

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE ANÁLISES CLÍNICAS
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

Robson Juan Remualdo

**Nanopartículas lipídicas como veículos de quimioterápicos paclitaxel e etoposide
no tratamento do câncer de mama: Uma revisão da literatura**

Florianópolis

2022

Robson Juan Remualdo

**Nanopartículas lipídicas como veículos de quimioterápicos paclitaxel e etoposide
no tratamento do câncer de mama: Uma revisão da literatura**

Trabalho de Conclusão do Curso de Graduação
em Farmácia do Centro de Ciências da Saúde da
Universidade Federal de Santa Catarina como
requisito parcial para a obtenção do título de
Farmacêutico.

Orientadora: Prof.^a Iara Fabricia Kretzer

Florianópolis

2022

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Remualdo, Robson Juan

Nanopartículas lipídicas como veículos de quimioterápicos paclitaxel e etoposide no tratamento do câncer de mama: Uma revisão da literatura / Robson Juan Remualdo ; orientador, Iara Fabricia Kretzer, 2022.
58 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -
Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Graduação em Farmácia, Florianópolis, 2022.

Inclui referências.

1. Farmácia. 2. Câncer de mama. 3. Paclitaxel. 4. Etoposide. 5. Nanocarreadores lipídicos. I. Kretzer, Iara Fabricia . II. Universidade Federal de Santa Catarina. Graduação em Farmácia. III. Título.

Robson Juan Remualdo

**Nanopartículas lipídicas como veículos de quimioterápicos paclitaxel e etoposide
no tratamento do câncer de mama: Uma revisão da literatura**

Este Trabalho Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do Título de
“Farmacêutico” e aprovado em sua forma final pelo Curso de Farmácia

Florianópolis, 18 de março de 2022.

Prof.^a Dr.^a Liliete Canes de Souza
Coordenadora do Curso

Banca Examinadora:

Prof.^a Dr.^a Iara Fabricia Kretzer
Orientadora
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof. Dr. Marcos José Machado (Membro titular)
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof.^a Dr.^a Ziliani da Silva Buss (Membro titular)
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof. Dr. Eduardo Dalmarco Monguilhott (Membro suplente)
Universidade Federal de Santa Catarina

AGRADECIMENTOS

Primeiramente gostaria de agradecer à Universidade Federal De Santa Catarina (UFSC) e o Curso de Farmácia da UFSC por me proporcionarem uma formação rica em qualidade e com tanto prestígio ao carregar o nome desta instituição e deste curso em meu histórico profissional.

Agradeço a minha família por todo apoio durante estes cinco anos e meio, especialmente minha Mãe, Maria de Fátima Souza, e meu pai, Pedro Remualdo, por me darem suporte e apoio incondicional, principalmente minha mãe, para conclusão de minha graduação. Agradeço a minha namorada e dupla de laboratório mais fiel, Jéssica Ramos Krieger, minha maior inspiração, apoiadora e incentivadora nos melhores e piores momentos da minha vida, além de sempre acreditar em mim mesmo quando nem mesmo eu acreditei, servindo como minha bússola e motivação ao me guiar nessa aventura inusitada que é a vida. Agradeço também a dona Alina e Sr. Maximino por terem me acolhido em Florianópolis e terem possibilitado este sonho se tonar realidade.

Agradeço também aos professores do Curso de Farmácia que serviram como exemplos de profissionais, especialmente os professores Dr. Marcos José Machado, Dr. Alexandre Onofre e Dr.^a Ziliani da Silva Buss, por terem sido meus psicólogos durante minha trajetória acadêmica, obrigado por me ouvirem e sempre acreditarem em mim.

Agradeço a minha orientadora Prof.^a Dr.^a Iara Fabricia Kretzer pela confiança atribuída com o tema e execução deste trabalho e por ter sempre se esforçado em garantir recursos para que eu conseguisse me manter ativo academicamente e concluísse minha graduação, além de me ter aberto as portas da carreira acadêmica.

Agradeço também ao Professor Dr. Eduardo Dalmarco Monguilhott por ter me acolhido em seu laboratório de pesquisa ao ter acreditado em um jovem entusiasta cheio de desejos em contribuir e produzir ciência, me possibilitando adentrar no mundo científico e aprender com seu grupo. Da mesma forma, agradeço a todos os pesquisadores que compõem o Laboratório de Pesquisa em Imunologia (LAPI) por todo conhecimento compartilhado, em especial os doutorandos Eduarda Talita Bramorski Mohr e Mariano Felisberto pelos almoços mais divertidos no RU, e as caronas também, e meu colega de

laboratório e graduação, Guilherme Nicácio Vieira, formando assim o quarteto fantástico do LAPI.

Agradeço também aos meus amigos Amanda Gebel, Bruna Soares Marques, Camila Prado, Mariane Carloto, Philip Abner Pereira, Rafael Lunelli e Thiago Zirke (Carry on!) por todo apoio e risadas. Agradeço em especial meu amigo e irmão de vida, Guilherme Felipe Raimundo, pela parceria transcendental desde os primórdios de nossa amizade.

E por fim, mas não menos importante, agradeço a todos aqueles que participaram de alguma forma para que eu chegasse até aqui e concluísse esse ciclo com êxito para que eu pudesse com muito orgulho me tornar farmacêutico, uma das profissões mais lindas, apaixonantes, necessárias e fundamentais para o progresso da humanidade.

A todos vocês, meu muito obrigado!

“A gente pode dividir muita coisa com muita gente, e isso é arte de verdade, isso acho que talvez seja uma das coisas únicas coisas que valem à pena nessa vida.”

Andre Coelho Matos.

RESUMO

A utilização de nanocarreadores lipídicos como sistema de entrega de quimioterápicos tem sido uma ferramenta explorada no tratamento do câncer de mama. Neste cenário, o objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão da literatura sobre a utilização de nanocarreadores lipídicos não lipossomais no tratamento do câncer de mama na última década. Desta forma, realizou-se busca na base de dados *PubMed*, *Scopus*, *Web of Science*, Google Acadêmico e *ClinicalTrial.gov* de estudos publicados nos idiomas inglês, português e espanhol, excluindo-se revisão de literatura, capítulos de livro, textos incompletos, estudos sobre outras plataformas tecnológicas além de nanopartículas lipídicas não lipossomais ou nanoemulsões e estudos que não envolvessem o câncer de mama. Foram identificados 1208 estudos e 731 duplicatas foram excluídas com os softwares *Endnote*[®] e *Rayyan QCRI*. Inicialmente, a inclusão e exclusão de trabalhos foi realizada com a ferramenta *Rayyan QCRI* através da leitura de títulos e resumos, seguida da etapa de leitura completa de 51 estudos resultantes. Dos 30 artigos incluídos no trabalho, 76,7% empregavam nanopartículas lipídicas e 23,3% utilizaram nanoemulsões como sistemas nanocarreadores dos quimioterápicos, sendo o paclitaxel o mais estudado (96,6%). Todos estudos executaram testes *in vitro* em células de câncer de mama, sendo a MCF7, MCF7/ADR e MDA-MB-231, as linhagens mais utilizadas para avaliação da citotoxicidade e captação celular das formulações. Em cerca de 37% dos estudos foram realizados testes pré-clínicos *in vivo*, incluindo implantes de modelos xenográficos (MCF-7/MDR, MDA-MB-231, MCF-7, MCF-7/Tax) e ortotrópicos (4T1) de tumor. A realização deste trabalho revelou que em estudos pré-clínicos *in vitro* e *in vivo*, a utilização de nanopartículas lipídicas e nanoemulsões como carreadoras de paclitaxel e etoposide foram efetivas em melhorar as propriedades farmacológicas destes quimioterápicos e diminuir os fenômenos de resistência e efeitos adversos representando dessa forma, uma promissora estratégia para a redução de algumas das principais dificuldades associadas a quimioterapia com paclitaxel e etoposide.

Palavras-chaves: Câncer de mama. Paclitaxel. Etoposide. Nanocarreadores lipídicos. Nanopartículas lipídicas. Nanoemulsões lipídicas.

