de nanopartículas.

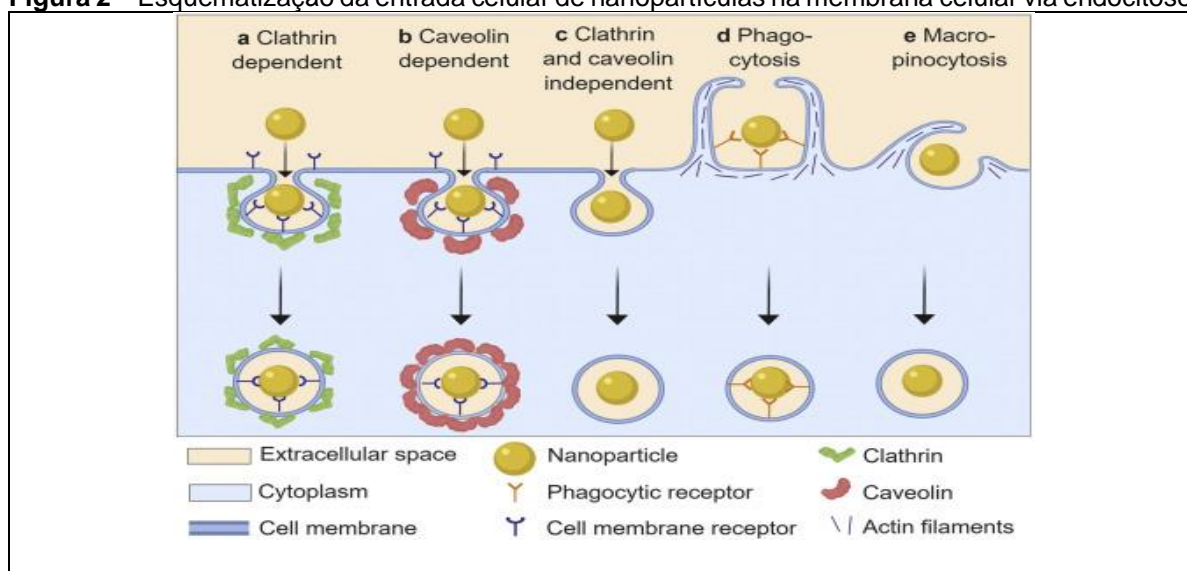


Fonte: Adaptado de (Mitchell *et al.*, 2020).

De acordo com os autores (Liu *et al.*, 2018; Ruan *et al.*, 2015; Zheng *et al.*, 2022), podemos sintetizar a entrega de medicamentos com nanopartículas em três etapas: as nanopartículas atingem o câncer pelo transporte vascular, atravessam a parede do vaso sanguíneo do tumor e penetram o estroma para liberação medicamentosa.

A absorção celular de nanopartículas depende diretamente de sua captação ou penetração da membrana plasmática, possuindo diversas rotas para sua entrada, estes mecanismos podem ser separados em dois grupos: via endocitose e via da entrada celular direta (Donahue; Acar; Wilhelm, 2019). Na via endocitose, temos a interação das nanopartículas com as estruturas da membrana plasmática (proteínas, lipídeos, receptores de reconhecimento e outras), permitindo que a célula aprisione as NPs dentro de vesículas de membrana para o interior celular, onde será liberado o fármaco escolhido (Donahue; Acar; Wilhelm, 2019). Já na via da entrada celular direta, observamos que as nanopartículas podem atravessar a membrana plasmática por conta de suas características biológicas, químicas e físicas, sem a necessidade de formação de vesículas (Donahue; Acar; Wilhelm, 2019).

**Figura 2** – Esquemática da entrada celular de nanopartículas na membrana celular via endocitose.



Fonte: Adaptado de (Donahue *et al.*, 2019).

Para que esta nanopartícula possa penetrar a membrana celular de células cancerígenas e escapar do sistema imunológico humano, é necessário pré arquitetar as estruturas das nanopartículas (Jain, 2010). Desta forma, visando redução de efeitos adversos, maior precisão médica e eficiência de entrega medicamentosa.

Pensando nisso, quais nanopartículas podem ser selecionadas dentro do tratamento de câncer para o transporte de medicamentos contra células cancerígenas?

