



UNIVERSIDADE
FERNANDO
PESSOA

NANOPARTÍCULAS PARA APLICAÇÃO ONCOLÓGICA

Nanoparticles for Oncological Application

Dissertação de Mestrado

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Inês Rocha Teixeira

Orientadora:

Professora Doutora Maria João Coelho

Fevereiro 2025

NANOPARTÍCULAS PARA APLICAÇÃO ONCOLÓGICA

[Nanoparticles for Oncological Application]

Dissertação de Mestrado

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Inês Rocha Teixeira

Orientadora:

Professora Doutora Maria João Coelho

Fevereiro 2025

Dedico esta conquista aos meus pais.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora Professora Doutora Maria João da Rocha Coelho Rodrigues, pela confiança depositada, pela sua prontidão e dedicação.

A todos os professores(as), funcionários(as) da Universidade Fernando Pessoa.

Aos meus pais, agradeço por todo o apoio incondicional e por me proporcionarem esta oportunidade. Agradeço pela educação que me deram e por serem um verdadeiro pilar para mim e um exemplo.

Um agradecimento especial a toda a equipa da Farmácia de Grijó (a Patrícia, a Rute, a Lucy, a Sónia, a Ana, a Diana, à Sara) e, principalmente à Dra. Amélia por não me ter deixado desistir, nem ter desistido de mim.

À minha família, por todo o apoio e amor.

Agradeço a todas as minhas amigas a paciência que tiveram comigo.

Agradeço à Rita por toda a ajuda nesta jornada.

Agradeço ao Tiago por todo o companheirismo e me ter apoiado em todas as decisões.

Agradeço também toda a paciência que teve comigo.

À velinha da D. Virgínia e da avó Minda.

RESUMO

Durante as últimas décadas, uma infinidade de nanopartículas foi desenvolvida e avaliada devido à potencial aplicação como agentes diagnósticos e terapêuticos. As nanopartículas terapêuticas visam entregar de forma mais eficiente um agente terapêutico ao local patológico, evitando a sua acumulação em órgãos e tecidos saudáveis. Atualmente as terapias para o tratamento de cancro são, de um modo geral, as mesmas que se utilizam desde há 40 anos e consistem basicamente em disseção cirúrgica, radioterapia e/ou quimioterapia. Estas terapias têm uma eficácia limitada, altos níveis de citotoxicidade e vários efeitos secundários indesejados. Adicionalmente, a natureza da doença é tal que, a menos que se destruam todas as células do cancro, as hipóteses de reincidência são elevadas e normalmente estão associadas a tumores mais agressivos e resistentes à terapia. A nanotecnologia proporciona uma nova forma de abordar esta doença, tanto a nível do diagnóstico, como da terapia e prevenção. Assim, o objetivo deste trabalho é fazer uma revisão de literatura de modo a analisar as vantagens e os principais obstáculos da nanotecnologia no tratamento oncológico, bem como avaliar os progressos obtidos na prática clínica com esta tecnologia. Para tal, a metodologia utilizada consistiu na pesquisa de artigos num banco de dados online, a PubMed. Para reduzir o número de artigos obtidos e tornar os resultados mais específicos, foram definidas palavras-chave e critérios de inclusão e exclusão. Como critérios de inclusão consideraram-se: o idioma (português e inglês), a data da publicação (últimos 15 anos) e a tipologia dos trabalhos publicados (revisões sistemáticas e narrativas). Excluíram-se todos os artigos que não atendiam ao objetivo do trabalho ou não respondiam aos critérios de inclusão definidos. Verificou-se que a nanotecnologia tem diversas aplicações ao nível de todas as fases do processo do cancro, e que, apesar dos bons avanços científicos alcançados ao longo dos últimos anos, ainda há muita informação a descobrir e muitos desenvolvimentos a estudar. No entanto, não existe qualquer dúvida que as mais recentes tecnologias (como o recurso a nanopartículas ou à inteligência artificial) assumirão um papel extremamente decisivo no futuro, no que toca à prevenção, diagnóstico e tratamento, não só do cancro como potencialmente de outras doenças.

Palavras-chave: “cancro”, “nanopartículas”, “terapia oncológica”, “inteligência artificial”

ABSTRACT

Over the past decades, a wide range of nanoparticles has been developed and evaluated for their potential application as diagnostic and therapeutic agents. Therapeutic nanoparticles aim to efficiently deliver a therapeutic drug to the pathological site while minimizing accumulation in healthy organs and tissues. Currently, cancer treatments remain largely the same as those used for the past 40 years, primarily consisting of surgical resection, radiotherapy, and/or chemotherapy. These therapies have limited efficacy, high levels of cytotoxicity, and various undesirable side effects. Additionally, due to the nature of the disease, unless all cancer cells are eradicated, the likelihood of recurrence remains high, often leading to more aggressive and therapy-resistant tumors. Nanotechnology offers a novel approach to tackling this disease, encompassing diagnosis, therapy, and prevention. Thus, the aim of this study is to conduct a literature review to analyze the advantages and main challenges of nanotechnology in cancer treatment, as well as to assess the progress achieved in clinical practice with this technology. To achieve this, the methodology involved searching for articles in the online database PubMed. To refine the search results and ensure specificity, keywords and inclusion/exclusion criteria were defined. The inclusion criteria considered were: language (Portuguese and English), publication date (last 15 years), and the type of published studies (systematic and narrative reviews). Articles that did not meet the study's objectives or failed to comply with the inclusion criteria were excluded. The findings indicate that nanotechnology has applications across all stages of the cancer process. Despite significant scientific advancements in recent years, there is still much to uncover and many developments to explore. However, there is no doubt that emerging technologies—such as the use of nanoparticles and artificial intelligence—will play a crucial role in the future, not only in the prevention, diagnosis, and treatment of cancer but potentially in the management of other diseases as well.

Key-words: “cancer”, “nanoparticles”, “cancer therapy”, “artificial intelligence”

Índice Geral

Agradecimentos.....	v
Resumo.....	xi
Abstratct	xiii
Índice de figuras.....	xviii
Índice de gráficos	xix
Índice de tabelas.....	xxi
Lista de abreviaturas.....	xxiii
Introdução.....	1
Desenvolvimento.....	7
1. Metodologia	7
2. Nanopartículas para prevenção do cancro.....	7
3. Nanopartículas para diagnóstico do cancro.....	9
4. Nanopartículas no tratamento do cancro.....	12
4.1. Nanopartículas de ouro.....	14
4.2. Nanopartículas de prata.....	16
4.3. Nanopartículas de platina.....	17
4.4. Nanossistemas poliméricos	19
4.4.1. Nanoesferas.....	19
4.4.2. Micelas poliméricas	21
4.4.3. Dendrímeros.....	23
4.5. Lipossomas.....	25
4.6. Nanogéis.....	27
5. Nanopartículas no teranóstico	29
6. Nanopartículas e inteligência artificial.....	31

Conclusão	33
Referências bibliográficas	35

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 – <i>Nanomedicina no diagnóstico e tratamento do cancro</i>	10
Figura 2 – <i>Direcionamento ativo e passivo de nanopartículas para tumores</i>	13
Figura 3 – <i>Estrutura de uma nanoesfera</i>	20
Figura 4 – <i>Estrutura de uma micela</i>	21
Figura 5 – <i>Estrutura de um dendrímero</i>	23
Figura 6 – <i>Tipos de dendrímeros (PEHAM, PAMAM e PPI)</i>	24
Figura 7 – <i>Diferentes tamanhos dos lipossomas</i>	25
Figura 8 – <i>Estrutura de um nanogel</i>	27

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - <i>Distribuição de novos casos de 2021 (%)</i> , em Portugal, no total, no sexo masculino e no sexo feminino por grupo etário	2
Gráfico 2 - <i>Incidência do cancro, em ambos os sexos, em 2022 segundo a OMS</i>	3

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 - <i>Distribuição do número de casos de 2021, por sexo</i>	2
Tabela 2 - <i>Exemplos de produtos lipossomais aprovados pela FDA e EMA</i>	26

LISTA DE ABREVIATURAS

AuNPs – Nanopartículas de ouro

EPR – Efeito de Retenção e Permeabilidade aumentada

FDA – Food and Drug Administration

IA – Inteligência Artificial

iRNA – Rna de interferência

LUV – Vesículas Unilamelares Grandes

MLV – Vesículas Multilamelares Grandes

mRNAs alvo – RNA mensageiro da célula alvo

NIR – Região do Infravermelho Próximo

NTA – Análise de rastreamento de nanopartículas (do inglês *Nanoparticle Tracking Analysis*)

OMS – Organização Mundial da Saúde

PAMAM – Poli(amido-amina)

PARPi – Poli(ADP-ribose) polimerase

PCL – Policaprolactona

PEG – Polietilenoglicol

PEHAM – Poli(éter-hidroxilamina)

PEI-PEG – Polietilemina-polietilenoglicol

PLA – Ácido Polilático

PLGA – Ácido Poli-e-lático-co-glicólico

PPI – Poli(propileno-imina)

PtNPs – Nanopartículas de platina

RM – Ressonância Magnética

RON – Registo Oncológico Nacional

ROS – Espécies Reativas de Oxigênio

SPR – Ressonância de Plasmão de Superfície

SUV – Vesículas Unilamelares Pequenas

TAC – Tomografia Computorizada

TFD – Terapia Fotodinâmica

TFT – Terapia Fototérmica

VPH – Vírus do Papiloma Humano

INTRODUÇÃO

O cancro é uma das doenças mais complexas e desafiadoras da atualidade, sendo responsável por milhões de mortes anualmente em todo o mundo. Define-se como sendo resultado de uma mutação genética que provoca alterações no funcionamento das células, ao nível dos processos de crescimento, divisão e morte celular. Nos casos de cancro, aquilo que ocorre é um crescimento e divisão celular descontrolados. Estas células têm a capacidade de invadir tecidos sem que o sistema imunitário as identifique como células “anormais”, não promovendo assim a sua morte celular (apoptose). Estas células geneticamente modificadas (células cancerígenas) podem ainda entrar na corrente sanguínea e/ou no sistema linfático e multiplicar-se em vários locais do organismo, originando o que se denominam metástases.

Convém ainda distinguir os termos “tumor” e “cancro”, uma vez que ainda existe alguma confusão na aplicação destas terminologias. Designa-se por tumor o conjunto de células que cresce e se divide de forma anormal, criando uma massa celular que pode ou não ser prejudicial aos tecidos e/ou órgãos adjacentes. Por exemplo, o lipoma, que tem origem no tecido lipídico da pele, é considerado um tumor não prejudicial aos tecidos (tumor benigno), já todos os tipos de cancro são considerados tumores malignos, uma vez que podem espalhar-se rapidamente pelo organismo e colocar em risco a vida da pessoa portadora do tumor. Contudo, nem todos os cancros formam massas celulares tumorais, como são o caso de cancros no sangue. A mais recente publicação do Registo Oncológico Nacional (RON), feita em novembro de 2024, divulgou dados sobre a incidência e mortalidade do cancro em Portugal, relativos ao ano de 2021 (Silva & Calisto, 2024). Em 2021, foram registados 60717 novos casos de tumores em Portugal, o que representa um crescimento de 15,2% relativamente ao ano anterior de 2020 (Silva & Calisto, 2023). No entanto, é relevante referir que o ano de 2020 correspondeu ao ano de início da pandemia de COVID-19 e que foi um ano bastante desafiador não só ao nível da prestação de cuidados de saúde, como também na investigação sobre o cancro. A pandemia, sobretudo nesse primeiro ano (2020), provocou não só atrasos no diagnóstico e tratamento do cancro, como também ao nível dos rastreios. Todos estes motivos fazem prever que nos primeiros anos pós-pandemia possam surgir ainda mais casos e mais mortes por cancro.

No relatório de 2021, foi em indivíduos do sexo masculino que foram registados maior número de tumores (correspondente a 54,5%) (Tabela 1), sendo que a maioria dos casos se registou em indivíduos na faixa etária entre os 60 e os 74 anos (40,6%). No gráfico 1 é

possível analisar os dados de distribuição de novos casos, por grupo etário, tendo em conta os dois sexos (Silva & Calisto, 2024).