ABSTRACT

The use of lipid nanocarriers as a delivery system of chemotherapeutic agents has been a tool explored in the treatment of breast cancer. In this scenario, the aim of this study was to carry out a review of the literature on the use of lipid nanocarriers for the treatment of breast cancer in the last decade. Thus, a search was conducted in PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar and ClinicalTrial.gov databases for studies published in english, portuguese and spanish, excluding those published as review, book chapters, incomplete texts, studies on other technology platforms than non liposomal lipid nanoparticles or nanoemulsions and studies not regarding breast cancer. 1208 studies were identified and 731 duplicates were excluded using Endnote[®] and Rayyan QCRI softwares. Inclusion and exclusion were initially performed using Rayyan QCRI by reading of titles and abstracts, followed by the complete reading of the 51 resulting articles. Of the 30 articles included in the study, 76.7% used lipid nanoparticles and 23.3% used nanoemulsions as nanocarrier systems for chemotherapeutics, with paclitaxel being the most studied (96.6%). All studies performed *in vitro* tests on breast cancer cells, with MCF7, MCF7/ADR and MDA-MB-231 being the most used cells to evaluate the cytotoxicity and cellular uptake of the formulations. In approximately 37% of the studies, preclinical *in vivo* tests were performed, including implants of xenographic (MCF-7/MDR, MDA-MB-231, MCF-7, MCF-7/Tax) and orthotopic (4T1) tumor models. This work revealed that in pre-clinical studies *in vitro* and *in vivo*, the use of lipid nanoparticles and nanoemulsions as carriers of paclitaxel and etoposide were effective in improving the pharmacological properties of these drugs and reducing the phenomena of resistance and adverse effects, thus representing a promising strategy for reducing some of the major difficulties associated with chemotherapy with paclitaxel and etoposide.

Keywords: Breast cancer. Paclitaxel. Etoposide. Lipid nanocarriers. Lipid nanoparticles. Lipid nanoemulsions.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	13
2 OBJETIVOS.....	18
2.1 OBJETIVO GERAL.....	18
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	18
3 METODOLOGIA.....	19
3.1 ESTRATÉGIA DE BUSCA.....	19
3.2 EXPORTAÇÃO DE DADOS E REMOÇÃO DE DUPLICATAS	22
3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO.....	22
3.4 EXTRAÇÃO DE DADOS, TABULAÇÃO E APRESENTAÇÃO DE RESULTADOS.....	23
4 RESULTADOS	24
4.1 SELEÇÃO DOS ESTUDOS.....	24
4.2 CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS ESTUDOS	25
4.3 CARACTERÍSTICAS METODOLÓGICAS DOS ESTUDOS	32
4.4 NANOCARREADORES LIPÍDICOS DE PACLITAXEL OU ETOPOSIDE E PRINCIPAIS RESULTADOS.....	36
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	48
REFERENCIAS.....	52

LISTA DE FIGURAS

Figura 1– Esquema ilustrativo do uso de sistema de entrega de fármacos para célula cancerígena.	15
Figura 2 – Uso de nanopartículas no diagnóstico e tratamento do câncer de mama.	16
Figura 3 – Fluxograma da seleção de estudos nas bases de dados.	25
Figura 4 – Abrangência dos estudos selecionados conforme o país de origem.	31
Figura 5 – Percentual dos ensaios <i>in vitro</i> realizados nos 30 estudos avaliados (N=62).	34
Figura 6 – Percentual dos nanocarreadores lipídicos com suas características estruturais e de composição (N=30).	36

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Principais agentes quimioterápicos utilizados para o tratamento de câncer de mama localizado ou metastático e seus efeitos adversos.	14
Tabela 2 – Acrônimo PICO e pergunta científica.	19
Tabela 3 – Estratégia de busca completa para as plataformas <i>PubMed</i> [®] , <i>Web of Science</i> [®] , <i>Scopus</i> [™] , <i>Google Scholar</i> e <i>ClinicalTrial.gov</i>	20
Tabela 4 – Critérios de exclusão por ordem de hierarquia.	23
Tabela 5 - Características dos artigos selecionados, segundo autor, ano, título, periódico, país e local de estudo.	26
Tabela 6 – Total de estudo realizado por país.	31
Tabela 7 – Linhagens celulares utilizadas nos estudos.....	32
Tabela 8 – Frequência de ensaios <i>in vitro</i> realizados individualmente ou em combinações.	34

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AF	Ácido fólico
AH	Ácido hialurônico
AB	Albumina
BA	Baicalina
COL	Colesterol
CUM	Cumarina
DDS	Sistema de entrega seletiva de fármacos
DOC	Docetaxel
DOX	Doxorrubicina
Emu	Nanoemulsão
ETO	Etoposide
IBU	Ibuprofeno
IN	Inibidor de glicoproteína-P
LPS	Lipossoma
ME	Microemulsão
MiRN124	MicroRNA-124
Mi200	MicroRNA-200c
NPL	Nanopartícula lipídica
NE	Nanoemulsão
NEL	Nanoestrutura lipídica
PEG	Polietilenoglicol
PTX	Paclitaxel
QUI	Quitossina
SAL	Salinomicina
SLN	Nanopartícula lipídica sólida
TGPS	Succinato de D-alfa-tocoferol Polietilenoglicol 100
TRP	Tripalmitina
VER	Verapamil
2HC	2-Hidroxiopropil-beta-cicloexidrina

1 INTRODUÇÃO

O câncer de mama é a segunda causa de morte mais comum no mundo e o tipo de câncer mais comum entre as mulheres (ACS, 2021; INUMARU; SILVEIRA; NAVES, 2011; OPAS, 2020). Segundo os dados da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) e a Organização Mundial da Saúde (OMS), o câncer foi a segunda principal causa de mortes em 2018, com um total de 9,6 milhões de mortes, sendo o câncer de mama responsável somente por 2,09 milhões do total das mortes mundiais por câncer (OPAS, 2020, OMS, 2021).

A quimioterapia é um dos tratamentos mais presentes no câncer de mama em diferentes estágios (MOO; SANFORD; DANG; MORROW, 2018). Exemplos dos quimioterápicos utilizados são a doxorrubicina, paclitaxel, etoposide, antraciclina e ciclofosfamida (AKALA, 2019). A escolha dos quimioterápicos pode ser de uso isolado, ou seja, monoterapia, ou associado a combinações entre quimioterápicos da mesma classe ou não (FISUSI; AKALA, 2019).

Embora seus benefícios estejam já bem estabelecidos, os quimioterápicos apresentam uma desvantajosa característica que são seus potentes efeitos adversos resultantes dos seus efeitos citotóxicos e baixa seletividade que esses medicamentos apresentam (CONKLIN, 2004), o que leva ao acometimento não só das células doentes, mas também das células saudáveis do organismo em tratamento (KRUSE; ABRAHAM, 2018). Os principais quimioterápicos utilizados para o tratamento de câncer de mama e seus efeitos adversos estão descritos na Tabela 1.

Alguns medicamentos são utilizados como profiláticos para evitar, ou pelo menos diminuir, os efeitos adversos causados pela quimioterapia, como, por exemplo, os anti-inflamatórios esteroidais, antieméticos e anti-histamínicos (MCDONALD; CLARK; TCHOU; ZHANG; FREEDMAN, 2016), sendo este o caso do paclitaxel e do etoposide, que são utilizados no tratamento do câncer de mama (SARTAJ; BABOOTA; ALI, 2020).

O paclitaxel é um fármaco pertencente a classe dos taxanos que atua diretamente na estabilização dos microtúbulos durante as fases de metáfase/anáfase levando a interrupção do ciclo celular e indução a morte celular (BARKAT; BEG; POTTOO; AHMAD, 2019).

Tabela 1 - Principais agentes quimioterápicos utilizados para o tratamento de câncer de mama localizado ou metastático e seus efeitos adversos.