Segundo os pesquisadores Dristant *et al.*, (2023), dentro da terapia oncológica podemos fazer o uso de diversas nanopartículas (NPs). Várias nanopartículas (NPs) foram projetadas para a entrega de medicamentos e liberação controlada de reagentes terapêuticos em pacientes com câncer. Sendo alguns dos principais nanocarreadores empregados: nanocarreadores baseados em polímero, nanocarreadores baseados em biomiméticos, nanocarreadores de base inorgânica e outros tipos em desenvolvimento (Dristant *et al.*, 2023; Sun *et al.*, 2023).

## **LIPOSSOMAS**

Lipossomas, são pequenas moléculas vesiculares com composição lipídica e formato esférico. Suas estruturas vesiculares são constituídas de uma ou mais bicamadas fosfolipídicas, que englobam um núcleo aquoso, dando a elas características anfipáticas. Sua semelhança estrutural com a membrana celular permite que os mesmos interajam e penetrem os medicamentos selecionados para dentro da célula-alvo, facilitando na absorção medicamentosa (Karandikar *et al.*, 2017; Nguyen; Gupta; Nguyen, 2022; Sun *et al.*, 2023).

Com a tecnologia atual há diversas formas de sintetizar lipossomas. Segundo estudos de pesquisadores (Otake *et al.*, 2006; Sun *et al.*, 2023), as tecnologias inovadoras empregadas na fabricação de lipossomas são: tecnologias de fluidos supercríticos, técnicas anti-solventes supercríticas e técnicas supercríticas de evaporação de fase reversa (Otake *et al.*, 2006).

Uma das aplicabilidades dos lipossomas está no tratamento em pacientes com CCR (câncer colorretal). Este câncer, apresenta uma composição sólida, revestido por uma parede vascular de células endoteliais, células perivasculares e matriz extracelular. Concebendo a ele uma barreira biológica que impede a entrada direta de fármacos, necessitando de doses altas e consequentemente gerando efeitos adversos no paciente. A alta biocompatibilidade, característica de baixa imunogenicidade e sua biodegradabilidade permitem que os lipossomas atuem em células-alvo humanas de modo seguro e evitando o tratamento convencional com altas doses medicamentosas (Shazleen Ibrahim *et al.*, 2024).

Todavia, mesmo com suas qualidades estruturais muitas destas nanopartículas estão sob observação científica antes de sua disponibilização para uso clínico. Alguns lipossomas que passaram nas investigações e já possuem aprovação para uso clínico são: Doxil e Myocet (Krishnamurthy *et al.*, 2015; Zhang *et al.*, 2008).

## **NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS**

De acordo com os pesquisadores Bhasarkar e Bal (2021); Peltonen *et al.*, (2020) e também Suriya Prabha *et al.*, (2020), as nanopartículas poliméricas (PNPs), são estruturas nanométricas, produzidas a partir de polímeros naturais e sintéticos com materiais orgânicos coloidais. Os PNPs podem ser agrupados em dois grupos, as nanocápsulas e nanoesferas, cada qual com uma finalidade e morfologia distinta (Dristant *et al.*, 2023; Zielinska *et al.*, 2020). As nanocápsulas possuem um núcleo oleoso, onde as partículas medicamentosas estarão dissolvidas em seu interior e o controle de liberação do fármaco depende diretamente dos poros presentes em seus revestimentos poliméricos de sua estrutura. Enquanto as nanoesferas possuem em sua estrutura uma rede polimérica, que se comporta como uma matriz, permitindo a absorção e distribuição molecular de substâncias, e sua liberação está diretamente ligada a concentração do polímero usado em sua fabricação (Ahmed; Arian; Khan, 2022; Dristant *et al.*, 2023; Zielinska *et al.*, 2020). Vale ressaltar também que o fármaco selecionado pelos profissionais da saúde pode ser absorvido na superfície de ambas estruturas poliméricas citadas (Madej; Kurowska; Strzalka-Mrozik, 2022; Zhang *et al.*, 2022; Zielinska *et al.*, 2020).

No presente momento, a síntese e preparo de PNPs se dá pela execução de diversas técnicas que podem ser descritas como: polimerização em emulsão, evaporação de solvente, salting-out, diálise e tecnologias de fluidos supercríticos (MASOOD, 2016; SUN *et al.*, 2023).