Tabela 1

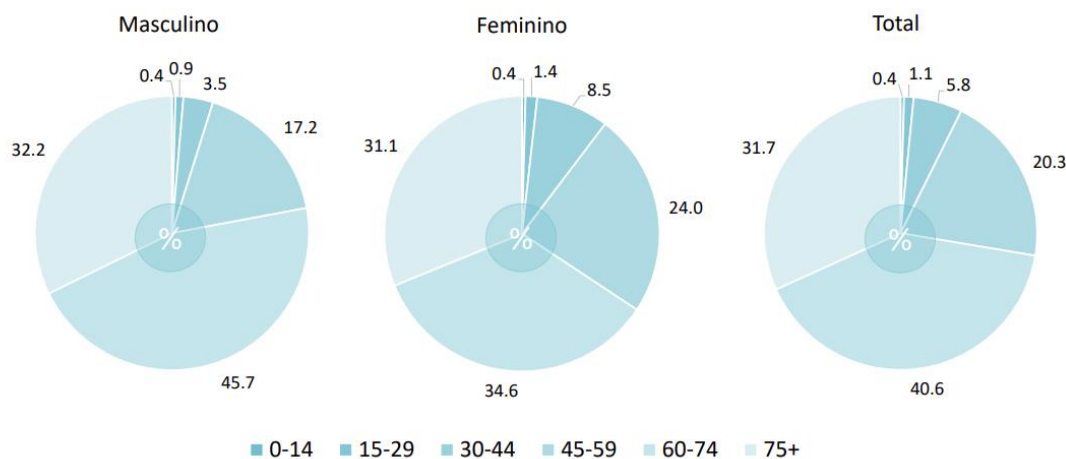
Distribuição do número de casos de 2021, por sexo

Sexo	Novos casos	%
MASCULINO	33107	54,5
FEMININO	27610	45,5
TOTAL	60717	100

Copyright de P. L. Silva e R. Calisto (<https://ron.min-saude.pt/media/2229/ron-2021.pdf>).

Gráfico 1

Distribuição de novos casos de 2021 (%), em Portugal, no total, no sexo masculino e no sexo feminino por grupo etário



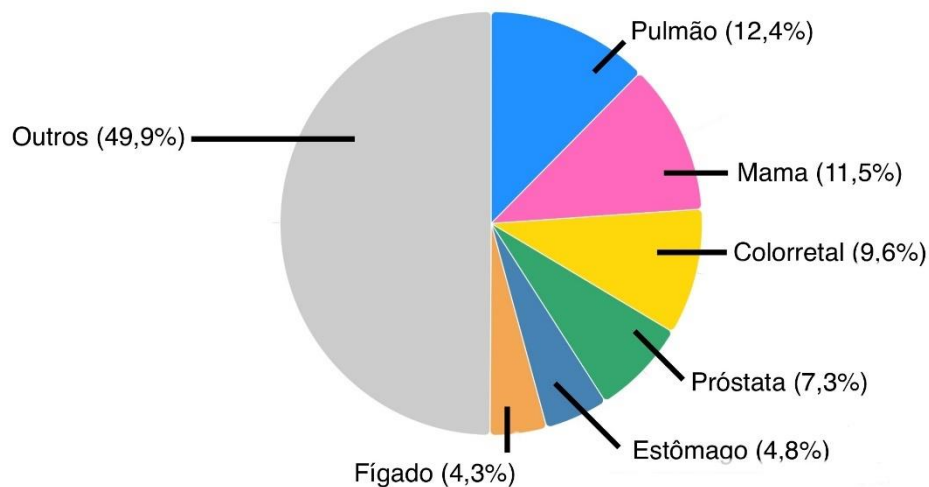
Copyright de P. L. Silva e R. Calisto (<https://ron.min-saude.pt/media/2229/ron-2021.pdf>).

Entre os tipos de cancro com maior incidência estão o cancro do pulmão, mama, colorretal, próstata, estômago, fígado e tiroide, que, de um modo geral, representam as formas mais letais da doença (Gandhi & Shende, 2021). Estas mesmas conclusões são concordantes com os dados estatísticos apresentados pela Organização Mundial de Saúde (OMS) correspondentes ao ano de 2022, tal como é possível observar através da análise do gráfico 2. Apesar dos vários avanços científicos significativos conquistados nas últimas décadas no

que respeita ao cancro, as suas causas exatas ainda permanecem incertas, embora fatores associados ao estilo de vida (como o consumo de álcool, tabaco, a obesidade e a exposição a radiações) e a predisposição genética sejam amplamente reconhecidos como elementos de risco (Di Filippo et al., 2021)). Estes fatores, combinados com o envelhecimento populacional cada vez mais marcado, contribuem para um aumento na incidência da doença.

Gráfico 2

Incidência do cancro, em ambos os sexos, em 2022 segundo a OMS



Copyright de OMS (<https://gco.iarc.who.int>).

Pelo facto de se assumir como uma das doenças com maior taxa de incidência e uma das principais causas de morte a nível mundial, o cancro assume extrema relevância e curiosidade, pelo que tem impulsionado um aumento das investigações científicas, direccionadas tanto para o diagnóstico quanto para o desenvolvimento de terapias inovadoras. O sucesso no tratamento do cancro depende de múltiplos fatores, como o tipo e a localização do tumor, o estágio de progressão da doença e a abordagem terapêutica adotada (Attama et al., 2022). As estratégias convencionais, que incluem a cirurgia, a radioterapia e a quimioterapia, desempenham um papel crucial no combate da doença, mas apresentam algumas limitações importantes. A cirurgia, por exemplo, pode não ser viável em casos de metástases, a radioterapia, apesar de direccionada, pode danificar tecidos saudáveis

circundantes e a quimioterapia resulta frequentemente em vários efeitos secundários devido à sua falta de especificidade, afetando também as células saudáveis (Foglizzo & Marchiò, 2022) (Alsaab et al., 2021). Esses desafios têm levado à procura constante de alternativas que façam aumentar a eficácia do tratamento e que sejam mais seguras para o utente.

É nesse contexto que a nanotecnologia emerge como uma ciência transformadora. Está definida como o estudo e aplicação de materiais em escala nanométrica (entre 1 e 100 nanómetros) e a capacidade de manipular a matéria em níveis atômicos e moleculares, conferindo-lhe propriedades físicas únicas e extraordinárias (Di Filippo et al., 2021). Tendo sido desenvolvida na década de 1980, esta área multidisciplinar envolve campos como a física, a química, a biologia e a engenharia, encontrando aplicações em diversas indústrias, incluindo a medicina. No ramo oncológico, a nanotecnologia tem demonstrado um enorme potencial para superar os obstáculos das terapias tradicionais, oferecendo novas abordagens tanto para o diagnóstico como para o tratamento do cancro (Ding et al., 2022; Gandhi & Shende, 2021).

A aplicação das nanopartículas no tratamento do cancro tem-se mostrado revolucionária. Estas estruturas, devido às suas dimensões nanométricas, podem ser revestidas para reconhecer e destruir células tumorais específicas, minimizando os danos dos tecidos saudáveis e reduzindo os efeitos colaterais associados às terapias convencionais (Jahangirian et al., 2019). Para além do tratamento, as nanopartículas desempenham um papel importante na área do diagnóstico, permitindo a deteção precoce de tumores através de técnicas mais sensíveis e precisas. Recentemente, a associação da nanotecnologia com áreas que também estão em expansão, como é o caso da inteligência artificial (IA), tem possibilitado novas opções para a personalização do tratamento oncológico, contribuindo para o desenvolvimento de terapias mais eficazes e personalizadas a cada caso (Das & J, 2022).

As limitações dos métodos convencionais de tratamento do cancro, como a quimioterapia e a radioterapia, que muitas vezes afetam células saudáveis e causam efeitos colaterais severos, reforçam a necessidade de abordagens inovadoras. Assim, este trabalho tem como objetivo explorar o impacto das nanopartículas em oncologia, destacando as suas aplicações na prevenção, diagnóstico, terapia e teranóstico, bem como o papel da inteligência artificial no avanço destas tecnologias. Para tal, serão analisados os principais tipos de nanopartículas utilizadas, as suas funções e limitações, bem como as perspetivas futuras desta área. Acredita-se que a nanotecnologia pode redefinir o futuro do tratamento oncológico,

proporcionando melhores resultados clínicos e uma melhor qualidade de vida para os pacientes.

DESENVOLVIMENTO

1. METODOLOGIA

Para a elaboração deste trabalho procedeu-se à revisão da literatura, mediante o levantamento de artigos nas bases de dados PubMed, Google Scholar e ScienceDirect considerando o período entre 2009 e 2024. A pesquisa foi feita entre outubro de 2024 e janeiro de 2025.

As palavras-chave introduzidas na base de dados bibliográficos foram: “nanoparticles”, “cancer therapy” e “human”. Sempre que necessário foram utilizados os operadores booleanos “AND”.

Os critérios utilizados para inclusão foram: (a) artigos escritos em português e inglês; (b) artigos publicados nos últimos 15 anos; (c) revisões bibliográficas e sistemáticas. Os critérios de exclusão foram: (a) artigos de acesso não gratuito; (b) artigos que não correspondessem aos objetivos desta revisão; (c) artigos com textos incompletos; (d) estudos de coorte, de caso-controlo, transversais e casos clínicos. Assim sendo, realizou-se a revisão da literatura recorrendo a 23 artigos.

Além disso, outras 16 referências bibliográficas foram incluídas na fundamentação teórica, sendo necessárias aos conceitos primordiais do tema. Desta forma, totalizaram-se 39 referências bibliográficas aquando da redação deste trabalho de dissertação.

2. NANOPARTÍCULAS PARA PREVENÇÃO DO CANCRO

Define-se como prevenção no ramo da saúde, todos os esforços específicos que são efetuados com o objetivo de impedir o desenvolvimento de doenças e/ou reduzir os efeitos indesejáveis das mesmas (SNS24, 2024).

A prevenção ao nível da saúde apresenta vantagens a diversos níveis, sendo algumas delas a redução de custos de saúde, melhoria na qualidade de vida e redução da mortalidade. De um modo geral, o investimento necessário para a prevenção de doenças é mais baixo do que o valor necessário para o tratamento dessas mesmas doenças. O desenvolvimento de medidas preventivas e a atuação precoce podem diminuir os gastos associados à utilização de tratamentos mais complexos (que podem também ser mais dispendiosos) e a períodos de

hospitalização mais prolongados (que constituem uma grande despesa para o Estado) (Inglheim, 2024).

Atualmente, a prevenção de doenças de origem vírica ou bacteriana pode ocorrer através de algumas formas, sendo uma das mais frequentes a recorrência a vacinas (Boffetta & Collatuzzo, 2022). As vacinas apresentam evidência científica comprovada no que toca à redução significativa da incidência e gravidade das patologias, no entanto, quando falamos de cancro, o conceito de “prevenção” não se aplica com a mesma eficácia devido à natureza multifatorial da doença e à sua capacidade de “escapar” ao sistema imunitário. Apesar destas dificuldades ao nível dos métodos de prevenção relativamente ao cancro, com o avançar da tecnologia, já foi possível desenvolver algumas estratégias, nomeadamente através da criação de algumas vacinas que são utilizadas para prevenir o cancro. Como referido por *Bolhassani (2011)*, o termo “vacina contra o cancro” refere-se a estratégias desenvolvidas para prevenir infeções causadas por vírus oncogénicos ou o desenvolvimento de neoplasias em indivíduos de elevado risco (vacinas profiláticas), bem como para tratar tumores já existentes (vacinas terapêuticas) (Bolhassani et al., 2011). Um exemplo de uma vacina profilática é a vacina contra o vírus do papiloma humano (VPH), que se assume como um dos principais vírus responsável por potenciar o desenvolvimento do cancro do colo do útero. A inclusão desta vacina no Plano Nacional de Vacinação associada a outras formas de diagnóstico (nomeadamente rastreios) tem como um dos objetivos reduzir a incidência de cancro do colo do útero (B., 2013). Já no caso das vacinas terapêuticas aplicadas ao cancro, um dos exemplos mais comuns é o recurso à imunoterapia, que consiste na administração de compostos que vão estimular o sistema imunitário a combater as células cancerígenas. Também num estudo recente, publicado em agosto de 2024 e levado a cabo pela Fundação Champalimaud, foi possível descobrir que a vacina habitualmente usada na profilaxia da tuberculose pode ser usada no tratamento de cancro de bexiga, após a remoção do tumor, assumindo neste caso em específico um papel de vacina terapêutica, uma vez que atua por estimulação do sistema imunitário (Martínez-López et al., 2024)). Por todos os motivos e dificuldades mencionados anteriormente, torna-se extremamente relevante que se continue a tentar desenvolver métodos que possam ser usados na prevenção das doenças oncológicas. Assim, o uso de nanopartículas surge como um avanço significativo, apresentando como principal característica permitir a entrega direcionada de antígenos ou moléculas capazes de estimular o sistema imunitário a reconhecer e até eliminar células com potencial tumoral antes do seu desenvolvimento.