Agentes quimioterápicos	Nome comercial®	Problemas associados
5-Fluorouacil	Utoral	Chemobrain ou “névoa cerebral”
Bevacizumabe	Avastin	Hipertensão, epistaxes e embolismo pulmonar
Capecitabina	Xeloda	Síndrome mão-pé, diarreia, estomatite
Carboplatina	Paraplatin	Neutropenia, fadiga e trombocitopenia
Ciclofosfamida	Citoxan	Cistite hemorrágica, alopecia, danos nas gônadas
Cisplatina	Platinol	Nefrotoxicidade, neurotoxicidade e mielossupressão
Docetaxel	Taxotere	Reação a infusão e febre neutropênica,
Doxorrubicina	Adriblastinal	Cardiotoxicidade
Epirubicina	Nuovodox	Neutropenia, mucosite, ulceração de boca e alopecia
Eribulina	Halaven	Neutropenia, neuropatia periférica e teratogênese,
Etoposide	Epósido	Mielossupressão
Gemcitabina	Gemzar	Mielossupressão
Metotrexato	Miantrex	Depressão e diminuição de atividade cognitiva
Paclitaxel	Taxol	Neuropatia periférica e mielossupressão
Pertuzumabe	Perjeta	Neutropenia, reação a infusão e cardiotoxicidade
Trastuzumabe	Herceptin	Riscos cardiovasculares
Vironelbina	Navelbine	Neutropenia, trombocitopenia e alopecia

Fonte: Adaptado de Sartaj, Baboota e Ali (2020)

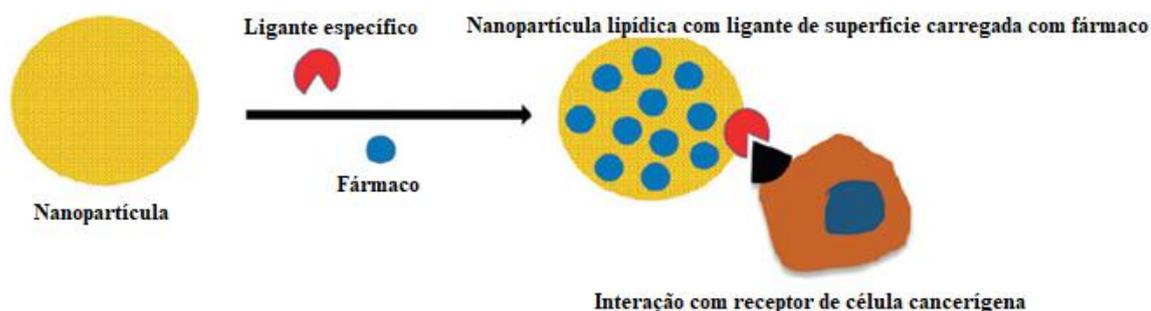
Por conta de sua estrutura, o paclitaxel apresenta baixa solubilidade em meio aquoso necessitando de veículos para a sua solubilização e infusão, colaborando no surgimento de efeitos adversos relacionados aos próprios veículos, como por exemplo reações de hipersensibilidade e neuropatia (BARKAT; BEG; POTTOO; AHMAD, 2019).

O etoposide é um quimioterápico pertencente ao grupo dos inibidores da topoisomerase, atuando através da inibição da atividade da enzima topoisomerase II responsável por diminuir a tensão na fita de DNA durante a duplicação do material genético, o que resulta na estabilização e quebra da fita de DNA e indução ao processo

de apoptose celular (ALPSOY; YASA; GÜNDÜZ, 2013). De forma semelhante ao paclitaxel, o etoposide apresenta baixa solubilidade em meio aquoso dificultando a administração do medicamento, necessitando de veículos de solubilização que colaboram para a ocorrência de efeitos adversos (YUAN; DI; ZHANG; YAN, 2015).

Com base nos principais desafios e dificuldades acerca do uso dos quimioterápicos paclitaxel e etoposide no tratamento de câncer de mama, inúmeras iniciativas têm sido estudadas com a proposta de diminuir os efeitos adversos, aumentar sua eficácia, seletividade e segurança, e também driblar os fenômenos de resistência que ocorrem em alguns tipos celulares (SARTAJ; BABOOTA; ALI, 2020). Sendo assim, uma das iniciativas estudadas é o emprego de sistemas de entrega seletiva de fármacos, ou, *Drug Delivery Systems* (DDS). O conceito de sistemas de entrega de fármacos surge como um braço da nanomedicina e compreende o processo de administração de produtos farmacêuticos em uma condição específica através do uso de tecnologias sofisticadas que garantem a liberação controlada e inteligente do fármaco em um sítio alvo específico (Figura 1) (DING; ZHANG, 2017).

Figura 1– Esquema ilustrativo do uso de sistema de entrega de fármacos para célula cancerígena.

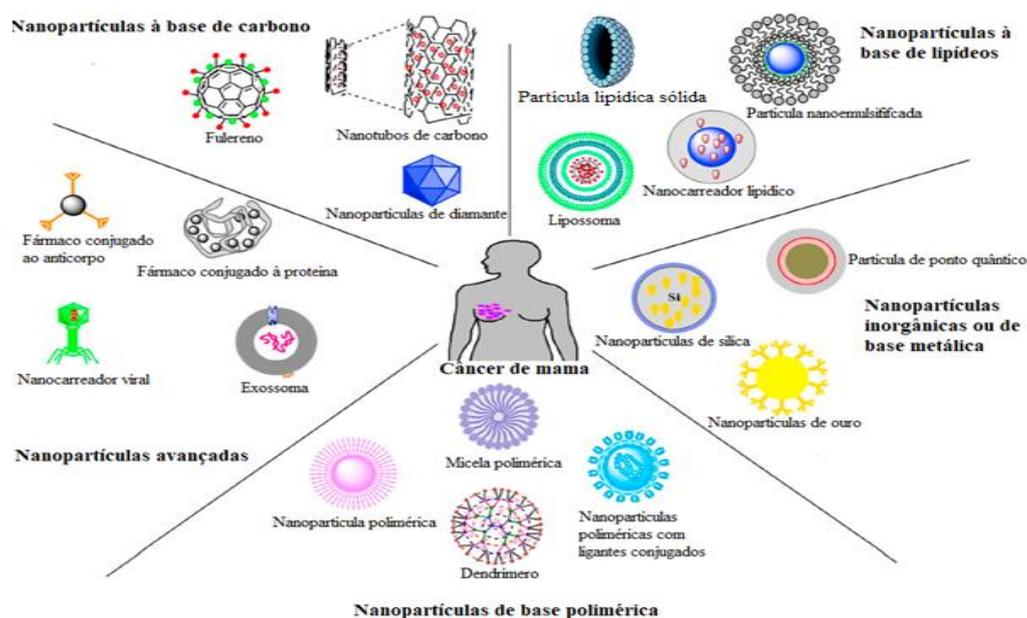


Fonte: Adaptado de Ding e Zhang (2017).

Desta forma, diferentes iniciativas que utilizam nanopartículas nasceram nas últimas décadas para o tratamento e diagnóstico do câncer de mama de forma mais efetiva, como por exemplo as nanopartículas à base de lipídeos, conforme ilustrado na Figura 2. O uso dessa tecnologia tem despertado a atenção por conta de suas características vantajosas em relação sua estrutura e atividade, maior estabilidade física,

maior tempo de conservação, baixo custo de produção, biocompatibilidade, aumento de solubilidade de quimioterápicos altamente hidrofóbicos, diminuição dos efeitos tóxicos, controle de liberação de fármacos, maior seletividade e especificidade do tratamento, evasão de mecanismos de primeira e segunda passagem, e aumento da biodisponibilidade de quimioterápicos (KARRI; TUMMALA; MADHUNAPANTULA, 2015), levando a um grande volume de produções científicas que tem explorado os benefícios dessa tecnologia no tratamento do câncer de mama.

Figura 2 – Uso de nanopartículas no diagnóstico e tratamento do câncer de mama.



Fonte: Adaptado de Jain, Kumar, Anod, Chand, Gupta, Dey e Kesharwani (2020).