Segundo os pesquisadores De Oliveira *et al.*, (2023) a aplicabilidade desta tecnologia nanométrica vem sendo utilizada em diversos cenários na área da saúde, isso se encontra pela sua biodegradabilidade, entrega direcionada e aumento da meia-vida, proporcionando em ser uma opção alternativa no tratamento de câncer. Uma demonstração disso pode ser visualizada no seu emprego em doenças cerebrais, em razão ao seu tamanho e sua interação ligante-receptor, praticamente anulando a barreira hematoencefálica (BHE) como um obstáculo na administração

do medicamento (Madej; Kurowska; Strzalka-Mrozik, 2022; Mahmoud; Alamri; Mcconville, 2020).

Estudos demonstram que determinadas nanopartículas poliméricas já possuem aprovação do seu uso clínico, essas PNPs são a Adagen, Genexol PM, Eligard e Copaxone. (Krishnamurthy *et al.*, 2015; Zhang *et al.*, 2008)

## **NANOPARTÍCULAS DE OURO**

Conforme descrito por alguns autores, as nanopartículas de ouro (AuNPs), são partículas metálicas de ouro em dimensão nanométrica. (Chen; Feng, 2022; Mahato, 2017; Sun *et al.*, 2023),

Segundo os autores Hammami *et al.* (2021), sua observação pela primeira vez foi no ano de 1857, o cientista Michael Faraday notou que estas estruturas inorgânicas emitem uma luz da cor vermelha, sendo essa interação relacionada ao seu tamanho nanométrico, pois o comprimento de onda era maior que as nanopartículas de ouro (AuNPs), absorvendo o comprimento de onda no espectro azul esverdeada (~450 nm) e refletindo o comprimento de onda no espectro vermelho (~700 nm). Permite assim, que as nanopartículas de ouro sinalizem um tecido alvo específico, através da sua relação com a luz, detendo propriedades ópticas básicas ajustáveis em sua fabricação (Hammami *et al.*, 2021; Meir; Popovtzer, 2018).

Ademais, suas características na entrega de medicamentos podem ser descritas como: biocompatibilidade, formação de ligações química estáveis (S e N), estabilidade física, propriedades eletrônicas e ópticas, síntese facilitada, pode ser administrado por via oral, penetração eficiente de células cancerígenas e outras (Bai *et al.*, 2020; Hussain, 2015; Siddique; Chow, 2020). Classificados em vários grupos de acordo com sua morfologia, exemplos como: nanoesferas, nanoconchas, nanobastões ou nanogaiolas (Acharya; Mitra; Cholkar, 2017).

Sendo sintetizados por ação biológica e físico-química (Schröfel *et al.*, 2014; Singh *et al.*, 2018a). A síntese de nanopartículas de ouro (AuNPs) envolve uma variedade de técnicas, podendo citar as principais empregadas que são: método coloidal, substituição galvânica, reação de troca de local e biossíntese (Siddique; Chow, 2020; Singh *et al.*, 2018).

Em virtude de suas características únicas e singulares, as AuNPs estão sendo empregadas como uma promissora plataforma de transporte de medicamentos (Y.



H. Chen *et al.*, 2007; P. Singh, Pandit, *et al.*, 2018). Um exemplo disso está no uso de metotrexato (MTX) e nanopartículas de ouro *in vitro* e *in vivo*. Assim como afirmam os cientistas (SINGH *et al.*, 2018), “por exemplo, o metotrexato (MTX), que tem sido utilizado para tratar o cancro há décadas, após conjugação com nanopartículas de ouro apresentou maior citotoxicidade para numerosas linhas celulares tumorais em comparação com o MTX livre”. O resultado é o aumento dos efeitos citotóxicos locais em diversas linhas celulares cancerígenas em detrimento do uso terapêutico de MTX livre, isso ocorre devido que o MTX conjugado permite uma concentração mais rápida de fármacos no local em detrimento do MTX livre (Chen *et al.*, 2007; Singh, Pandit *et al.*, 2018).

## PROJEÇÕES FUTURAS

As nanopartículas (NPs) e nanomateriais estão sendo desenvolvidos e aprimorados para superar as limitações dos tratamentos convencionais de câncer. Sua navegação intracelular, biocompatibilidade, possibilidade de arquitetar sua estrutura, maior farmacocinética, seletividade de penetração tecidual e sistema de entrega de medicamentos podem proporcionar a longo prazo dentro da nanomedicina uma eficiência notável como plataforma de entrega de substâncias (Mitchell *et al.*, 2021; Yusuf *et al.*, 2023).