Contudo, para maximizar a eficácia das vacinas contra o cancro, é necessário superar limitações determinadas pelo microambiente tumoral e por fatores imunossupressores. Neste sentido, o cenário ideal seria combinar vacinas com outras modalidades terapêuticas como a quimioterapia e inibidores de imunossupressão, aumentando a eficácia de resposta antitumoral e melhorando assim os resultados clínicos (Liu et al., 2020). A utilização da nanotecnologia direcionada à prevenção oncológica oferece vantagens únicas comparativamente à utilização de vacinas tradicionais de forma isolada, tais como: proteção das vacinas contra a degradação; direcionamento das células dendríticas (responsáveis pela identificação da infeção e desenvolvimento da resposta imune) e capacidade de controlo da sua libertação e distribuição; melhorar a captação de antigénios e aumentar a imunogenicidade (capacidade do antigénio de provocar uma resposta imune no corpo).

Embora as vacinas tradicionais tenham revolucionado a prevenção de doenças infecciosas, apresentam limitações significativas no contexto do cancro, como a baixa imunogenicidade, a rápida degradação de antigénios e a incapacidade de superar as barreiras imunossupressoras do microambiente tumoral (Bolhassani et al., 2011).

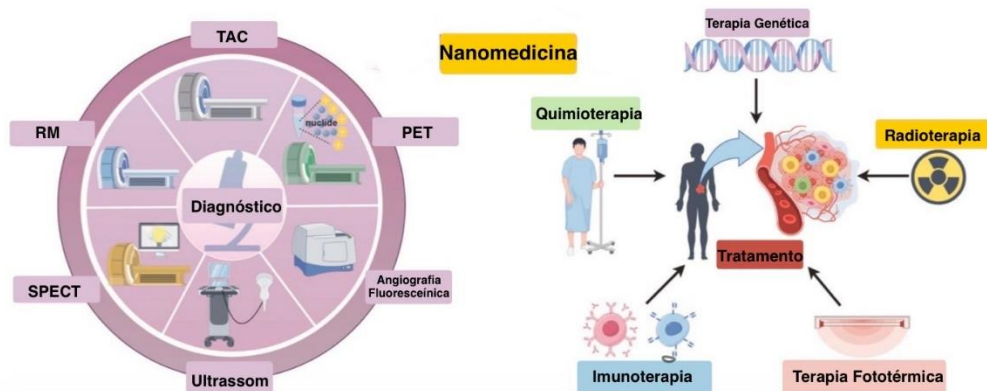
3. NANOPARTÍCULAS PARA DIAGNÓSTICO DO CANCRO

Tal como em qualquer doença, o diagnóstico precoce do cancro é essencial para melhorar as taxas de sobrevivência, permitindo a deteção da doença em estágios iniciais, onde as estratégias terapêuticas aplicadas são mais eficazes do que em estágios mais avançados. Contudo, as técnicas de diagnóstico de cancro usadas convencionalmente apresentam limitações, tais como baixa sensibilidade e especificidade, além da demora na obtenção dos resultados, o que pode levar a um comprometimento da precisão do diagnóstico e, conseqüentemente, da implementação de tratamentos adequados.

Como já referido anteriormente, a nanotecnologia tem emergido como uma solução promissora para superar estas limitações, devido às propriedades únicas das nanopartículas, que oferecem ferramentas inovadoras, combinando precisão, rapidez e eficácia (figura 1) (Ding et al., 2022).

Figura 1

Nanomedicina no diagnóstico e tratamento do cancro



Adaptado de “Current advance of nanotechnology in diagnosis and treatment for malignant tumors”, de Wang et al., 2024, *Signal Transduct Target Ther*, 9(1), 200 ([https://doi: 10.1038/s41392-024-01889-y](https://doi.org/10.1038/s41392-024-01889-y)).

As nanopartículas de ouro (AuNPs) destacam-se pela sua utilidade e versatilidade em técnicas avançadas de diagnóstico e imagem. Graças às suas propriedades óticas e eletrónicas, as AuNPs podem atuar como agentes de contraste altamente eficazes, melhorando a qualidade e resolução das imagens obtidas. Entre as aplicações mais relevantes das AuNPs no diagnóstico, destaca-se a imagem fotoacústica. Esta técnica combina luz e ultrassom para criar imagens detalhadas de tecidos, aproveitando o efeito de ressonância de plasmão de superfície (SPR) das AuNPs. Quando expostas à luz, as AuNPs convertem energia luminosa em ondas de som, permitindo a análise de estruturas internas do corpo com elevada resolução. Graças à sua capacidade de absorção ótica ajustável na região do infravermelho próximo, as AuNPs podem penetrar em tecidos profundos, possibilitando a visualização de tumores que seriam inacessíveis com os métodos convencionais. Isto faz da imagem fotoacústica uma ferramenta crucial para o diagnóstico precoce de tumores em áreas difíceis de alcançar (Wang et al., 2024).

Outra técnica utilizada no diagnóstico do cancro é a ressonância magnética (RM), amplamente aplicada na imagiologia de tecidos moles, onde as nanopartículas de ouro, frequentemente conjugadas com gadolínio (Gd^{3+}), um agente de contraste comum, aumentam a eficácia da técnica ao proporcionar imagens mais detalhadas e sensíveis,

facilitando a identificação de alterações tumorais em estágios iniciais (Alle et al., 2022; Wang et al., 2024)

Já na tomografia computadorizada (TAC), as AuNPs têm sido exploradas como agentes de contraste de elevada eficiência, substituindo compostos à base de iodo, uma vez que, quantidades excessivas deste composto no organismo, podem causar toxicidade. Devido à sua elevada densidade eletrônica, as nanopartículas de ouro absorvem uma quantidade significativamente maior de raios-X, oferecendo um contraste até seis vezes superior ao do iodo. Esta propriedade é particularmente útil para criar imagens tridimensionais de alta resolução das estruturas internas do corpo, permitindo um diagnóstico mais preciso de lesões tumorais. Além disso, a utilização de AuNPs reduz os riscos associados à toxicidade dos agentes de contraste convencionais, melhorando a segurança dos procedimentos (Wang et al., 2024).

As AuNPs também têm sido integradas em sistemas de biossensores, facilitando a detecção rápida e precisa de biomarcadores tumorais, como proteínas específicas e ADN tumoral. Estes biossensores, permitem um diagnóstico não invasivo e em tempo real, tornando-os ideais para monitorizar a progressão da doença ou avaliar a resposta ao tratamento. Por exemplo, no cancro do ovário, as AuNPs têm sido utilizadas para detetar biomarcadores como o marcador tumoral CA-125, melhorando significativamente a precisão diagnóstica (Ding et al., 2022).

Estas inovações demonstram o potencial das nanopartículas de ouro na transformação do diagnóstico oncológico, oferecendo soluções mais eficazes, personalizadas e menos invasivas. Ao explorar estas técnicas de forma integrada, é possível não só detetar a doença mais cedo, mas também acompanhar a evolução tumoral e a resposta terapêutica de forma mais eficiente.

Casos específicos demonstram o impacto destas tecnologias em vários tipos de cancro. No cancro da mama, por exemplo, sistemas multifuncionais baseados em AuNPs integram diagnóstico e terapia, otimizando a eficácia global (Seeta Rama Raju et al., 2015). Tecnologias semelhantes têm sido aplicadas em cancros da próstata e do pulmão, permitindo diagnósticos em tempo real e a visualização detalhada de lesões tumorais (Wang et al., 2024).

Apesar dos avanços já alcançados, a nanotecnologia continua a evoluir rapidamente, prometendo um futuro ainda mais personalizado e eficiente no diagnóstico oncológico. A integração de nanopartículas com tecnologias emergentes, como inteligência artificial, abre novas possibilidades para otimizar ainda mais os processos de diagnóstico. Contudo, desafios como a biocompatibilidade, a produção em larga escala e as barreiras regulamentares precisam de ser superados para que estas tecnologias sejam amplamente adotadas na prática clínica (Wang et al., 2024).

4. NANOPARTÍCULAS NO TRATAMENTO DO CANCRO

O tratamento do cancro enfrenta diversos desafios, apesar dos avanços científicos alcançados ao longo das últimas décadas. As terapias convencionais, como a quimioterapia e a radioterapia, embora eficazes, apresentam limitações significativas, como a falta de especificidade e a elevada toxicidade sistêmica. Estes tratamentos afetam não só as células tumorais, mas também as células saudáveis, resultando em efeitos secundários, alguns graves e bastante incômodos que podem comprometer a qualidade de vida dos pacientes. Além disso, a baixa biodisponibilidade de muitos agentes terapêuticos e a resistência adquirida aos fármacos são barreiras adicionais que reduzem a eficácia global das terapias existentes (Parreira & Eugénio, 2011).

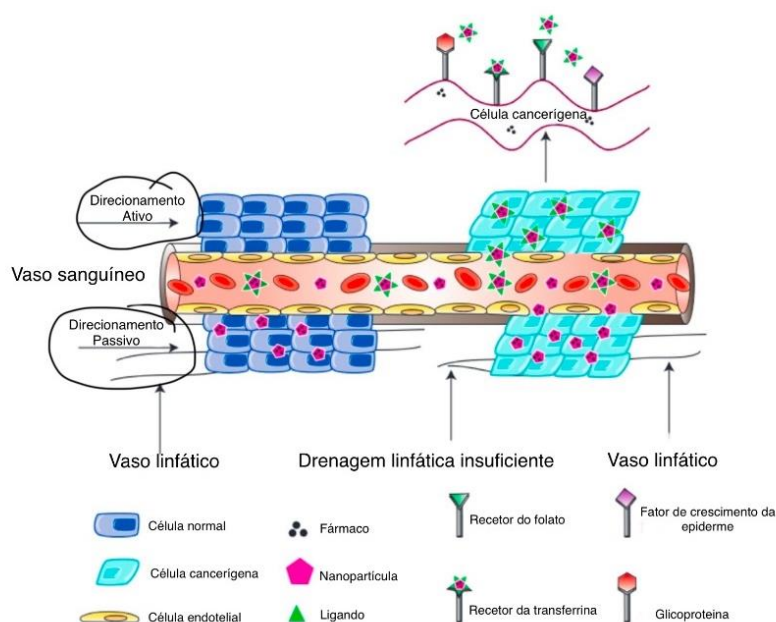
Neste contexto, as nanopartículas têm surgido como uma alternativa inovadora, capaz de transformar significativamente a área da oncologia. Uma das suas principais vantagens reside na capacidade de entrega direcionada de agentes terapêuticos, permitindo o transporte preciso destes compostos até ao local do tumor, enquanto minimizam os danos causados aos tecidos saudáveis envolventes. Este processo pode ocorrer por dois mecanismos principais: o direcionamento passivo e o direcionamento ativo (figura 2).