Assim, a realização de revisões da literatura sobre as tecnologias empregadas no tratamento de condições de relevância mundial em saúde pública, como o câncer de mama, pode ser uma ferramenta de estímulo para o desenvolvimento de novos estudos que explorem abordagens voltadas para a utilização da quimioterapia veiculada por nanocarreadores lipídicos. Neste contexto, a realização de uma revisão de estudos pré-clínicos e clínicos sobre o uso de nanopartículas lipídicas carreadoras do paclitaxel e etoposídeo no tratamento do câncer de mama, tem o propósito de avaliar o cenário e os

resultados obtidos nos estudos com essas plataformas, de forma que se possa apresentar um panorama sobre o *status* deste tipo de estratégia terapêutica.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Elaborar uma revisão da literatura sobre o uso de nanopartículas lipídicas como carreadoras dos quimioterápicos paclitaxel e etoposide no tratamento do câncer de mama.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar estudos sobre uso de nanopartículas lipídicas como carreadoras dos quimioterápicos paclitaxel e etoposide para o tratamento de câncer de mama, disponíveis nas bases de dados *PubMed*[®], *Web of Science*[®], Google Acadêmico (*Google Scholar*[™]), *Scopus*[™] e *ClinicalTrial.gov*;
- Selecionar e recuperar os estudos identificados sobre o tema;
- Classificar os estudos conforme o tipo de estudo, ano de publicação e local de realização do estudo;
- Determinar quais os principais modelos de câncer de mama utilizados nos estudos pré-clínicos;
- Identificar os principais sistemas nanocarreadores lipídicos não lipossomais de paclitaxel e etoposide estudados na última década;
- Descrever os principais resultados dos estudos identificados.

3 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão da literatura, caracterizada pela apresentação de dados sobre o uso de nanopartículas lipídicas como carreadoras dos quimioterápicos paclitaxel e etoposide no tratamento do câncer de mama, elaborada a partir de estudos encontrados nas bases de dados informatizadas *PubMed*[®], *Web of Science*[®], *Scopus*[™] e Google Acadêmico (*Google Scholar*[™]) e *ClinicalTrial.gov*.

Primeiramente foi estabelecida uma pergunta de acordo com o acrônimo PICO (problema/população; intervenção; controle/comparador; e desfecho, do inglês, *outcome*), conforme demonstrado na Tabela 2. Após a formulação da pergunta PICO, procedeu-se com a elaboração da estratégia de busca da literatura a fim de localizar nas bases de dados, estudos publicados e não publicados (literatura cinza) sobre o tema em questão.

Tabela 2 – Acrônimo PICO e pergunta científica.

PICO	Descrição
População (P)	Câncer de mama em modelos pré-clínicos (<i>in vitro</i> , <i>in vivo</i>) ou estudos clínicos
Intervenção (I)	Tratamento com paclitaxel ou etoposide carreados por nanopartículas lipídicas não lipossomais e nanoemulsões lipídicas
Comparador (C)	paclitaxel ou etoposide em diferentes formulações ou placebo
Desfecho/Outcome (O)	Citotoxicidade, captação celular, redução tumoral, toxicidade, taxa de sobrevivência

Pergunta científica: Quais foram as nanopartículas lipídicas carreadoras de paclitaxel ou etoposide mais estudadas para o tratamento do câncer de mama na última década?

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

3.1 ESTRATÉGIA DE BUSCA

Foi realizada uma busca preliminar na base de dados *PubMed*[®], utilizando-se os descritores "Breast cancer" OR "Breast Neoplasm" OR "Breast carcinoma" AND "Lipid nanoparticles" OR "Lipidic nanoemulsion" para a seleção de 10 artigos sobre o

tema que seriam utilizados para a elaboração de uma estratégia de busca completa (artigos sentinela). Dessa forma, para a elaboração da estratégia de busca completa, utilizou-se a ferramenta *Yale MeSH Analyzer*[®] para averiguação dos principais descritores em saúde (*MeSH Terms, Medical Subject Headings*), palavras texto contidas nos títulos e resumos, e palavras-chave de cada artigo sentinela escolhido na busca inicial. Assim, foram adaptadas estratégias de busca para cada base de dados com seus respectivos descritores, operadores booleanos e filtros aplicados, que podem ser visualizados na Tabela 3.

Tabela 3 – Estratégia de busca completa para as plataformas *PubMed*[®], *Web of Science*[®], *Scopus*[™], Google Acadêmico e *ClinicalTrial.gov*.

(Continua)

Blocos de pesquisa	Base de Dados				
	<i>Pubmed</i>	<i>Web of Science</i>	<i>Scopus</i>	Google Acadêmico	<i>ClinicalTrial.gov</i>
Bloco 1 Câncer de mama	Breast cancer	Breast Neoplasm\$ OR Breast Tumor\$ OR Breast Cancer\$ OR Mammary Cancer\$ OR Mammary Carcinoma OR Breast Carcinoma	“Breast Neoplasm” OR “Breast Tumor” OR “Breast Cancer” OR “Mammary Cancer” OR “Mammary Carcinoma” OR “Breast Carcinoma”	“Breast Tumor” OR “Breast Cancer” OR “Breast Carcinoma”	Breast cancer
AND Bloco 2 Sistema	Drug Carriers (MeSH Terms) OR Lipid Nanoparticles (MeSH Terms) OR Lipidic nanoemulsion OR Solid lipid nanoparticles OR SLNs	Lipid* Nanoparticle\$ OR Drug Carrier\$ OR SLN\$ OR Lipid* nanoemulsion	“Lipid* Nanoparticle” OR “Drug Carrier” OR “SLN” OR “Lipid* nanoemulsion”	“Lipid Nanoparticle” OR “Drug Carrier”	Lipid nanoparticle OR lipid nanoemulsion OR drug carrier

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

Tabela 3 – Estratégia de busca completa para as plataformas *PubMed*[®], *Web of Science*[®], *Scopus*[™], Google Acadêmico e *ClinicalTrial.gov*.

(Conclusão)

Blocos de pesquisa	Base de Dados				
	<i>Pubmed</i>	<i>Web of Science</i>	<i>Scopus</i>	Google Acadêmico	<i>ClinicalTrial.gov</i>
AND Bloco 3 Fármaco	Etoposide OR Paclitaxel	Paclitaxel OR Anzatax OR Taxol OR Paxene OR Etoposide OR Lastet OR Eposide OR Toposar OR Vepesid OR VP 16 OR VP16 OR Etoposide	Paclitaxel OR Anzatax OR Taxol OR Paxene OR Etoposide OR Lastet OR Eposide OR Toposar OR Vepesid OR VP 16 OR VP16 OR Etopoide	Paclitaxel OR Etoposide	Paclitaxel OR Etoposide
AND Bloco 4 Modelo	Cell Line, Tumor (MeSH Terms) OR Cancer cells OR Cell survival (MeSH Terms) OR Animals (MeSH Terms)	Cancer cell\$ OR Tumor Cell Line\$ OR Cell Survival OR Cell Viabilit* Animal\$ OR Mouse OR Rat	“Cancer cell” OR “Tumor Cell Line” OR “Cell Survival” OR “Cell Viabilit*” OR “Animal” OR “Mouse” OR “Rat”	“Cancer cell” OR “Tumor Cell Line” OR “Animal” OR “Mouse”	
NOT Bloco 5	Review [Publication Type])	DT=REVIEW	DOCTYPE (re)	filetyped	
Filtros	Full text, in the last 10 years, English, Portuguese, Spanish	2021 or 2020 or 2019 or 2018 or 2017 or 2016 or 2015 or 2014 or 2013 or 2012		2012 – 2021	2012 - 2021 Completed Studies, Breast Cancer, Adult, Older Adult

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

3.2 EXPORTAÇÃO DE DADOS E REMOÇÃO DE DUPLICATAS

De acordo com os resultados encontrados na busca nas bases de dados, realizou-se a exportação de todos os estudos obtidos para o software online *EndNote Manager*[®] para o gerenciamento e exclusão de duplicatas. Removidas as duplicatas, os estudos obtidos foram incorporados na ferramenta online *Rayyan*[®] *QCRI* para remoção de duplicatas adicionais e triagem através da leitura de títulos e abstract de acordo com os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos de forma pareada e independente por cegamento. O processo de seleção dos estudos foi realizado por dois pesquisadores de forma independente e cega, tendo seus conflitos resolvidos por discussão e concordância da inclusão ou exclusão dos estudos. Os estudos remanescentes foram lidos integralmente com leitura criteriosa e detalhada para confirmação e concordância dos critérios estabelecidos.