Detemos de uma vastidão de nanopartículas que estão sendo pesquisadas e aprimoradas para futuramente serem empregadas, podendo ser listada em: micelas, dendrímeros, nanopartículas poliméricas, lipossomas, nanopartículas de proteína, nanopartículas de membrana celular, nanopartículas de sílica mesoporosa, nanopartículas de ouro, nanopartícula de óxido de ferro, pontos quânticos, nanotubos de carbono, fósforo negro (BP), estrutura metal-orgânica (MOF) e tantas outras que estão em desenvolvimento (Sun *et al.*, 2023).

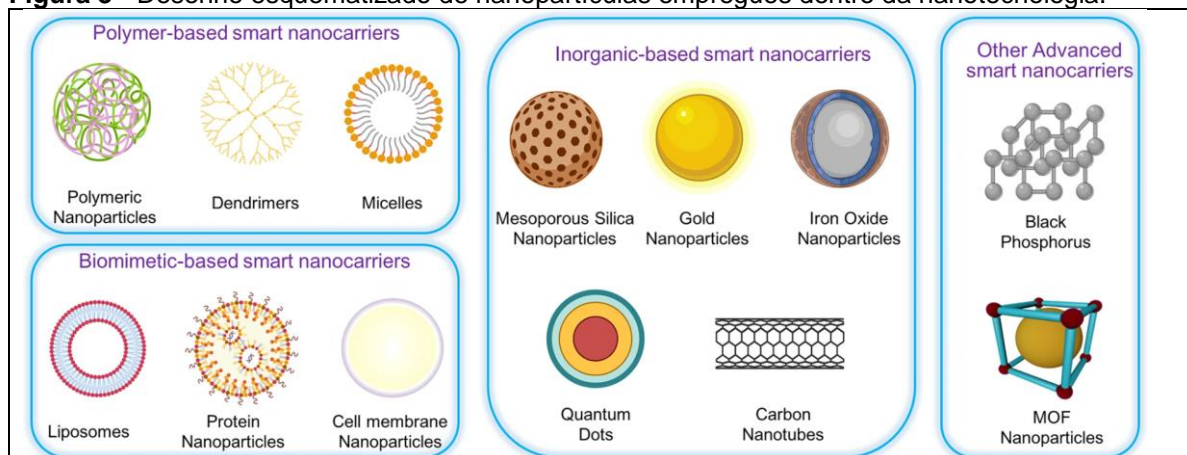
No entanto, mesmo com suas qualidades apresentadas, observamos estudos em avanço e andamento que buscam entender os possíveis efeitos maléficos pela exposição que esses nanomateriais poderiam apresentar. Em estudos realizados (Choi; Oh; Choy, 2009; Fu *et al.*, 2014; Gattoo *et al.*, 2014; Kerfahi *et al.*, 2015; Sohn *et al.*, 2015; Yusuf *et al.*, 2023) as nanopartículas apresentaram potencial de efeitos colaterais tóxicos para organismos e ao meio ambiente. Os autores (Yusuf *et al.*, 2023) descrevem que “a toxicidade dos nanotubos de carbono afeta a diversidade de bactérias do solo (Kerfahl *et al.*, 2015), podem causar estresse oxidativo, são

capazes de causar danos a membrana plasmática e inflamação em linha celular de carcinoma pulmonar humano A549” (Kerfahi *et al.*, 2015).

Ademais, há outro problema, o reconhecimento de nanopartículas como estranhas pelo sistema imunológico (Yusuf *et al.*, 2023). A interação de nanopartículas com o sistema imunológico depende de diversos fatores como: superfície estrutural, tamanho, composição, forma, carga superficial e outros (Ernst *et al.*, 2021). Algumas NPs podem ser detectadas pelo sistema imunológico e fagocitadas por macrófagos e em casos extremos podem induzir uma resposta inflamatória prejudicial ao organismo (Ernst *et al.*, 2021).

Sendo necessário mais estudos para avaliar a citotoxicidade de nanopartículas e seus efeitos tóxicos aos organismos e meio ambiente, visando o seu maior emprego no uso terapêutico alternativo no combate ao câncer, já que o mesmo demonstra bons resultados como plataforma de entrega de medicamentos direcionados a células alvo.