No caso do direcionamento passivo, a entrega do fármaco é facilitada pelas propriedades físico-químicas das nanopartículas, como o tamanho, a forma, a carga e a rigidez, que podem ser ajustados para melhorar a acumulação nos tecidos, a adesão e a captação celular. Este mecanismo baseia-se no efeito de permeabilidade e retenção aumentada (EPR), um fenómeno caracterizado pela elevada permeabilidade dos vasos sanguíneos do tumor e pela drenagem linfática insuficiente, que favorecem a acumulação de nanopartículas no microambiente tumoral (Ilhan-Ayisigi & Yesil-Celiktas, 2018). Além disso, partículas

poliméricas usadas como transportadores de fármacos apresentam vantagens em relação à administração de fármacos livres, incluindo maior tempo de circulação no organismo, uma vez que as moléculas livres podem ser rapidamente metabolizadas. Essas partículas podem ser revestidas com polímeros, como o polietilenoglicol (PEG) e o polietilenimina-poli-etilenoglicol (PEI-PEG), para aumentar a estabilidade e prolongar o seu tempo em circulação permitindo assim uma maior retenção e ação nos tecidos tumorais (Adityan et al., 2020).

Figura 2

Direcionamento ativo e passivo de nanopartículas para tumores



Adaptado de “Platinum Nanoparticles in Biomedicine: Preparation, Anti-Cancer Activity, and Drug Delivery Vehicles”, de Abed et al, 2022. *Front Pharmacol*, 13, 797804 ([https://doi: 10.3389/fphar.2022.797804](https://doi.org/10.3389/fphar.2022.797804)).

Por outro lado, o direcionamento ativo, baseia-se no reconhecimento molecular específico entre ligantes que se encontram na superfície das nanopartículas e receptores expressos nas células cancerígenas. Este mecanismo pode ser combinado com nanopartículas que respondem a estímulos, como alterações de pH, temperatura, luz, enzimas ou condições de oxidação-redução, permitindo assim uma libertação controlada do fármaco em resposta ao microambiente onde está inserido o tumor. Este método é especialmente relevante para o tratamento do cancro, considerando que o pH extracelular nos tecidos tumorais é

ligeiramente mais ácido do que nos tecidos saudáveis (Ilhan-Ayisigi & Yesil-Celiktas, 2018). As nanopartículas não só superam as limitações das terapias convencionais, como também possibilitam o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais personalizadas, aumentando a esperança de tratamentos mais eficazes e menos invasivos. Fármacos como a cisplatina, carboplatina, oxaliplatina, epirrubicina, 5-fluorouracilo, ácido fólico, paclitaxel e doxorubicina já foram utilizados com sucesso em sistemas de entrega baseados em nanopartículas de ferro e ouro, destacando o potencial destas tecnologias para melhorar os resultados terapêuticos enquanto minimizam os efeitos colaterais (Ahmad Shariff et al., 2022).

Também nos processos de tratamento do cancro, pode-se recorrer a nanopartículas metálicas (como são exemplo as nanopartículas de ouro, já abordadas no subcapítulo anterior, ou até mesmo nanopartículas de óxido de ferro). Estes tipos de partículas especificamente têm demonstrado potencial na indução de hipertermia, uma abordagem que permite aumentar a eficácia da quimioterapia e da radioterapia ao aquecer seletivamente as células tumorais (Parreira & Eugénio, 2011). Desde modo, este tipo de nanopartículas demonstram ter utilidade quer na fase do processo de diagnóstico quer também na fase de tratamento, percebendo-se desta forma a sua versatilidade de utilização. Também se pode recorrer a sistemas poliméricos para o tratamento de doentes oncológicos, uma vez que estes sistemas promovem uma libertação controlada dos fármacos junto das células-alvo.

Nos subcapítulos seguintes, serão abordados em detalhe os diferentes tipos de nanopartículas utilizadas em oncologia, os seus mecanismos de ação, com destaque para a caracterização quanto ao direcionamento (ativo ou passivo) e exemplos de aplicações em diversos tipos de cancro.

4.1. NANOPARTÍCULAS DE OURO

As AuNPs têm vindo a afirmar-se como uma ferramenta de destaque no tratamento do cancro, sobretudo em abordagens terapêuticas baseadas em luz, como a terapia fototérmica (TFT) e a terapia fotodinâmica (TFD). Estas estratégias exploram as propriedades únicas das AuNPs com o objetivo de fornecer tratamentos minimamente invasivos e altamente precisos, reduzindo danos aos tecidos saudáveis e aumentando a eficácia terapêutica (Alle et al., 2022; Jahangirian et al., 2019).

Na terapia fototérmica, as AuNPs convertem radiação na região do infravermelho próximo (NIR) da luz visível (com comprimentos de onda variáveis entre os 780 e os 2500 nanômetros) em calor, aquecendo seletivamente os tecidos tumorais. Este aquecimento local resulta na destruição das células malignas, que têm dificuldade em dissipar o calor devido à sua vascularização anormal. Este processo leva à desnaturação de proteínas e à consequente ruptura das membranas celulares. A eficácia desta terapêutica, está diretamente relacionada com o tamanho e a forma das AuNPs, com estudos a indicarem que partículas com dimensões entre 10 e 100 nm oferecem maior circulação no organismo e melhor penetração nos tecidos tumorais. Formas como nanorods (nanopartículas com formato tubular) e nanostars (nanopartículas em forma de estrela), devido à intensificação do efeito de ressonância de plasmão de superfície (SPR), destacam-se pela eficiência na conversão térmica (Alle et al., 2022).

Já a terapia fotodinâmica utiliza moléculas fotossensibilizadoras para gerar ROS em resposta à luz, provocando oxidação de biomoléculas essenciais, como lípidos, proteínas e ácidos nucleicos, o que leva à morte celular por apoptose. As AuNPs assumem um papel relevante nesta técnica, melhorando a estabilidade, a biodisponibilidade e a eficácia das moléculas fotossensibilizadoras. Por exemplo, conjugados como Chlorin e6 ou zinco ftalocianina associados às AuNPs demonstraram maior apoptose em células tumorais (Alle et al., 2022). Estas nanopartículas de ouro permitem o transporte de agentes quimioterápicos diretamente para as células tumorais, reduzindo os efeitos colaterais e aumentando a precisão terapêutica. Além disso, técnicas de imagiologia como ressonância magnética (RM) e tomografia computadorizada (TAC) têm beneficiado significativamente do uso de AuNPs revestidas, facilitando a monitorização em tempo real do progresso terapêutico (Mioc et al., 2019).

Embora estas terapias revelem resultados promissores, elas enfrentam ainda desafios importantes. Entre eles estão a distribuição desigual das partículas no tecido tumoral e a toxicidade em doses elevadas (Alle et al., 2022). No entanto, avanços recentes, como o desenvolvimento de revestimentos biocompatíveis e o revestimento das nanopartículas com ligantes específicos, têm mostrado potencial para superar estas barreiras (Jahangirian et al., 2019). Estes avanços melhoram não só a eficácia das AuNPs, mas também a sua segurança, posicionando-as como uma ferramenta indispensável para o desenvolvimento de terapias oncológicas mais personalizadas e eficazes (Mioc et al., 2019).

O cancro do ovário é uma das neoplasias ginecológicas mais letais no mundo, sendo caracterizada por ter um diagnóstico tardio e uma elevada resistência aos tratamentos convencionais. Estes desafios mostram uma necessidade de abordagens terapêuticas mais eficazes e inovadoras. Neste contexto, as nanopartículas de ouro têm emergido como potenciais ferramentas devido às suas propriedades e à capacidade de serem adaptadas a diferentes aplicações no tratamento do cancro. As AuNPs conseguem explorar, tanto o efeito de permeabilidade e retenção aumentada, como o direcionamento ativo utilizando ligantes específicos para biomarcadores como HER1 e CA-125 (frequentemente associados ao cancro do ovário) (Gralewska et al., 2024). Uma aplicação promissora destas nanopartículas é na entrega de inibidores de poli(ADP-ribose) polimerase (PARPi), fármacos fundamentais no tratamento de carcinomas. Os PARPi atuam explorando a deficiência de recombinação homóloga presente em tumores com mutações nos genes BRCA1/2 (genes estes que, ao sofrerem mutações, revelam a predisposição de uma anomalia no órgão/tecido), levando à acumulação de danos no ADN que resultam na morte celular. Neste contexto, as AuNPs revestidas têm demonstrado um impacto significativo ao melhorar a estabilidade e a distribuição dos PARPi, permitindo uma maior concentração no microambiente tumoral e reduzindo os efeitos adversos em tecidos saudáveis (Gralewska et al., 2024).

4.2. NANOPARTÍCULAS DE PRATA

As nanopartículas de prata (AgNPs) têm despertado grande interesse no campo da medicina devido às suas propriedades únicas e ao seu potencial de aplicação na terapia oncológica. Estas partículas, com tamanhos que variam entre 1 e 100 nanómetros, possuem uma elevada área superficial e uma reatividade química, o que lhes permite interagir com células tumorais de forma seletiva (Seeta Rama Raju et al., 2015). Além disso, podem ser modificadas para aumentar a especificidade e minimizar efeitos adversos (Alsaab et al., 2021), o que as torna promissoras tanto para diagnosticar como para tratar diferentes tipos de cancro (Xia et al., 2021).

As AgNPs possuem a capacidade de interferir diretamente no funcionamento das células cancerígenas, desencadeando vários processos que comprometem a sua sobrevivência e a capacidade de se multiplicarem. Um exemplo é a capacidade destas partículas induzirem stress oxidativo, que, conseqüentemente, leva à formação ROS que, por apresentarem um

efeito citotóxico causam danos a componentes celulares essenciais, como lípidos, proteínas e ADN (Abed et al., 2022). Estes danos levam a uma disfunção mitocondrial que desencadeia a morte celular programada, também conhecida como apoptose (Seeta Rama Raju et al., 2015). Além disso, as AgNPs têm a capacidade de atravessar o núcleo das células tumorais, onde contactam diretamente com o ADN, quebrando a sua estrutura e impedindo a proliferação celular (Xia et al., 2021). Para além das propriedades descritas, estas nanopartículas podem ainda alterar o microambiente tumoral bloqueando processos como a angiogénese, que é essencial para fornecer nutrientes ao tumor, através da formação de novos vasos sanguíneos, comprometendo assim a progressão do tumor (Alsaab et al., 2021; Gowsalya et al., 2021).

Por outro lado, as nanopartículas metálicas, incluindo as de prata, apresentam o potencial em colaborarem, como formas multifuncionais, nas estratégias terapêuticas combinadas, como é o exemplo da terapia fototérmica e fotodinâmica onde a luz de um comprimento de onda específico é usada para gerar calor ou aumentar a produção de ROS, resultando na destruição localizada das células tumorais (Xia et al., 2021).

As aplicações das AgNPs no tratamento do cancro são vastas e continuam a ser exploradas. No caso do cancro da mama, estudos indicam que estas partículas aumentam a eficácia da quimioterapia, reduzindo a viabilidade das células malignas e diminuindo os efeitos secundários associados aos fármacos convencionais (Seeta Rama Raju et al., 2015; Xia et al., 2021). No cancro do pulmão, as AgNPs têm demonstrado capacidade para induzir apoptose, o que as torna uma alternativa viável para tumores resistentes às terapias tradicionais (Alsaab et al., 2021).

4.3. NANOPARTÍCULAS DE PLATINA

As nanopartículas de platina (PtNPs) surgem como outra classe promissora de nanopartículas metálicas na terapia oncológica. Tal como as nanopartículas de ouro e de prata, as PtNPs destacam-se pela sua versatilidade e pelas propriedades anticancerígenas, que as tornam uma ferramenta essencial no tratamento do cancro (Wang et al., 2024).