3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram incluídos estudos *in vitro* ou *in vivo* usando nanopartículas ou nanoemulsões lipídicas como nanocarreadores de paclitaxel ou etoposide para o tratamento de câncer de mama, publicados entre 2012 e 2021 em inglês, espanhol ou português. Em relação aos critérios de exclusão, foram excluídos os estudos que não atendiam aos critérios citados anteriormente, bem como: estudos que utilizaram outras plataformas nanotecnológicas tais como partículas lipossomais, micelas e nanopartículas de base não lipídica (poliméricas, metálicas, entre outras); estudos sem grupo comparador ou controle; estudos sem desfechos de toxicidade e/ou efetividade e atividade antitumoral definidos; estudos publicados na forma de livro, capítulo de livro, artigos de revisão, cartas ao editor, editorial; e estudos indisponíveis com texto completo.

Para seleção e triagem dos estudos conforme os critérios de inclusão e exclusão foi utilizada a ferramenta online *Rayyan*[®] *QCRI*, com inserção dos critérios de exclusão descritos na Tabela 4.

Tabela 4 – Critérios de exclusão por ordem de hierarquia.

Critério de exclusão	Quesito	Descrição
1	Problema/população errada	Trabalho com tumor ou modelos tumorais que não os de mama
2	Intervenção errada	Uso de outros fármacos que não sejam paclitaxel ou etoposide; uso de nanopartículas de base não lipídica ou nanopartículas lipossomais
3	Problema com comparador	Ausência de grupo comparador ou controle
4	Problema de desfecho	Ausência de avaliação de citotoxicidade, captação celular, diminuição de toxicidade ou aumento da sobrevida
5	Modelo de estudo errado	Publicações na forma de revisão, livros, capítulos de livros, cartas,
6	Estudo duplicado	Estudos duplicados não removidos automaticamente no <i>EndNote Manager</i> [®]
7	Idioma errado	Estudos que não estejam no idioma inglês, espanhol ou português
8	Texto não disponível	Texto completo não disponível para leitura

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

3.4 EXTRAÇÃO DE DADOS, TABULAÇÃO E APRESENTAÇÃO DE RESULTADOS

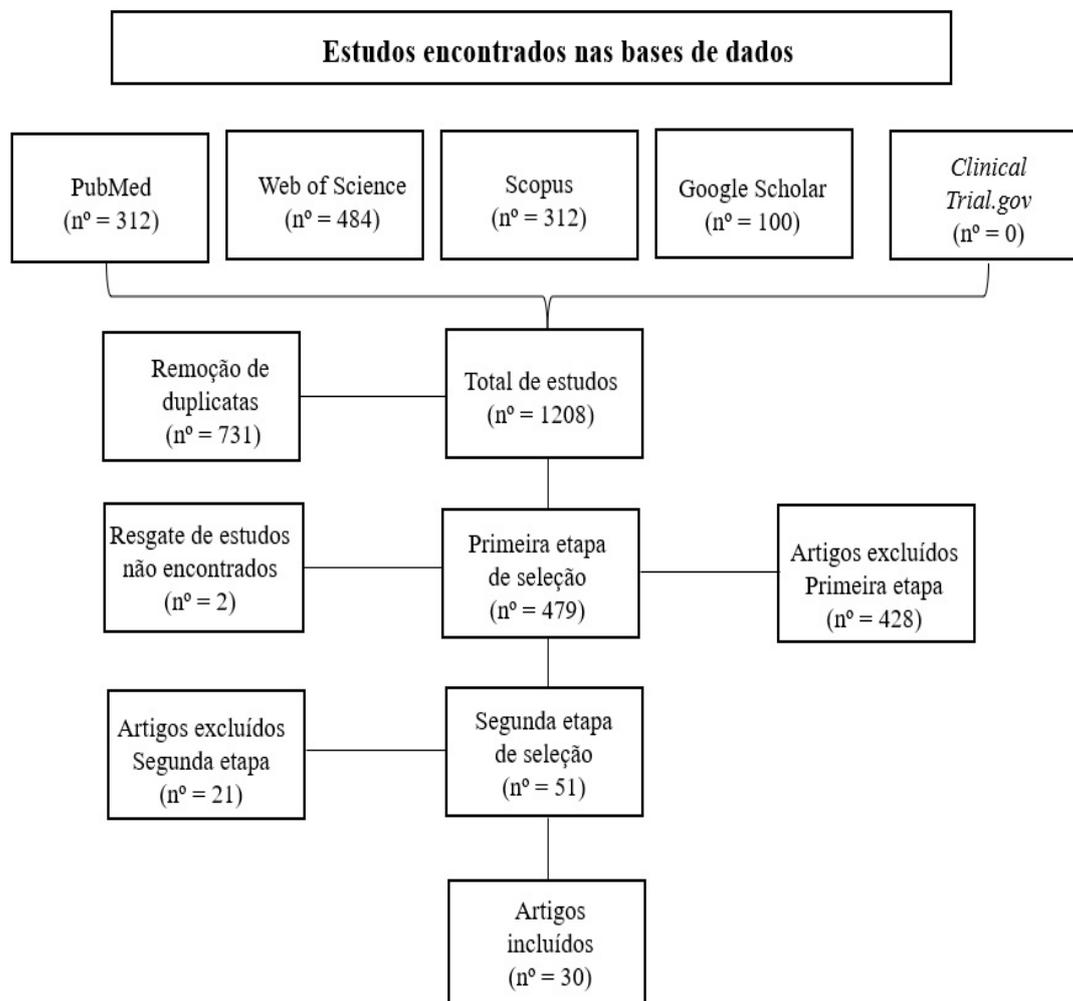
Após a leitura completa dos estudos, prosseguiu-se com a extração dos seguintes dados em planilhas utilizando o software *Excel*[®]: dados bibliográficos (autoria, título, país, cidade, ano de publicação, período do estudo, revista publicada), características metodológicas dos estudos, resultados principais e conclusões finais. Por fim, a apresentação dos resultados foi realizada através da narração dos dados e principais resultados obtidos.

4 RESULTADOS

4.1 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Com base na metodologia definida foram recuperados um total de 1208 estudos nas cinco bases de dados investigadas. Em seguida, com exportação das referências para o software *EndNote Manager*[®] e remoção de duplicatas, foram excluídos um total de 706 artigos, restando, portanto, 502 estudos. Dada continuidade, os artigos foram exportados para a ferramenta online *Rayyan QCR1*[®] e 25 duplicadas adicionais foram detectadas e removidas. Dois estudos não encontrados nas buscas iniciais foram resgatados através da leitura da sessão de referência dos artigos utilizados na elaboração deste trabalho como material bibliográfico, e adicionados ao banco de referências somando-se um total de 479 artigos para início da primeira etapa de elegibilidade. Para tal, procedeu-se com a leitura dos títulos, resumos e palavras-chave e verificação de conformidade com os critérios estabelecidos para inclusão e exclusão. Finalizada essa etapa de seleção, obteve-se um total de 428 trabalhos excluídos, remanescendo 51 artigos para a etapa seguinte, com a de leitura completa de cada estudo. Nessa segunda etapa, 21 trabalhos foram excluídos, restando 30 artigos para tabulação dos resultados e apresentação dos mesmos (Figura 3).

Figura 3 – Fluxograma da seleção de estudos nas bases de dados.



Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

4.2 CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS ESTUDOS

Na Tabela 5 são apresentadas as principais características bibliográficas dos estudos incluídos neste trabalho incluindo autor, periódico, ano da publicação, título, país e local do estudo.

Tabela 5 - Características dos artigos selecionados, segundo autor, ano, título, periódico, país e local do estudo.