**Figura 3** - Desenho esquematizado de nanopartículas empregues dentro da nanotecnologia.



Fonte: Adaptado de (Sun *et al.*, 2023).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

As nanopartículas (NPs) representam uma inovação significativa no campo da nanotecnologia, despertando grande interesse e sendo alvo de intensas pesquisas por sua capacidade de atuar como uma plataforma promissora na entrega direcionada de medicamentos quimioterápicos. Este estudo destaca o potencial das NPs como uma alternativa viável para o tratamento de câncer, oferecendo características físico-químicas distintas, flexibilidade na arquitetura de suas

estruturas e a possibilidade de desenvolvimento de nanopartículas híbridas, entre outras vantagens.

No entanto, é fundamental reconhecer que, assim como qualquer tecnologia emergente, as NPs também apresentam preocupações quanto aos potenciais efeitos adversos que podem exercer sobre o organismo humano e o meio ambiente. Diante disso, é imperativo aprofundar as pesquisas para compreender melhor os riscos e benefícios associados ao uso dessas tecnologias a longo prazo. Além disso, é essencial investigar mais profundamente a interação das NPs com a biologia do câncer em nível nanométrico, visando uma compreensão mais abrangente dos mecanismos envolvidos e potenciais implicações terapêuticas.

Dessa forma, espera-se que o avanço do conhecimento nesse campo possa contribuir para uma integração mais eficaz das nanopartículas como uma alternativa segura e eficiente no arsenal terapêutico contra o câncer.

## REFERÊNCIAS

ACHARYA, G.; MITRA, A. K.; CHOLKAR, K. Nanosystems for Diagnostic Imaging, Biodetectors, and Biosensors. **Emerging Nanotechnologies for Diagnostics, Drug Delivery and Medical Devices**, p. 217–248, 1 jan. 2017.

AHMED, A.; ARIAN, M. F.; KHAN, M. Q. Nanomaterials recycling standards. **Nanomaterials Recycling**, p. 249–268, 1 jan. 2022.

AMREDDY, N. et al. Recent Advances in Nanoparticle-Based Cancer Drug and Gene Delivery. **Advances in Cancer Research**, v. 137, p. 115–170, 1 jan. 2018.

ASSIS, L. M. DE et al. Revisão: características de nanopartículas e potenciais aplicações em alimentos. **Brazilian Journal of Food Technology**, v. 15, n. 2, p. 99–109, 24 abr. 2012.

BAI, X. et al. The Basic Properties of Gold Nanoparticles and their Applications in Tumor Diagnosis and Treatment. **International Journal of Molecular Sciences** **2020, Vol. 21, Page 2480**, v. 21, n. 7, p. 2480, 3 abr. 2020.

BHASARKAR, J. B.; BAL, D. K. Nanomaterial-based advanced oxidation processes for degradation of waste pollutants. **Handbook of Nanomaterials for Wastewater Treatment: Fundamentals and Scale up Issues**, p. 811–831, 1 jan. 2021.

CHEN, Y.; FENG, X. Gold nanoparticles for skin drug delivery. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 625, p. 122122, 25 set. 2022.

CHEN, Y. H. et al. Methotrexate conjugated to gold nanoparticles inhibits tumor growth in a syngeneic lung tumor model. **Molecular Pharmaceutics**, v. 4, n. 5, p. 713–722, set. 2007.

CHOI, S. J.; OH, J. M.; CHOY, J. H. Toxicological effects of inorganic nanoparticles on human lung cancer A549 cells. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 103, n. 3, p. 463–471, 1 mar. 2009.

DE OLIVEIRA, C. R. et al. Polymeric Nanoparticles for the Treatment of Prostate Cancer- Technological Prospecting and Critical Analysis. **Recent patents on nanotechnology**, v. 17, n. 1, p. 8–14, 1 fev. 2023.

DONAHUE, N. D.; ACAR, H.; WILHELM, S. Concepts of nanoparticle cellular uptake, intracellular trafficking, and kinetics in nanomedicine. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 143, p. 68–96, 15 mar. 2019.

DRISTANT, U. et al. An Overview of Polymeric Nanoparticles-Based Drug Delivery System in Cancer Treatment. **Technology in Cancer Research and Treatment**, v. 22, 1 jan. 2023.

ERNST, L. M. et al. The Interactions between Nanoparticles and the Innate Immune System from a Nanotechnologist Perspective. **Nanomaterials 2021, Vol. 11, Page 2991**, v. 11, n. 11, p. 2991, 6 nov. 2021.

FAN, D. et al. Nanomedicine in cancer therapy. **Signal Transduction and Targeted Therapy 2023 8:1**, v. 8, n. 1, p. 1–34, 7 ago. 2023.