As PtNPs têm sido amplamente investigadas, quer pela sua ação direta como agentes terapêuticos, quer pelo seu papel em sistemas de transporte de fármacos (Abed et al., 2022). Uma das características mais relevantes destas nanopartículas é a sua ação antioxidante, que

não só inibe o crescimento tumoral como também induz a apoptose, através da formação de ROS (Wang et al., 2024). Embora este mecanismo seja semelhante ao das nanopartículas de prata, as PtNPs apresentam vantagens que acabam por conferir maior eficácia na terapia oncológica, como por exemplo a sua estabilidade química que permite às nanopartículas permanecerem intactas em ambientes fisiológicos, prolongando o seu tempo de circulação no organismo (Wang et al., 2024). Para além disso, as PtNPs possuem propriedades catalíticas (aumentam a velocidade da reação), que facilita na produção controlada de ROS, maximizando o dano das células tumorais sem afetar os tecidos saudáveis. Paralelamente, a capacidade intrínseca destas nanopartículas em produzir ROS e atuar como antioxidantes, afeta diretamente os mecanismos de sobrevivência das células tumorais, incluindo a resistência associada a bombas de efluxo, que frequentemente limitam a ação de quimioterápicos convencionais (Abed et al., 2022).

As PtNPs destacam-se também pelo seu papel em terapias combinadas, como a TFT e TFD. Quando ativadas por estímulos externos, como luz ou radiação, estas nanopartículas potenciam a produção de ROS, causando danos irreversíveis nas células tumorais e inibindo o seu crescimento. Estudos recentes evidenciam que, quando combinadas com agentes quimioterápicos, como a cisplatina, as PtNPs aumentam, não só a estabilidade dos fármacos, como também protegem os seus compostos ativos da degradação precoce, possibilitando uma entrega mais eficiente aos tecidos tumorais. Este efeito sinérgico permite reduzir a dose necessária, minimizando os efeitos secundários e melhorando consideravelmente a eficácia terapêutica (Wang et al., 2024).

Adicionalmente, as PtNPs podem ser revestidas com ligantes específicos, como anticorpos ou moléculas que reconhecem biomarcadores tumorais, garantindo uma elevada precisão no transporte de fármacos. Essa estratégia concentra os fármacos no microambiente tumoral, ao mesmo tempo que protege os tecidos saudáveis, reduzindo a ocorrência de efeitos adversos. Por último, as PtNPs exercem um impacto direto no microambiente tumoral, interferindo em processos fundamentais, como a angiogénese, que assegura o fornecimento de nutrientes ao tumor, e modificando as condições locais que favorecem a resistência a múltiplos fármacos (Abed et al., 2022; Wang et al., 2024).

4.4. NANOSSISTEMAS POLIMÉRICOS

Os nanossistemas poliméricos são uma classe de sistemas compostos por polímeros de origem natural ou sintética que oferecem vantagens importantes na proteção, transporte e liberação controlada de agentes terapêuticos que, juntos, contribuem para aumentar a eficácia dos tratamentos ao mesmo tempo que reduzem os efeitos secundários associados (Adityan et al., 2020).

A produção destes nanossistemas envolve uma variedade de materiais, que incluem polímeros biodegradáveis como o ácido polilático (PLA), ácido poli-e-lático-co-glicólico (PLGA) e policaprolactona (PCL), além de biopolímeros como o quitosano, alginato de sódio e proteínas naturais como a albumina e gelatina (Ahmad Shariff, 2022). Estes materiais permitem a formação de diferentes estruturas, como nanocápsulas e nanoesferas, que se destacam pela capacidade de encapsular compostos bioativos, protegendo-os contra a degradação que ocorre na corrente sanguínea e promovendo uma liberação direcionada e eficiente (Vieira & Conte-Junior, 2024).

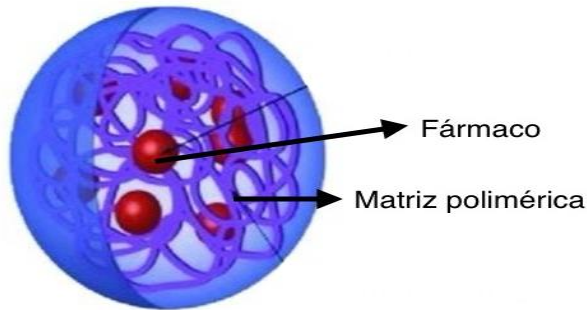
No campo da oncologia, as nanopartículas de PLGA têm sido amplamente utilizadas em terapias combinadas. Estudos recentes mostram que estas partículas podem ser carregadas com fármacos usados na quimioterapia, como é o caso da doxorrubicina, ou com compostos bioativos, como a curcumina, para atingirem os tumores de uma forma mais precisa, diminuindo possíveis efeitos colaterais aos tecidos e células saudáveis (Attama et al., 2022).

4.4.1. Nanoesferas

As nanoesferas são sistemas poliméricos sólidos capazes de encapsular e libertar moléculas de forma controlada e direcionada (figura 3). São capazes de encapsular ou adsorver moléculas à superfície, protegendo-as da degradação enzimática prematura, enquanto garantem a liberação prolongada (Vieira & Conte-Junior, 2024). Além disso, estudos recentes têm destacado a utilização de nanoesferas carregadas com flavonoides que demonstraram uma atividade anti cancerígena em modelos celulares *in vitro*, promovendo a apoptose de células tumorais (Ahmad Shariff et al., 2022).

Figura 3

Estrutura de uma nanoesfera



Adaptado de “Engineering nanomedicines for improved melanoma therapy: progress and promises”, de Bei et al, 2010, *Nanomedicine*, 5, 1385-1399 (<https://doi: 10.2217/nmm.10.117>).

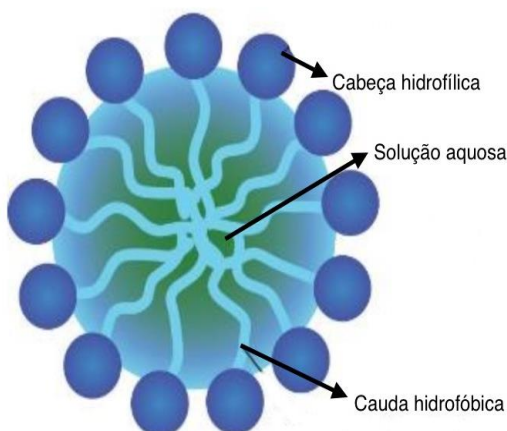
A composição das nanoesferas pode variar conforme os polímeros sintéticos que forem utilizados, como o PLGA, PLA, PCL, ou polímeros naturais como o quitosano, alginato e pectina (Moraru et al., 2020). A escolha do material depende das características da aplicação terapêutica que se pretende, uma vez que cada polímero oferece características e vantagens únicas. Por exemplo, polímeros naturais como o quitosano, destacam-se pela sua biocompatibilidade e biodegradabilidade e propriedades mucoadesivas (Vieira & Conte-Junior, 2024). As nanoesferas têm, nas suas vantagens, a capacidade de ajustar propriedades químicas e físicas como o tamanho, a carga da superfície e a taxa de degradação, permitindo personalizar estes sistemas de acordo com as necessidades terapêuticas pretendidas. Estudos recentes reforçam o potencial das nanoesferas em aplicações oncológicas. Por exemplo, nanoesferas de PLGA carregadas com doxorrubicina demonstraram maior eficiência no acesso ao tecido tumoral, para além de reduzirem significativamente os efeitos colaterais na corrente sistêmica, quando comparadas à doxorrubicina na sua forma livre (Vieira & Conte-Junior, 2024). Da mesma forma, Moraru et al. (2020) utilizaram em estudos pré-clínicos as nanoesferas com quitosano para a entrega de curcumina, o que resultou num aumento da biodisponibilidade oral (Moraru et al., 2020). Estes avanços destacam o potencial das nanoesferas no campo da oncologia, oferecendo soluções personalizadas e menos invasivas para o tratamento de diferentes tipos de cancro.

4.4.2. Micelas poliméricas

As micelas, formadas pela auto-organização de copolímeros anfifílicos em soluções aquosas, têm demonstrado um enorme potencial no campo da oncologia, especialmente como veículos de entrega de fármacos (Ahmad Shariff et al., 2022). Estas nanopartículas apresentam uma estrutura composta por um núcleo hidrofóbico capaz de encapsular fármacos insolúveis em água e uma camada externa hidrofílica, capaz de conferir estabilidade às micelas no sistema circulatório (figura 4) (Vieira & Conte-Junior, 2024). Graças à sua versatilidade estrutural, as micelas oferecem vantagens únicas na entrega seletiva de agentes terapêuticos no microambiente tumoral.

Figura 4

Estrutura de uma micela



Adaptado de “Self-Assembled Surfactant Micelles: Analyzing Their Size”, de Betsize Instruments Ltd, 2021, (<https://www.azom.com/article.aspx?ArticleID=20206>).

Sendo das principais vantagens das micelas, a capacidade de encapsular fármacos hidrofóbicos, no tratamento do cancro fica possível o encapsulamento de medicamentos quimioterápicos como o paclitaxel e o docetaxel, conseguindo melhorar a solubilidade, biodisponibilidade e a estabilidade destes agentes terapêuticos no organismo (Adityan et al., 2020). Torna-se assim possível superar as limitações de certos fármacos convencionais que, frequentemente apresentam baixa solubilidade em água, comprometendo a sua eficácia na terapêutica (Ding et al., 2022). Além disso, as micelas ajudam a minimizar a toxicidade

sistêmica ao transportar os fármacos diretamente para o tecido tumoral, reduzindo assim os efeitos secundários nos tecidos circundantes saudáveis (Pugazhendhi et al., 2018).

Como referido anteriormente, dentro das classes de nanopartículas poliméricas, a integração de polímeros biodegradáveis e biocompatíveis, como o PCL e o PLA, às micelas promove o desenvolvimento dessas estruturas, aumentando a sua capacidade de encapsulação e de libertação controlada de fármacos. Com isto, torna-se possível desenhar e criar nanopartículas com aplicações clínicas mais eficazes e seguras (Alsaab et al., 2021). Por exemplo, micelas à base de PLGA foram usadas para encapsular fármacos como o tamoxifeno (modulador seletivo dos recetores de estrogénios utilizado no tratamento adjuvante do cancro da mama) (Farmacêuticos, 2021) demonstrando uma elevada eficácia citotóxica contra linhas celulares do cancro da mama (Pugazhendhi et al., 2018).

Um dos aspetos mais relevantes das micelas poliméricas é a sua sensibilidade a estímulos específicos, como variações de pH ou de temperatura, isto é, estas nanopartículas são já desenvolvidas para conseguirem libertar fármacos de forma seletiva em ambientes ácidos, característicos do microambiente tumoral (Ahmad Shariff et al., 2022). Esta característica aumenta significativamente a especificidade e eficácia da terapêutica, permitindo que os agentes encapsulados sejam entregues diretamente às regiões alvo (Vieira & Conte-Junior, 2024). O mesmo acontece para estímulos externos como o calor ou a luz, em que são criadas micelas termo ou fotossensíveis, com a capacidade de libertar os agentes terapêuticos de forma controlada em resposta à luz ou calor (Ding et al., 2022). Seguindo esta lógica, a revestimento das micelas é importante para a sua eficácia terapêutica, ou seja, a conjugação de ligantes específicos, como anticorpos, possibilita que as micelas reconheçam alvos moleculares específicos de células tumorais (Moraru et al., 2020).