(Continua)

Autor (ano)	Título	Periódico	País	Local do estudo
Zhuang et al. (2012)	Solid lipid nanoparticles of anticancer drugs against MCF-7 cell line and a murine breast cancer model	Die Pharmazie	China	Department of Emergency, Shanghai Tenth People's Hospital, Yanchang.
Baek et al. (2012)	2-Hydroxypropyl- β -cyclodextrin-modified SLN of paclitaxel for overcoming p-glycoprotein function in multidrug-resistant breast cancer cells	Journal of Pharmacy and Pharmacology	South Korea	College of Pharmacy and Institute of Drug Research and Development, Chungnam National University.
Hu et al. (2013)	Drug resistance reversal activity of anticancer drug loaded solid lipid nanoparticles in multi-drug resistant cancer cells	Colloids and Surfaces B: Biointerfaces	China	Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital, College of Medicine, Zhejiang University.
Cho et al. (2014)	Controlled release and reversal of multidrug resistance by co-encapsulation of paclitaxel and verapamil in solid lipid nanoparticles	International Journal of Pharmaceutics	South Korea	College of Pharmacy and Institute of Drug Research and Development, Chungnam National University, Daejeon.
Zhang et al. (2014)	A TPGS-incorporating nanoemulsion of paclitaxel circumvents drug resistance in breast cancer	International Journal of Pharmaceutics	China	Center of Pharmaceutics, Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai.
Chen et al. (2014)	Anti-tumor activity of paclitaxel through dual-targeting lipoprotein-mimicking nanocarrier	Journal of Drug Targeting	China	School of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University.

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

Tabela 5 – Características dos artigos selecionados, segundo autor, ano, título, periódico, país e local do estudo.

(Continuação)

Autor (ano)	Título	Periódico	País	Local do estudo
Xu <i>et al.</i> (2015)	Development and evaluation of lipid nanoparticles for paclitaxel delivery: a comparison between solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers and nanostructured lipid carriers	Journal of Pharmaceutical Investigation	South Korea	College of Pharmacy, Woosuk University, Samrye-Rho, Wanju-Gun, Jeonbuk.
Cho <i>et al.</i> (2015)	Modification of paclitaxel-loaded solid lipid nanoparticles with 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin enhances absorption and reduces nephrotoxicity associated with intravenous injection	International Journal of Nanomedicine	South Korea	College of Pharmacy and Institute of Drug Research and Development, Chungnam National University, Daejeon.
Baek <i>et al.</i> (2015)	Comparison of solid lipid nanoparticles for encapsulating paclitaxel or docetaxel	Journal of Pharmaceutical Investigation	South Korea	College of Pharmacy and Institute of Drug Research and Development, Chungnam National University, Guangdong, Yuseong-gu, Daejeon.
Büyükkoroglu <i>et al.</i> (2016)	The simultaneous delivery of paclitaxel and Herceptin [®] using solid lipid nanoparticles: In vitro evaluation	Journal of Drug Delivery Science and Technology	Turkey	Anadolu University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Biotechnology.
Liu <i>et al.</i> (2016)	MicroRNA-200c delivered by solid lipid nanoparticles enhances the effect of paclitaxel on breast cancer stem Cell	International Journal of Nanomedicine	China	Department of Pharmaceutics, College of Pharmaceutical Sciences, Hangzhou.
Xia <i>et al.</i> (2016)	Improved safety and efficacy of a lipid emulsion loaded with a paclitaxel-cholesterol complex for the treatment of breast tumors	Oncology Reports	China	Key Laboratory of Bioactive Substance and Function of Natural Medicines, Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College.

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

Tabela 5 – Características dos artigos selecionados, segundo autor, ano, título, periódico, país e local do estudo.

(Continuação)

Autor (ano)	Título	Periódico	País	Local do estudo
Marcial <i>et al.</i> (2017)	Lipid-based nanoparticles as drug delivery system for paclitaxel in breast cancer treatment	Journal of Nanoparticle Research	Brazil	Department of Pharmacy, Faculty of Biological and Health Sciences, Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri, Minas Gerais.
Baek <i>et al.</i> (2017)	A multifunctional lipid nanoparticle for co-delivery of paclitaxel and curcumin for targeted delivery and enhanced cytotoxicity in multidrug resistant breast cancer cells	OncoTarget	South Korea	College of Pharmacy and Institute of Drug Research and Development, Chungnam National University, Yuseong-gu, Daejeon.
Campos <i>et al.</i> (2017)	Physicochemical characterization of chitosan-hyaluronan-coated solid lipid nanoparticles for the targeted delivery of paclitaxel: a proof-of-concept study in breast cancer cells	Future Medicine: Nanomedicine	Chile	Biomaterials & Tissue Engineering Research Group (BioMAT'X), Centro de Investigación Biomédica, Universidad de los Andes.
Leiva <i>et al.</i> (2017)	Tripalmitin nanoparticle formulations significantly enhance paclitaxel antitumor activity against breast and lung cancer cells <i>in vitro</i>	Scientific Reports	Spain	Institute of Biopathology and Regenerative Medicine (IBIMER), Center of Biomedical Research (CIBM), University of Granada.
Tran <i>et al.</i> (2017)	Combination of a chemopreventive agent and paclitaxel in CD44-targeted hybrid nanoparticles for breast cancer treatment	Archives of Pharmacal Research	Vietnam	Department of Pharmaceutical Industry, Hanoi University of Pharmacy, Hanoi, Vietnam; National Institute of Pharmaceutical Technology, Hanoi University of Pharmacy, Hanoi.
Raikwar <i>et al.</i> (2018)	Nanocarrier-Based Combination Chemotherapy for Resistant Tumor: Development, Characterization, and <i>Ex Vivo</i> Cytotoxicity Assessment	Pharm SciTech	India	Department of Pharmaceutical Sciences, Dr. H. S. Gour Central University, Sagar.

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

Tabela 5 – Características dos artigos selecionados, segundo autor, ano, título, periódico, país e local do estudo.

(Continuação)

Autor (ano)	Título	Periódico	País	Local do estudo
Arranja et al. (2016)	Self-assembly PEGylation assists SLN-paclitaxel delivery inducing cancer cell apoptosis upon internalization.	International Journal of Pharmaceutics	Portugal	Universidade de Lisboa, Faculdade de Farmácia, Departamento de Tecnologia Farmacêutica.
Wang et al. (2017)	Hyaluronic acid decorated pluronic P85 solid lipid nanoparticles as a potential carrier to overcome multidrug resistance in cervical and breast cancer.	Biomedicine & Pharmacotherapy	China	Department of Gynecology, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong University, Jingwuweiqi Road, Ji'nan.
Ye et al. (2016)	Cellular uptake mechanism and comparative evaluation of antineoplastic effects of paclitaxel-cholesterol lipid emulsion on triple-negative and non-triple-negative breast cancer cell lines.	International Journal of Nanomedicine	China	Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College, Xian Nong Tan Street, Beijing.
Meng et al. (2016)	Co-encapsulation of paclitaxel and baicalein in nanoemulsions to overcome multidrug resistance via oxidative stress augmentation and P-glycoprotein inhibition	International Journal of Pharmaceutics	China	Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing.
Swidan et al. (2016)	Efficacy and <i>In Vitro</i> Cytotoxicity of Nanostructured Lipid Carriers for Paclitaxel Delivery	Journal of Applied Pharmaceutical Science	Egito	Department of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, Sinai University, Al Arish.
Qu et al. (2017)	Oral Nanomedicine Based on Multicomponent Microemulsions for Drug-Resistant Breast Cancer Treatment	Bio Macromolecules	China	Affiliated Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing.

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

Tabela 5 – Características dos artigos selecionados, segundo autor, ano, título, periódico, país e local do estudo.