FU, P. P. et al. Mechanisms of nanotoxicity: Generation of reactive oxygen species. **Journal of Food and Drug Analysis**, v. 22, n. 1, p. 64–75, 1 mar. 2014.

GATOO, M. A. et al. Physicochemical properties of nanomaterials: Implication in associated toxic manifestations. **BioMed Research International**, v. 2014, 2014.

HAMMAMI, I. et al. Gold nanoparticles: Synthesis properties and applications. **Journal of King Saud University - Science**, v. 33, n. 7, p. 101560, 1 out. 2021.

HUSSAIN, T. Gold Nanoparticles:A Boon to Drug Delivery System Gold nanoparticles: a boon to drug delivery system Manuscript details Abstract. **Article in South Indian Journal of Biological Sciences**, n. 3, p. 1, 2015.

IRACHE, J. M. Nanomedicina: nanopartículas con aplicaciones médicas. **Anales del Sistema Sanitario de Navarra**, v. 31, n. 1, p. 7–10, 2008.

JAIN, K. K. Advances in the field of nanooncology. **BMC Medicine**, v. 8, n. 1, p. 83, 13 dez. 2010.

JOVČEVSKA, I.; MUYLDERMANS, S. The Therapeutic Potential of Nanobodies. **BioDrugs 2019 34:1**, v. 34, n. 1, p. 11–26, 4 nov. 2019.

KARANDIKAR, S. et al. Nanovaccines for oral delivery-formulation strategies and challenges. **Nanostructures for Oral Medicine**, p. 263–293, 1 jan. 2017.

KERFAHI, D. et al. Effects of Functionalized and Raw Multi-Walled Carbon Nanotubes on Soil Bacterial Community Composition. **PLOS ONE**, v. 10, n. 3, p. e0123042, 31 mar. 2015.

KRISHNAMURTHY, S. et al. Lipid-coated polymeric nanoparticles for cancer drug delivery. **Biomaterials Science**, v. 3, n. 7, p. 923–936, 16 jun. 2015.

LIU, R. et al. Theranostic size-reducible and no donor conjugated gold nanocluster fabricated hyaluronic acid nanoparticle with optimal size for combinational treatment of breast cancer and lung metastasis. **Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society**, v. 278, p. 127–139, 28 maio 2018.

MADEJ, M.; KUROWSKA, N.; STRZALKA-MROZIK, B. Polymeric Nanoparticles—Tools in a Drug Delivery System in Selected Cancer Therapies. **Applied Sciences 2022, Vol. 12, Page 9479**, v. 12, n. 19, p. 9479, 21 set. 2022.

MAHATO, R. Multifunctional Micro- and Nanoparticles. **Emerging Nanotechnologies for Diagnostics, Drug Delivery and Medical Devices**, p. 21–43, 1 jan. 2017.

MAHMOUD, B. S.; ALAMRI, A. H.; MCCONVILLE, C. Polymeric Nanoparticles for the Treatment of Malignant Gliomas. **Cancers 2020, Vol. 12, Page 175**, v. 12, n. 1, p. 175, 10 jan. 2020.

MASOOD, F. Polymeric nanoparticles for targeted drug delivery system for cancer therapy. **Materials Science and Engineering: C**, v. 60, p. 569–578, 1 mar. 2016.

MEIR, R.; POPOVTZER, R. Cell tracking using gold nanoparticles and computed tomography imaging. **Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology**, v. 10, n. 2, p. e1480, 1 mar. 2018.

MITCHELL, M. J. et al. Engineering precision nanoparticles for drug delivery. **Nature Reviews Drug Discovery 2020 20:2**, v. 20, n. 2, p. 101–124, 4 dez. 2020.

MITCHELL, M. J. et al. Engineering precision nanoparticles for drug delivery. **Nature reviews. Drug discovery**, v. 20, n. 2, p. 101–124, 1 fev. 2021.

NGUYEN, H. L.; GUPTA, R. K.; NGUYEN, T. A. Nanoencapsulation of tyrosine kinase inhibitors for oncological therapeutics. **Smart Nanomaterials for Bioencapsulation**, p. 251–267, 1 jan. 2022.

ODES, E. J. et al. Earliest hominin cancer: 1.7-million-year-old osteosarcoma from Swartkrans Cave, South Africa. **South African Journal of Science**, v. 112, n. 7/8, p. 5–5, 28 jul. 2016.