Por outro lado, as micelas têm sido exploradas em terapias combinadas, permitindo a co-encapsulação de medicamentos quimioterápicos e biomoléculas, como RNA de interferência (iRNA) (Ding et al., 2022). O iRNA é um mecanismo celular que regula a expressão de genes por meio do silenciamento pós-transcricional. Este processo ocorre com a participação de pequenos RNAs de cadeia dupla, que são incorporados ao complexo de silenciamento induzido por RNA. Uma vez ativado, este complexo utiliza os iRNA para reconhecer sequências complementares nos mRNAs-alvo (RNA mensageiro da célula alvo), promovendo a sua degradação e, impedindo assim a sua tradução (Gu et al., 2017). Em oncologia, o iRNA tem sido amplamente utilizado para suprimir genes relacionados ao

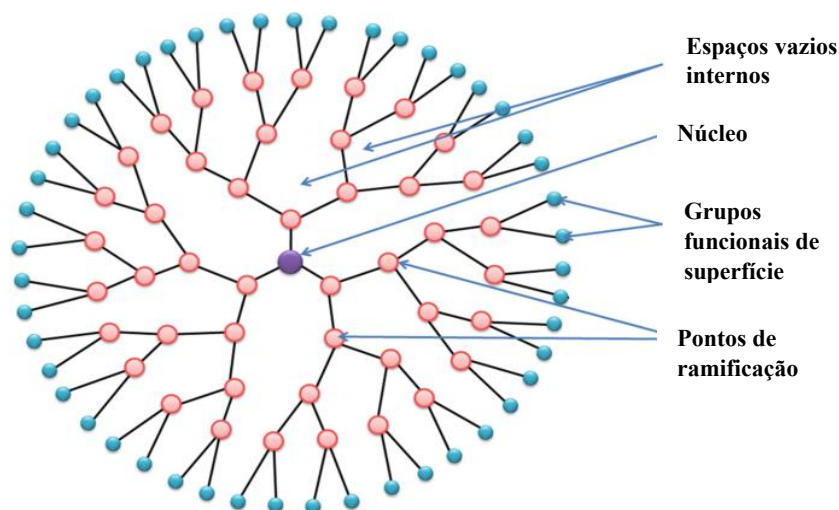
crescimento tumoral, na resistência a medicamentos quimioterápicos e na angiogênese. Quando co-encapsulados em micelas juntamente com agentes quimioterápicos, os iRNAs atuam sinergicamente, silenciando genes específicos e quando os agentes quimioterápicos eliminam as células tumorais, resultando assim numa abordagem terapêutica mais eficaz (Babu et al., 2017).

4.4.3. Dendrímeros

Os dendrímeros são nanossistemas altamente especializados, conhecidos pela sua estrutura tridimensional ramificada e pelos grupos funcionais presentes na superfície (Ding et al., 2022). Cada dendrímero é formado por um núcleo central, camadas sucessivas de ramificações denominadas de “gerações”, e uma superfície modificável que possibilita a conjugação simultânea de muitos agentes terapêuticos (figura 5) (Babu et al., 2017).

Figura 5

Estrutura de um dendrímero



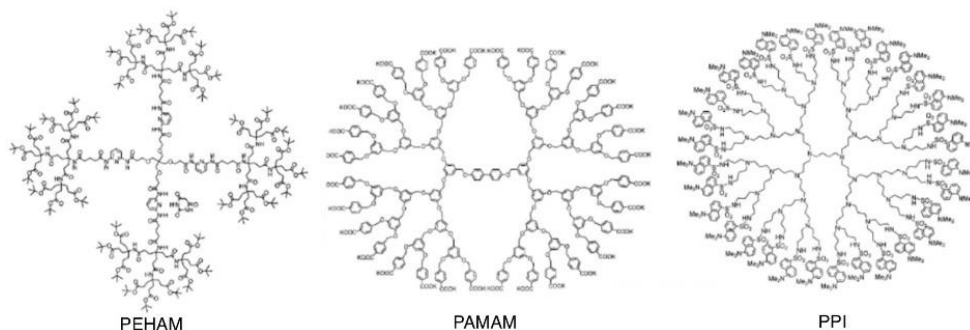
Adaptado de “A Review On Pharmaceutical And Non Pharmaceutical Applications Of Dendrimer”, de Patel et al, 2009, Journal of Global Pharma Technology, 2(2):5-17 ([https://doi: 10.1234/jgpt.v2i2.119](https://doi.org/10.1234/jgpt.v2i2.119)).

A sua estrutura tridimensional única proporciona uma elevada capacidade de encapsulação. Por possuírem uma elevada relação superfície-volume, facilitam a ligação a moléculas terapêuticas e a ligantes de direcionamento, aumentam a especificidade do tratamento reduzindo os efeitos secundários dos tratamentos convencionais (Moraru et al., 2020). Estudos recentes têm destacado o potencial dos dendrímeros revestidos com moléculas bioativas para suprimir células cancerígenas por meio de mecanismos altamente seletivos (Vieira & Conte-Junior, 2024).

Os dendrímeros são classificados com base nos polímeros utilizados na sua composição, sendo os mais conhecidos os dendrímeros PEHAM (Poli(éter hidroxilamina)), PAMAM (Poli(amido amina) e o PPI (Poli(propileno imina) (figura 6). Cada um destes apresenta propriedades únicas que os tornam adequados para diferentes aplicações oncológicas e terapêuticas (Silva, 2022).

Figura 6

Tipos de dendrímeros (PEHAM, PAMAM e PPI)



Adaptado de “Dendrimers: Exploring Their Wide Structural Variety and Applications”, de Pérez-Ferreiro et al, 2023, *Polymers*, 15(22), 4369 (<https://doi.org/10.3390/polym15224369>).

Por exemplo, os dendrímeros PAMAM têm demonstrado eficácia na formação de complexos estáveis com DNA ou RNA, o que os torna ideais para terapias genéticas direcionadas (Seeta Rama Raju et al., 2015).

Uma característica que diferencia esta classe de nanossistemas é o controlo preciso do tamanho e da forma, que facilita a passagem dos fármacos por barreiras biológicas. Esta capacidade é particularmente importante no tratamento de tumores cerebrais em que a entrega de fármacos é frequentemente dificultada por causa dessas barreiras (Ding et al.,

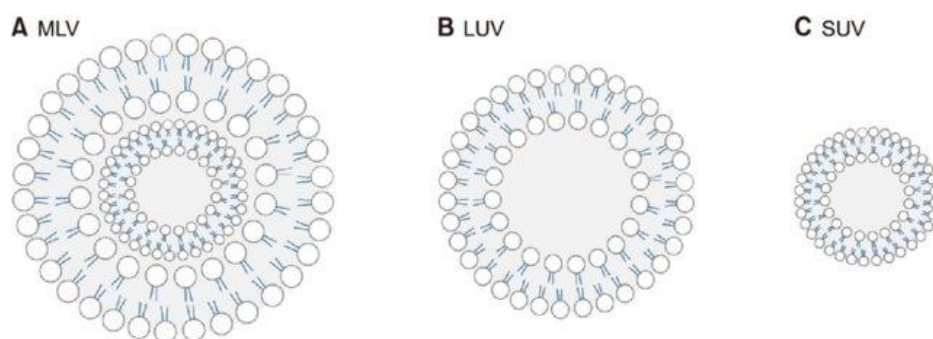
2022). Adicionalmente, a presença de grupos funcionais na superfície dos dendrímeros permite a conjugação com outros ligantes específicos, como anticorpos, conferindo-lhes elevada seletividade para células tumorais (Babu et al., 2017).

4.5. LIPOSSOMAS

Os lipossomas, descritos pela primeira vez em 1965 por Alec Bangham, são nanopartículas lipídicas sólidas formadas por uma ou mais bicamadas fosfolipídicas que envolvem um núcleo aquoso (Adityan et al., 2020). Esta estrutura permite o transporte, em simultâneo, de moléculas hidrofílicas (localizadas no núcleo) e hidrofóbicas (localizadas na bicamada lipídica), sendo amplamente utilizados para a entrega de fármacos (Aronson et al., 2021), tornando-se assim em objetos de estudo no campo da oncologia, devido à sua biocompatibilidade, flexibilidade estrutural e capacidade de proteger os fármacos da degradação, otimizando a sua entrega aos tecidos tumorais de forma mais direcionada e eficaz (Adityan et al., 2020). Os tamanhos dos lipossomas podem variar, e são categorizados em vesículas unilamelares pequenas (SUV): com uma só camada com diâmetro entre 20-100 nm; unilamelares grandes (LUV): com uma só camada com diâmetro entre 100-800 nm, e vesículas multilamelares grandes (MLV): com várias camadas com diâmetro entre 500-5000 nm, cada uma delas com aplicações terapêuticas diferentes (figura 7) (Ahmad Shariff et al., 2022).

Figura 7

Diferentes tamanhos dos lipossomas.



Adaptado de “Liposomes: Biomedical Applications”, de Kim & Jeong, 2021, Chonnam Medical Journal Chonnam Medical Journal, 57(1):27 ([https:// doi. 10.4068/cmj.2021.57.1.27](https://doi.org/10.4068/cmj.2021.57.1.27))

No contexto da terapia oncológica, os lipossomas têm mostrado avanços significativos, principalmente na redução da toxicidade sistêmica dos agentes quimioterápicos. Desta forma, os lipossomas podem ser direcionados aos tumores por dois mecanismos principais: o direcionamento passivo, utilizando o efeito de retenção e permeabilidade aumentada (EPR) (Ding et al., 2022) e o direcionamento ativo que envolve a revestimento das superfícies lipossomais com ligantes específicos, como anticorpos ou peptídeos, que interagem diretamente com recetores expressos nas células tumorais (Ahmad Shariff et al., 2022).

Formulações como Doxil (doxorubicina lipossomal) e Onivyde (irinotecano lipossomal), aprovadas pela FDA (Food and Drug Administration), em 1995 e 2016 respectivamente (tabela 2), demonstram como os benefícios do efeito de permeabilidade e retenção aumentada podem ser aproveitados para otimizar a entrega de fármacos nos tecidos tumorais (Aronson et al., 2021; Vieira & Conte-Junior, 2024).

Tabela 2

Exemplos de produtos lipossomais aprovados pela FDA e EMA

Nome Produto	Princípio Ativo	Ano aprovação	Indicação
Doxil Caelyx	Doxorrubicina	1995 EUA 1996 EU	Cancro do ovário, sarcoma de Kaposi, melanoma mieloide
DaunoXome	Daunorrubicina	1996 EUA	Sarcoma de Kaposi
Myocet	Doxorrubicina	2000 EU 2000 EUA	Cancro da mama
Mepact	Mifamurtida	2009 EU 2011 EUA	Osteosarcoma
Marqibo	Vincristina	2012 EUA	Leucemia
Onivyde	Irinotecano	2015 EUA 2016 EU	Adenocarcinoma pancreático

Adaptado de “Nanoparticles in Medicine: Current Status in Cancer Treatment”, de Pavelić et al., 2023, International Journal of Molecular Sciences, 24(16):12827 (<https://doi.org/10.3390/ijms241612827>).

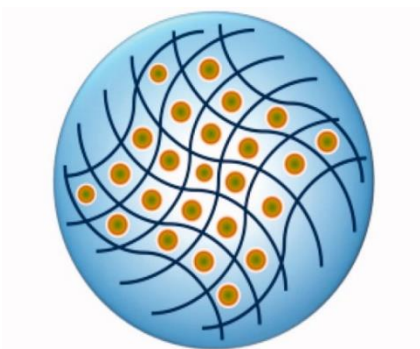
No entanto, apesar dos avanços significativos da ciência e das vantagens dos lipossomas, a heterogeneidade dos tumores e a ativação precoce do sistema imunitário podem limitar a sua eficácia, assim como a captação pelos componentes do sistema reticuloendotelial representando outra barreira para a eficácia do tratamento (Vieira & Conte-Junior, 2024). Estratégias como o uso de polímeros biocompatíveis, como o polietilenoglicol (PEG), têm mostrado resultados promissores (Ahmad Shariff et al., 2022). O revestimento com PEG minimiza a captura dos lipossomas pelo sistema fagocitário, prolongando assim o tempo de circulação do fármaco na corrente sanguínea, otimizando a sua entrega ao tecido tumoral (Pugazhendhi et al., 2018).

4.6. NANOGÉIS

Os nanogéis são nanossistemas, com tamanhos entre 20 e 200nm, constituídos por redes tridimensionais de polímeros hidrofílicos capazes de reter grandes quantidades de água ou outros solventes (figura 8), e destacam-se em oncologia devido à sua versatilidade estrutural e propriedades. Estes podem ser formados a partir de polímeros naturais, como o quitosano, gelatina e celulose, ou por polímeros sintéticos, como poli(N-isopropilacrilamida) (Attama et al., 2022).