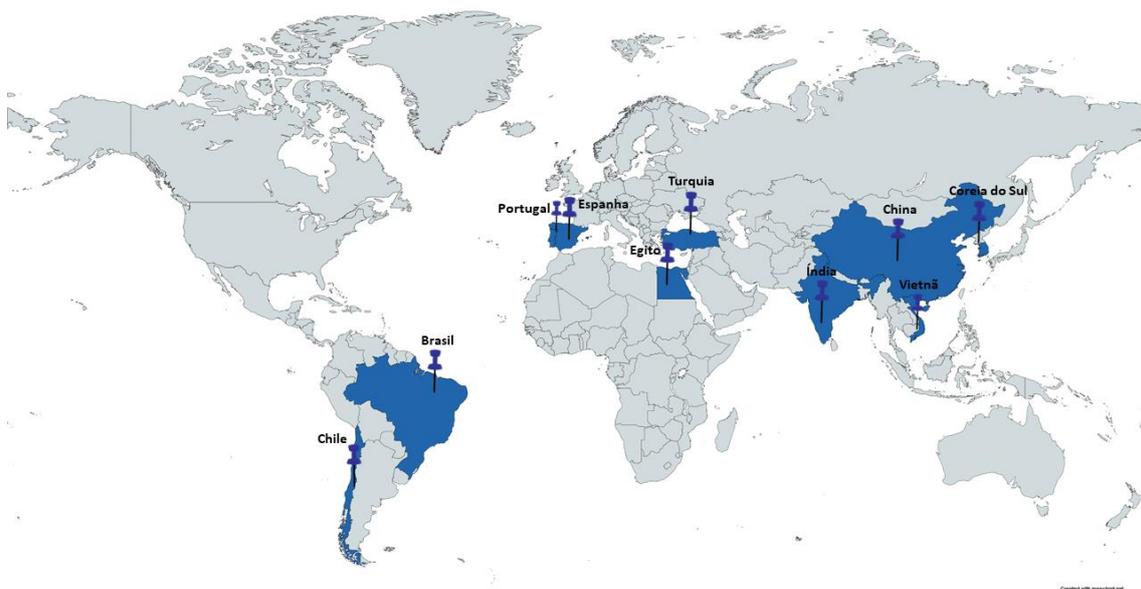
(Conclusão)

Autor (ano)	Título	Periódico	País	Local do estudo
Xu <i>et al.</i> (2018)	Enhanced anticancer activity and intracellular uptake of paclitaxel-containing solid lipid nanoparticles in multidrug-resistant breast cancer cells	International Journal of Nanomedicine	South Korea	Department of Pharmaceutical Sciences, Woosuk University, 443 Samnye-rho, Samnye-eu.
Valsalakumari <i>et al.</i> (2020)	Mechanism of cellular uptake and cytotoxicity of paclitaxel loaded lipid nanocapsules in breast cancer cells	International Journal of Pharmaceutics	India	Department of Biomedical Engineering, Indian Institute of Technology, Hyderabad.
Song <i>et al.</i> (2020)	Folate Modified Long Circulating Nano-Emulsion as a Promising Approach for Improving the Efficiency of Chemotherapy Drugs in Cancer Treatment	Pharmaceutical Research	China	School of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Wenhua Road, Shenyang, Liaoning Province.
Chen <i>et al.</i> (2021)	A paclitaxel and microRNA-124 coloaded stepped cleavable nanosystem against triple negative breast cancer	Journal of Nanobiotechnology	China	Laboratory of Oncogenes and Related Genes, Shanghai Cancer Institute, Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai.
Basu <i>et al.</i> (2021)	Lipid nanocapsules co-encapsulating paclitaxel and salinomycin for eradicating breast cancer and cancer stem cells	Colloids and Surfaces B: Biointerfaces	India	Department of Biomedical Engineering, Indian Institute of Technology, Hyderabad.
Ye <i>et al.</i> (2021)	Comparative colloidal stability, antitumor efficacy, and immunosuppressive effect of commercial paclitaxel nanoformulations	Journal of Nanobiotechnology	China	Laboratory of Bioactive Substance and Function of Natural Medicines, Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing.

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

A Figura 4 ilustra a distribuição geográfica dos países de origem estudos contemplados na presente revisão. Observa-se que os estudos selecionados foram realizados no Brasil, Chile, China, Coreia do Sul, Egito, Espanha, Índia, Portugal, Vietnã e Turquia.

Figura 4 – Abrangência dos estudos selecionados conforme o país de origem.



Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

Na Tabela 6, observa-se que no período estudado, a China foi o país que apresentou o maior volume de produções científicas sobre a avaliação de nanopartículas lipídicas como carreadores de paclitaxel ou etoposide no tratamento do câncer de mama, com um total de 13 artigos (43,3%), seguido pela Coreia do Sul, com 7 artigos (23,3%).

Tabela 6 – Total de estudo realizado por país.

(Continua)

País	Número de estudos	%
China	13	43,3
Coreia do Sul	7	23,3
Índia	3	10,0
Brasil	1	3,3

Tabela 6 - Total de estudos realizados por país de origem.

(Conclusão)

País	Número de estudos	%
Chile	1	3,3
Egito	1	3,3
Espanha	1	3,3
Portugal	1	3,3
Turquia	1	3,3
Vietnã	1	3,3
Total	30	100

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

4.3 CARACTERÍSTICAS METODOLÓGICAS DOS ESTUDOS

Dos trabalhos avaliados, 100% (N = 30) realizaram estudo *in vitro* em células de linhagem de câncer de mama, e, destes, 36,7% (N = 11) também incluíram estudos *in vivo* em modelos animais. Dos 30 estudos que realizaram ensaios *in vitro* em células de câncer de mama, a maioria (37,5%) utilizou como modelo as linhagens MCF-7, seguidas de MCF-7/ADR (19,6%), MDA-MB-231 (14,3%), e 4T1 (3,6%) (Tabela 7). Além das linhagens citadas acima, outras linhagens celulares não pertencentes ao grupo de células de câncer de mama também foram utilizadas em menor proporção (1,8%) para demais investigações que não correspondiam aos efeitos do uso de nanopartículas lipídicas carreadoras de paclitaxel e etoposide sobre modelos *in vitro* de câncer de mama.

Tabela 7 – Linhagens celulares utilizadas nos estudos.

(Continua)

Linhagem celular	Tipo de célula	Número de estudos	%
MCF-7	Câncer de mama (ER+, PR+, Her 2-)	21	37,5
MCF-7/ADR	Câncer de mama resistente a doxorrubicina	11	19,6
MDA-MB-231	Câncer de mama (triplo negativo: ER-, PR-, Her 2-)	8	14,3

Tabela 7 – Linhagens celulares utilizadas nos estudos.

(Conclusão)

Linhagem celular	Tipo de célula	Número de estudos	%
4T1	Câncer de mama murino (triplo negativo: ER-PR-, Her 2-)	2	3,6
MDA-MB-468	Câncer de mama (triplo negativo: ER-, PR-, Her 2-)	1	1,8
MDA-MB-453	Câncer de mama metastático	1	1,8
MCF-7/TAX	Câncer de mama resistente ao paclitaxel	1	1,8
MCF7/MDR	Câncer de mama multirresistente	1	1,8
L929	Fibroblasto murino	1	1,8
HPG2	Câncer de fígado	1	1,8
HELA	Câncer cervical	1	1,8
SKBR3	Câncer de mama	1	1,8
MCF-10A	Célula de mama não cancerígena	1	1,8
NCI-H520	Câncer de pulmão	1	1,8
A549	Câncer de pulmão	1	1,8
NCIH460	Câncer de pulmão	1	1,8
L-132	Célula epitelial	1	1,8
BT474	Câncer de mama	1	1,8
H9C2	Mioblasto de murino	1	1,8
CACO-2	Câncer de cólon	1	1,8

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

Nota: ER, receptor estrógeno; PR, receptor de progesterona; Her-2, fator de crescimento epidérmico humano tipo 2; (+), positivo; (-), negativo

Dentre os 30 estudos que aplicaram ensaios *in vitro* para testes das formulações, os testes utilizados foram os de avaliação de citotoxicidade, indução de morte celular por apoptose, ensaios de captação celular de nanopartículas e avaliação dos efeitos das nanopartículas carregadas com paclitaxel ou etoposide sobre esferas tumorais de câncer de mama, sendo que estes testes foram conduzidos individualmente ou em combinações (Tabela 8). A partir desses dados, observa-se que o ensaio de citotoxicidade esteve presente em todos os estudos, e, em nove trabalhos, foi o único ensaio *in vitro* realizado. Em 21 estudos, foram utilizadas diferentes combinações de ensaios, sendo as de citotoxicidade/captação celular (36,7%) e de citotoxicidade/captação celular/apoptose, (13,3%) as combinações predominantes entre todos os trabalhos.