OTAKE, K. et al. Preparation of liposomes using an improved supercritical reverse phase evaporation method. **Langmuir**, v. 22, n. 6, p. 2543–2550, 14 mar. 2006.

PELTONEN, L.; SINGHAL, M.; HIRVONEN, J. Principles of nanosized drug delivery systems. **Nanoengineered Biomaterials for Advanced Drug Delivery**, p. 3–25, 1 jan. 2020.

RIZZO, L. Y. et al. Recent progress in nanomedicine: therapeutic, diagnostic and theranostic applications. **Current Opinion in Biotechnology**, v. 24, n. 6, p. 1159–1166, 1 dez. 2013.

RUAN, S. et al. Matrix metalloproteinase-sensitive size-shrinkable nanoparticles for deep tumor penetration and pH triggered doxorubicin release. **Biomaterials**, v. 60, p. 100–110, 1 ago. 2015.

SCHRÖFEL, A. et al. Applications of biosynthesized metallic nanoparticles - a review. **Acta biomaterialia**, v. 10, n. 10, p. 4023–4042, 1 out. 2014.

SELMANI, A.; KOVAČEVIĆ, D.; BOHINC, K. Nanoparticles: From synthesis to applications and beyond. **Advances in Colloid and Interface Science**, v. 303, p. 102640, 1 maio 2022.

SHAZLEEN IBRAHIM, I. et al. Engineered liposomes mediated approach for targeted colorectal cancer drug Delivery: A review. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 651, p. 123735, 15 fev. 2024.

SIDDIQUE, S.; CHOW, J. C. L. Gold Nanoparticles for Drug Delivery and Cancer Therapy. **Applied Sciences 2020, Vol. 10, Page 3824**, v. 10, n. 11, p. 3824, 31 maio 2020.

SIEGEL MPH, R. L. et al. Cancer statistics, 2023. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 73, n. 1, p. 17–48, 1 jan. 2023.

SINGH, H. et al. Development of superparamagnetic iron oxide nanoparticles via direct conjugation with ginsenosides and its in-vitro study. **Journal of photochemistry and photobiology. B, Biology**, v. 185, p. 100–110, 1 ago. 2018a.

SINGH, P. et al. Gold Nanoparticles in Diagnostics and Therapeutics for Human Cancer. **International Journal of Molecular Sciences 2018, Vol. 19, Page 1979**, v. 19, n. 7, p. 1979, 6 jul. 2018b.

SINGH, P. et al. In vitro anti-inflammatory activity of spherical silver nanoparticles and monodisperse hexagonal gold nanoparticles by fruit extract of *Prunus serrulata*: a green synthetic approach. **Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology**, v. 46, n. 8, p. 2022–2032, 17 nov. 2018c.

SOHN, E. K. et al. Acute toxicity comparison of single-walled carbon nanotubes in various freshwater organisms. **BioMed Research International**, v. 2015, 14 jan. 2015.

SUN, L. et al. Smart nanoparticles for cancer therapy. **Signal Transduction and Targeted Therapy 2023 8:1**, v. 8, n. 1, p. 1–28, 3 nov. 2023.

SURIYA PRABHA, A. et al. Recent advances in the study of toxicity of polymer-based nanomaterials. **Nanotoxicity: Prevention and Antibacterial Applications of Nanomaterials**, p. 143–165, 1 jan. 2020.

YUSUF, A. et al. Nanoparticles as Drug Delivery Systems: A Review of the Implication of Nanoparticles' Physicochemical Properties on Responses in

Biological Systems. **Polymers 2023, Vol. 15, Page 1596**, v. 15, n. 7, p. 1596, 23 mar. 2023.

ZHANG, G. M. et al. Advanced Polymeric Nanoagents for Oral Cancer Theranostics: A Mini Review. **Frontiers in Chemistry**, v. 10, p. 927595, 14 jun. 2022.

ZHANG, L. et al. Nanoparticles in Medicine: Therapeutic Applications and Developments. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 83, n. 5, p. 761–769, 1 maio 2008.

ZHENG, K. et al. K. Zheng et al. Gold-nanoparticle-based multistage drug delivery system for antitumor therapy. **Drug Delivery**, v. 29, n. 1, p. 3186–3196, 31 dez. 2022.

ZIELINSKA, A. et al. Polymeric Nanoparticles: Production, Characterization, Toxicology and Ecotoxicology. **Molecules 2020, Vol. 25, Page 3731**, v. 25, n. 16, p. 3731, 15 ago. 2020.