Figura 8

Estutura de um nanogel



Adaptado de “The Application of Nanogels as Efficient Drug Delivery Platforms for Dermal/Transdermal Delivery”, de Siafaka et al, 2023, Gels, 9(9), 753 (<https://doi.org/10.3390/gels9090753>). Copyright 2023.

Estas partículas combinam características de nanopartículas e hidrogéis, apresentando elevada biocompatibilidade, biodegradabilidade e facilidade em responder a estímulos específicos como alterações de pH, temperatura ou a presença de enzimas. Uma das propriedades mais notáveis dos nanogéis é a sua capacidade de reter grandes volumes de água e expandir-se em contacto com fluídos fisiológicos, favorecendo assim a difusão eficiente de medicamentos no local alvo. Esta flexibilidade estrutural permite que os nanogéis atravessem barreiras biológicas complexas, como é o caso da barreira hematoencefálica, para além de evitarem a captura pelo sistema reticuloendotelial, assegurando a entrega precisa e eficaz dos agentes terapêuticos (Attama et al., 2022).

Além disso, possuem a capacidade de encapsular moléculas terapêuticas de diferentes naturezas, quer sejam hidrofílicas ou hidrofóbicas, incluindo agentes quimioterápicos, proteínas, peptídeos e ácidos nucleico, impedindo que estes sejam rapidamente degradados pelo organismo (Vieira & Conte-Junior, 2024).

No campo da oncologia, os nanogéis oferecem uma solução para superar as limitações associadas às terapias convencionais, como a quimioterapia, recorrendo aos sistemas de entrega de fármacos. Um dos principais desafios dos quimioterápicos tradicionais é o seu mecanismo não seletivo, o que acaba por afetar não só as células cancerígenas como também as saudáveis, levando a uma toxicidade sistémica elevada (Attama et al., 2022). Neste contexto, os nanogéis destacam-se pela sua integração noutras modalidades terapêuticas como a fototermoterapia e a terapia fotodinâmica, que combinam a libertação de fármacos com estímulos externos, como a luz ou o calor, de forma a produzirem ROS capazes de destruir as células tumorais de uma forma mais precisa e controlada (Ding et al., 2022).

Tal como as micelas poliméricas, os nanogéis também têm a capacidade de encapsular biomoléculas como o iRNA possibilitando abordagens específicas no combate das mutações genéticas associadas ao cancro (Ahmad Shariff et al., 2022).

Um exemplo notável do uso de nanogéis no tratamento do cancro são nanogéis carregados com doxorrubicina polimerizada com quitina, que demonstraram eficácia no tratamento do cancro da mama, fígado, próstata e pulmão, que proporcionam maior seletividade e diminuição dos efeitos secundários (Attama et al., 2022).

5. NANOPARTÍCULAS NO TERANÓSTICO

O teranóstico representa uma abordagem inovadora na oncologia, combinando o diagnóstico e a terapia numa única solução altamente funcional. Esta junção, permite não só melhorar a precisão dos tratamentos, como também a eficácia dos resultados clínicos de uma forma significativa (Miao et al., 2022). Com o apoio de tecnologias avançadas de imagem e de terapias direcionadas, o teranóstico promove intervenções mais personalizadas e eficazes no tratamento do cancro (Alle et al., 2022). Neste contexto, o uso de nanopartículas é essencial nesta estratégia, devido às suas propriedades únicas, tais como o facto de se apresentarem na escala nanométrica, possuírem elevada biocompatibilidade e terem a capacidade de serem revestidas para alvos específicos. Estas características tornam-nas adaptáveis a diferentes perfis tumorais, melhorando não apenas o diagnóstico precoce como também a eficácia terapêutica (Parreira & Eugénio, 2011).

De todas as classes de nanopartículas já abordadas em capítulos anteriores, no teranóstico, as nanopartículas proteicas (compostas habitualmente por albumina, ou gelatina) destacam-se pela sua elevada biodegradabilidade, biocompatibilidade e flexibilidade funcional. Estas características favorecem a combinação de diagnóstico por imagem com as terapias direcionadas, permitindo a conjugação simultânea eficiente de agentes terapêuticos e de contraste. Um exemplo relevante são as nanopartículas de albumina que têm vindo a demonstrar resultados promissores em estudos pré-clínicos quer ao nível da monitorização por imagem quer na entrega direcionada de fármacos (Miao et al., 2022). Por outro lado, as nanopartículas de ouro apresentam propriedades óticas e eletrónicas que as tornam ideais para determinadas terapias, como são o exemplo a TFT e a TFD. Quando as NPS são associadas a técnicas de diagnóstico como RM ou TAC, conseguem combinar a alta precisão do diagnóstico com a eficácia no tratamento (Alle et al., 2022). Para além das nanopartículas referidas, outros nanossistemas como os lipossomas e os dendrímeros desempenham um papel importante no teranóstico. Os lipossomas, devido à sua estrutura bilaminar, são capazes de encapsular agentes terapêuticos e de contraste, proporcionando uma entrega controlada e segura destes compostos (Silva, 2022). Esta “dualidade” dos lipossomas aumenta significativamente a sua versatilidade no processo do teranóstico. No caso dos dendrímeros, graças à sua arquitetura ramificada, conseguem transportar simultaneamente vários agentes, representando uma solução eficiente para terapias mais personalizadas (Alle et al., 2022). Os dendrímeros podem ser conjugados com agentes de imagem a fim de serem

utilizados em RM e permitem monitorizar em tempo real a progressão terapêutica, oferecendo informações cruciais para possíveis ajustes no tratamento.

Apesar dos avanços significativos que têm existido ao nível do teranóstico, o desenvolvimento de plataformas teranósticas enfrenta ainda alguns desafios importantes. Entre os principais obstáculos estão a produção em larga escala, a toxicidade das nanopartículas e a heterogeneidade dos tumores, que são fatores que podem limitar a eficácia do tratamento (Miao et al., 2022).

Na área do teranóstico, os desenvolvimentos futuros devem passar por uma integração ainda mais avançada entre diagnóstico e terapia, com o objetivo de criar nanopartículas capazes de tornar cada tratamento personalizado. A investigação contínua nesta área promete transformar a forma como o cancro é diagnosticado e tratado, contribuindo para uma medicina mais precisa, eficaz e adaptada às necessidades de cada paciente (Parreira & Eugénio, 2011).

6. NANOPARTÍCULAS E INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL

A inteligência artificial (IA) tem-se afirmado, cada vez mais, como uma ferramenta útil no dia a dia da população. No campo da biomedicina, tem impulsionado progressos notáveis sobretudo na área da nanomedicina, essencialmente no contexto da terapia oncológica. Graças à aplicação de tecnologias avançadas como o *machine learning*, a visão computacional e o processamento de linguagem natural, a IA permite lidar com grandes volumes de dados, identificar padrões e otimizar processos essenciais, desde o diagnóstico até à administração de tratamentos. A junção destas capacidades com a nanotecnologia tem vindo a transformar a forma como é feita a abordagem ao cancro, oferecendo soluções mais eficazes e adaptadas à especificidade de cada caso clínico.

Um dos principais contributos da IA na nanomedicina reside no desenvolvimento de nanopartículas destinadas à administração de fármacos de forma precisa e eficiente. Com o recurso a redes neuronais artificiais, é possível prever e ajustar algumas propriedades destas partículas, como o tamanho, a carga e a seu revestimento, assegurando uma interação mais eficaz com os tecidos tumorais, ao mesmo tempo que se minimiza a toxicidade em células saudáveis. Este nível de precisão é fundamental para ultrapassar os limites das terapias convencionais, permitindo não só melhores resultados terapêuticos, como também uma redução de efeitos secundários. Adicionalmente, algoritmos avançados projetados/desenvolvidos com base em IA são capazes de identificar combinações medicamentosas que são passíveis de apresentarem efeitos sinérgicos, permitindo o ajuste das terapias às necessidades específicas de cada doente, mesmo em casos de cancros caracterizados por elevada heterogeneidade molecular (Das & J, 2022).

A deteção de biomarcadores constitui outro domínio onde a IA tem revelado grande impacto. Estes biomarcadores são essenciais para personalizar tratamentos oncológicos, permitindo diagnosticar a doença, acompanhar a sua evolução e prever as respostas aos tratamentos. Cada doente apresenta um perfil molecular personalizado e a IA tem vindo a acelerar a análise de dados genéticos associados a estas características individuais do utente. Exemplos práticos incluem testes como o Oncotype DX, que avalia a atividade de genes específicos para determinar a necessidade de quimioterapia, particularmente em casos de cancro da mama. Ao associar algoritmos avançados a estes métodos, torna-se possível obter análises mais rápidas, precisas e detalhadas, que tornam mais célere o processo da aplicação do tratamento mais adequado a cada caso. Também ao nível da monitorização da administração

de fármacos, a IA tem demonstrado um impacto significativo, por auxiliar no controlo em tempo real da administração, recorrendo a tecnologias como o Nanoparticle Tracking Analysis (NTA). Este método, por si só, já permite visualizar e medir nanopartículas de forma detalhada, mas a combinação com IA permite aumentar ainda mais a precisão das suas análises. A introdução de nanorrobôs controlados por IA é, talvez, um dos avanços mais entusiasmantes na área da terapia dirigida. Estes dispositivos equipados com sensores avançados e alimentados por redes neuronais, têm a capacidade de realizar tarefas complexas, como a entrega intracelular de fármacos ou até a realização de microcirurgias. Estudos recentes apontam que o uso de nanorrobôs baseados em ADN ou nanopartículas revestidas com polímeros biocompatíveis permitem prolongar o tempo de circulação dos fármacos no organismo e aumentam assim a eficácia do tratamento (Das & J, 2022).

Apesar das conquistas significativas, existem ainda alguns desafios importantes na implementação prática desta sinergia entre IA e nanotecnologia. Questões relacionadas com a biocompatibilidade e a toxicidade das nanopartículas requerem investigação mais aprofundada, de forma a assegurar a sua segurança em aplicações clínicas. Não menos relevantes, são os desafios éticos que emergem da aplicação destas tecnologias, exigindo uma regulamentação adequada para garantir o seu uso correto e responsável.

Apesar destes obstáculos, as perspetivas futuras são extremamente positivas. A combinação entre IA e nanotecnologia promete revolucionar o tratamento do cancro, oferecendo diagnósticos mais rápidos e precisos, terapias altamente personalizadas e resultados clínicos mais eficazes. O desenvolvimento de nanorrobôs autónomos e inteligentes, capazes de atuar com uma precisão sem precedentes, aponta para um futuro em que tratamentos minimamente invasivos e totalmente ajustados ao perfil do doente serão uma realidade (Das & J, 2022).

Esta convergência tecnológica representa, assim, um marco na evolução da medicina personalizada, assumindo-se como mais uma “arma” a atuar na luta contra o cancro.

CONCLUSÃO

Em conclusão, a nanotecnologia tem vindo a assumir um papel cada vez mais relevante na área da oncologia, abrindo assim novas perspectivas para o diagnóstico, tratamento e prevenção do cancro. O desenvolvimento de nanopartículas permitiu um grande avanço na administração direcionada de fármacos, permitindo aumentar consecutivamente a eficácia terapêutica e minimizando os efeitos secundários das técnicas convencionais, como a quimioterapia e a radioterapia. Estas partículas distinguem-se, das técnicas tradicionais no tratamento do cancro, pela sua capacidade de atravessar barreiras biológicas e de se conseguirem acumular nos tecidos tumorais, permitindo abordagens terapêuticas mais precisas e personalizadas. Apesar dos progressos da ciência, a aplicação dos nanossistemas na prática clínica ainda enfrenta alguns desafios significativos. Parâmetros como a biocompatibilidade, a toxicidade e a degradação das nanopartículas no organismo exigem uma avaliação rigorosa antes da sua utilização em larga escala. Para além destes, a diversidade dos tumores e a resistências das células cancerígenas aos tratamentos continuam a ser obstáculos que limitam a eficácia dos tratamentos.

Por outro lado, a combinação da inteligência artificial com a nanotecnologia tem acelerado significativamente o desenvolvimento de novas terapêuticas. A IA tem demonstrado um papel essencial na produção de nanopartículas, permitindo um processo mais eficiente e uma melhor integração nos sistemas biológicos. No teranóstico torna-se possível a deteção precoce de células cancerígenas através da análise avançada de imagens médicas e do reconhecimento de padrões moleculares. Com a IA, é possível prever o comportamento das nanopartículas no organismo, através de algoritmos utilizados, reduzindo assim a necessidade de testes laboratoriais extensivos permitindo um avanço rápido no processo de investigação no cancro. A nanotecnologia aliada à IA, poderá desempenhar um papel determinante no futuro da oncologia.

Em suma, o futuro da nanotecnologia na terapia oncológica apresenta um enorme potencial, com avanços promissores no desenvolvimento de nanopartículas mais eficazes, seletivas e seguras, transformando significativamente a maneira de como o cancro é diagnosticado e tratado. A incorporação de inteligência artificial poderá otimizar a concretização destes sistemas, permitindo abordagens terapêuticas mais personalizadas. Além disso, a evolução das estratégias teranósticas poderá contribuir para um diagnóstico mais precoce e, assim, um tratamento mais eficiente.

No entanto, apesar das vantagens e dos avanços tecnológicos, existem ainda desafios a superar, nomeadamente, no que diz respeito à biocompatibilidade, à toxicidade, a produção em grande escala e em questões regulamentares, que serão determinantes para a sua aplicação clínica no futuro.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abed, A., Derakhshan, M., Karimi, M., Shirazinia, M., Mahjoubin-Tehran, M., Homayonfal, M., Hamblin, M. R., Mirzaei, S. A., Soleimanpour, H., Dehghani, S., Dehkordi, F. F., & Mirzaei, H. (2022). Platinum Nanoparticles in Biomedicine: Preparation, Anti-Cancer Activity, and Drug Delivery Vehicles. *Front Pharmacol*, *13*, 797804. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.797804>
- Adityan, S., Tran, M., Bhavsar, C., & Wu, S. Y. (2020). Nano-therapeutics for modulating the tumour microenvironment: Design, development, and clinical translation. *J Control Release*, *327*, 512-532. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.08.016>
- Ahmad Shariff, S. H., Wan Abdul Khodir, W. K., Abd Hamid, S., Haris, M. S., & Ismail, M. W. (2022). Poly(caprolactone)-b-poly(ethylene glycol)-Based Polymeric Micelles as Drug Carriers for Efficient Breast Cancer Therapy: A Systematic Review. *Polymers (Basel)*, *14*(22). <https://doi.org/10.3390/polym14224847>
- Alle, M., Sharma, G., Lee, S. H., & Kim, J. C. (2022). Next-generation engineered nanogold for multimodal cancer therapy and imaging: a clinical perspectives. *J Nanobiotechnology*, *20*(1), 222. <https://doi.org/10.1186/s12951-022-01402-z>
- Alsaab, H. O., Al-Hibs, A. S., Alzhrani, R., Alrabighi, K. K., Alqathama, A., Alwithenani, A., Almalki, A. H., & Althobaiti, Y. S. (2021). Nanomaterials for Antiangiogenic Therapies for Cancer: A Promising Tool for Personalized Medicine. *Int J Mol Sci*, *22*(4). <https://doi.org/10.3390/ijms22041631>
- Aronson, M. R., Medina, S. H., & Mitchell, M. J. (2021). Peptide functionalized liposomes for receptor targeted cancer therapy. *APL Bioeng*, *5*(1), 011501. <https://doi.org/10.1063/5.0029860>
- Attama, A. A., Nnamani, P. O., Onokala, O. B., Ugwu, A. A., & Onugwu, A. L. (2022). Nanogels as target drug delivery systems in cancer therapy: A review of the last decade. *Front Pharmacol*, *13*, 874510. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.874510>
- B., M. C. (2013, 23 de abril de 2013). Biomarkers of Cervical Carcinogenesis Associated with Genital HPV Infection. *Revista Científica da Ordem dos Médicos*, 79-80. <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/4094/230>
- Babu, A., Munshi, A., & Ramesh, R. (2017). Combinatorial therapeutic approaches with RNAi and anticancer drugs using nanodrug delivery systems. *Drug Dev Ind Pharm*, *43*(9), 1391-1401. <https://doi.org/10.1080/03639045.2017.1313861>
- Boffetta, P., & Collatuzzo, G. (2022). Application of P4 (Predictive, Preventive, Personalized, Participatory) Approach to Occupational Medicine. *Med Lav*, *113*(1), e2022009. <https://doi.org/10.23749/mdl.v113i1.12622>
- Bolhassani, A., Safaiyan, S., & Rafati, S. (2011). Improvement of different vaccine delivery systems for cancer therapy. *Mol Cancer*, *10*, 3. <https://doi.org/10.1186/1476-4598-10-3>
- Das, K. P., & J, C. (2022). Nanoparticles and convergence of artificial intelligence for targeted drug delivery for cancer therapy: Current progress and challenges. *Front Med Technol*, *4*, 1067144. <https://doi.org/10.3389/fmedt.2022.1067144>
- Di Filippo, L. D., Duarte, J. L., Luiz, M. T., de Araújo, J. T. C., & Chorilli, M. (2021). Drug Delivery Nanosystems in Glioblastoma Multiforme Treatment: Current State of the Art. *Curr Neuropharmacol*, *19*(6), 787-812. <https://doi.org/10.2174/1570159x18666200831160627>

- Ding, H., Zhang, J., Zhang, F., Xu, Y., Liang, W., & Yu, Y. (2022). Nanotechnological approaches for diagnosis and treatment of ovarian cancer: a review of recent trends. *Drug Deliv*, 29(1), 3218-3232. <https://doi.org/10.1080/10717544.2022.2132032>
- Farmacêuticos, O. d. (2021). *Quais os antidepressores preferenciais em pessoas tratadas com tamoxifeno?* <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/artigos/quais-os-antidepressores-preferenciais-em-pessoas-tratadas-com-tamoxifeno/>
- Foglizzo, V., & Marchiò, S. (2022). Nanoparticles as Physically- and Biochemically-Tuned Drug Formulations for Cancers Therapy. *Cancers (Basel)*, 14(10). <https://doi.org/10.3390/cancers14102473>
- Gandhi, S., & Shende, P. (2021). Cyclodextrins-modified metallic nanoparticles for effective cancer therapy. *J Control Release*, 339, 41-50. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2021.09.025>
- Gowsalya, K., Yasothamani, V., & Vivek, R. (2021). Emerging indocyanine green-integrated nanocarriers for multimodal cancer therapy: a review. *Nanoscale Adv*, 3(12), 3332-3352. <https://doi.org/10.1039/d1na00059d>
- Gralewska, P., Gajek, A., Marczak, A., & Rogalska, A. (2024). Targeted Nanocarrier-Based Drug Delivery Strategies for Improving the Therapeutic Efficacy of PARP Inhibitors against Ovarian Cancer. *Int J Mol Sci*, 25(15). <https://doi.org/10.3390/ijms25158304>
- Gu, L., Deng, Z. J., Roy, S., & Hammond, P. T. (2017). A Combination RNAi-Chemotherapy Layer-by-Layer Nanoparticle for Systemic Targeting of KRAS/P53 with Cisplatin to Treat Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res*, 23(23), 7312-7323. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.Ccr-16-2186>
- Ilhan-Ayisigi, E., & Yesil-Celiktas, O. (2018). Silica-based organic-inorganic hybrid nanoparticles and nanoconjugates for improved anticancer drug delivery. *Eng Life Sci*, 18(12), 882-892. <https://doi.org/10.1002/elsc.201800038>
- Inglheim, B. (2024). *Benefícios da Medicina Preventiva*. <https://pro.boehringer-ingenlheim.com/br/newscenter/beneficios-da-medicina-preventiva>
- Jahangirian, H., Kalantari, K., Izadiyan, Z., Rafiee-Moghaddam, R., Shameli, K., & Webster, T. J. (2019). A review of small molecules and drug delivery applications using gold and iron nanoparticles. *Int J Nanomedicine*, 14, 1633-1657. <https://doi.org/10.2147/ijn.S184723>
- Liu, J., Miao, L., Sui, J., Hao, Y., & Huang, G. (2020). Nanoparticle cancer vaccines: Design considerations and recent advances. *Asian J Pharm Sci*, 15(5), 576-590. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2019.10.006>
- Martínez-López, M. F., de Almeida, C. R., Fontes, M., Mendes, R. V., Kaufmann, S. H. E., & Fior, R. (2024). Macrophages directly kill bladder cancer cells through TNF signaling as an early response to BCG therapy. *Dis Model Mech*, 17(8). <https://doi.org/10.1242/dmm.050693>
- Miao, Y., Yang, T., Yang, S., Yang, M., & Mao, C. (2022). Protein nanoparticles directed cancer imaging and therapy. *Nano Conver*, 9(1), 2. <https://doi.org/10.1186/s40580-021-00293-4>
- Mioc, A., Mioc, M., Ghiulai, R., Voicu, M., Racoviceanu, R., Trandafirescu, C., Dehelean, C., Coricovac, D., & Soica, C. (2019). Gold Nanoparticles as Targeted Delivery Systems and Theranostic Agents in Cancer Therapy. *Curr Med Chem*, 26(35), 6493-6513. <https://doi.org/10.2174/0929867326666190506123721>
- Moraru, C., Mincea, M., Menghiu, G., & Ostafe, V. (2020). Understanding the Factors Influencing Chitosan-Based Nanoparticles-Protein Corona Interaction and Drug Delivery Applications. *Molecules*, 25(20). <https://doi.org/10.3390/molecules25204758>

- Parreira, D. B., & Eugénio, J. (2011). Nanopartículas para Aplicação Oncológica.
- Pugazhendhi, A., Edison, T., Karuppusamy, I., & Kathirvel, B. (2018). Inorganic nanoparticles: A potential cancer therapy for human welfare. *Int J Pharm*, 539(1-2), 104-111. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.01.034>
- Seeta Rama Raju, G., Benton, L., Pavitra, E., & Yu, J. S. (2015). Multifunctional nanoparticles: recent progress in cancer therapeutics. *Chem Commun (Camb)*, 51(68), 13248-13259. <https://doi.org/10.1039/c5cc04643b>
- Silva, A. C. (2022). *Novos Sistemas Terapêuticos*.
- Silva, P. L., & Calisto, R. (2023). Registo Oncológico Nacional de Todos os Tumores na População Residente em Portugal, em 2020. <https://ron.min-saude.pt/media/2223/ron-2020.pdf> (Instituto Português de Oncologia do Porto FG, EPE (IPO-Porto))
- Silva, P. L., & Calisto, R. (2024). Registo Oncológico Nacional de Todos os Tumores na População Residente em Portugal, em 2021. <https://ron.min-saude.pt/media/2229/ron-2021.pdf>
- SNS24. (2024). *Prevenção e Cuidados de Saúde*. <https://www.sns24.gov.pt/tema/prevencao-e-cuidados-de-saude/>
- Vieira, I. R. S., & Conte-Junior, C. A. (2024). Nano-delivery systems for food bioactive compounds in cancer: prevention, therapy, and clinical applications. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 64(2), 381-406. <https://doi.org/10.1080/10408398.2022.2106471>
- Wang, B., Hu, S., Teng, Y., Chen, J., Wang, H., Xu, Y., Wang, K., Xu, J., Cheng, Y., & Gao, X. (2024). Current advance of nanotechnology in diagnosis and treatment for malignant tumors. *Signal Transduct Target Ther*, 9(1), 200. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01889-y>
- Xia, W., Tao, Z., Zhu, B., Zhang, W., Liu, C., Chen, S., & Song, M. (2021). Targeted Delivery of Drugs and Genes Using Polymer Nanocarriers for Cancer Therapy. *Int J Mol Sci*, 22(17). <https://doi.org/10.3390/ijms22179118>