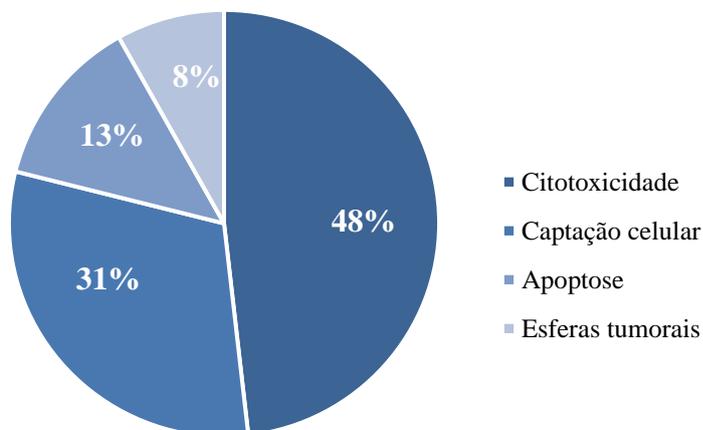
Tabela 8 – Frequência de ensaios *in vitro* realizados individualmente ou em combinações.

Ensaios <i>in vitro</i>	Número de estudos	%
Citotoxicidade/Captação celular	11	36,7
Apenas citotoxicidade	9	30,0
Citotoxicidade/Captação celular/Apoptose	4	13,3
Citotoxicidade/Captação celular/Esfera tumoral	2	6,7
Citotoxicidade/Captação celular/Apoptose/Esfera tumoral	2	6,7
Citotoxicidade/Apoptose	1	3,3
Citotoxicidade/Apoptose/Esfera tumoral	1	3,3
Total	30	100

Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

Em relação à frequência de cada tipo de ensaio *in vitro*, o ensaio de citotoxicidade foi o mais realizado (N = 30), seguido pela avaliação da captação celular (N =19), enquanto que os testes realizados com menor frequência foram os de esferas tumorais (N = 5) e apoptose (N = 8) (Figura 5).

Figura 5 – Percentual dos ensaios *in vitro* realizados nos 30 estudos avaliados (N=62).



Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

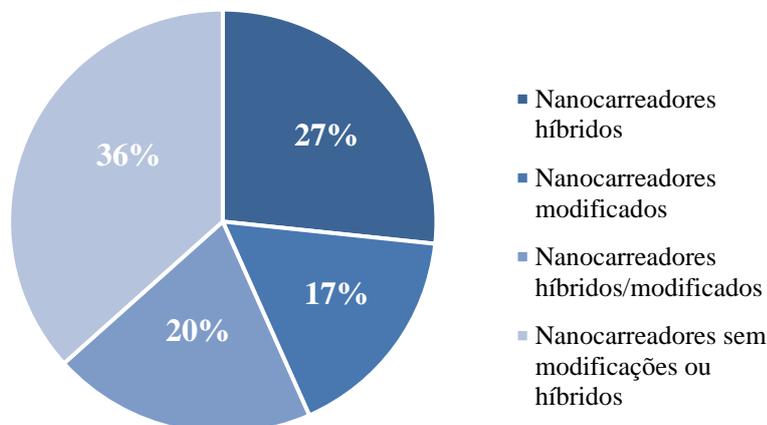
A respeito dos estudos *in vivo*, as linhagens de animais mais utilizadas foram de camundongos Balb/c Nude (N=9), camundongos Balb/c (N=2), camundongos foxn1nu (N=1), camundongos *Institute of Cancer Research* (ICR) (N=1) e ratos Sprague–Dawley (N=1). Pôde-se constatar a realização de dos seguintes ensaios *in vivo* realizados individualmente ou em combinações: testes de biodistribuição das formulações, eficiência de captação em tumores, atividade antitumoral das nanopartículas contendo quimioterápicos paclitaxel ou etoposide e avaliação da toxicidade das formulações.

Com relação aos modelos de tumor utilizados nos estudos *in vivo*, a maioria dos trabalhos (81,8%, N=9) utilizou modelos xenográficos de tumor em camundongos imunodeprimidos (Balb/c Nude), com implantes de células das linhagens MCF-7 (N=3), MDA-MB-231 (N=3), MCF-7/Tax (N=1), MCF-7/MDR (N=1) e MCF-7/ADR (N=1). Em dois estudos foi utilizado o modelo ortotópico com implante de células murinas de carcinoma mamário triplo negativo (4T1) em camundongos isogênicos Balb/c.

Sobre as nanopartículas lipídicas utilizadas nos 30 estudos avaliados, 76,7% dos estudos utilizaram nanopartículas lipídicas (N=27) como nanocarreadores de paclitaxel ou etoposide e 23,3% utilizaram nanoemulsões lipídicas como sistema nanocarreador (N=7). Em relação à estrutura das nanopartículas lipídicas e nanoemulsões, observou-se que as tecnologias utilizadas apresentavam nanocarreadores sem modificações ou combinações de quimioterápicos e adjuvantes (N=11), nanocarreadores com modificações estruturais nas nanopartículas (N=5), nanocarreadores híbridos (N=8), ou seja, nanocarreadores contendo outro quimioterápico além do paclitaxel e etoposide, e mais adjuvantes, e, por fim, nanocarreadores híbridos contendo modificações estruturais nas nanopartículas (N=6) (Figura 6).

A respeito dos quimioterápicos incorporados nos sistemas de nanocarreadores, dos 30 estudos avaliados, a vasta maioria utilizou o paclitaxel como quimioterápico de escolha (96,6%). Em contrapartida, apenas um estudo testou uma formulação carreadora para o quimioterápico etoposide.

Figura 6 – Percentual dos nanocarreadores lipídicos com suas características estruturais e de composição (N=30).



Fonte: Elaborado pelo autor (2022).

4.4 NANOCARREADORES LIPÍDICOS DE PACLITAXEL OU ETOPOSÍDE E PRINCIPAIS RESULTADOS

Xia e colaboradores (2016) avaliaram o uso de um complexo paclitaxel-colesterol de nanoemulsão lipídica para realização de ensaios de citotoxicidade e captação celular, em células da linhagem MDA-MB-231, e avaliação dos efeitos de sobrevida e toxicidade em modelo xenográfico animal. A análise de citotoxicidade consistiu pelo tratamento dos complexos de paclitaxel-colesterol em nanoemulsões (NE-PTX-COL), nanoemulsão contendo paclitaxel (NE-PTX), paclitaxel em sua forma livre (PTX) e controle sem tratamento. Os ensaios *in vitro* revelaram que o grupo tratado com NE-PTX-COL apresentaram valores superiores de citotoxicidade em comparação ao grupo NE-PTX, PTX e controle. Sobre os experimentos em animais, o grupo tratado com NE-PTX-COL apresentou 77% de sobrevida em comparação a 0% do grupo controle e PTX. Paralelamente observou-se uma redução de toxicidade nos animais tratados com nanoemulsão pela avaliação da atividade motora, perda de peso e reações de hipersensibilidade, quando comparados ao grupo controle e PTX, indicando que

complexos de nanoemulsão contendo colesterol apresentam melhoras das propriedades citotóxicas do paclitaxel e diminuição dos efeitos de toxicidade em animais tratados, aumentando a segurança do tratamento e sobrevida dos animais testados.

Song e colaboradores (2020) avaliaram o uso de nanoemulsões modificadas com folato/PEG em ensaios *in vitro* de citotoxicidade na linhagem 4-T1 e *in vivo* de atividade antitumoral. Os ensaios *in vitro* e *in vivo* consistiram com o uso de nanoemulsão contendo paclitaxel (PNEs), nanoemulsão livre (NE), PTX e nanoemulsão modificada com folato (FNEs). Os resultados *in vitro* revelaram que o grupo tratado com FNEs apresentaram forte ação citotóxica em comparação as outras formulações. Em relação aos experimentos *in vivo*, em comparação com o grupo controle e PTX, o grupo tratado com FNEs apresentou maior inibição do crescimento tumoral dos animais em diferentes doses, o que impactou na sobrevida dos animais, prolongando até 60 dias durante os experimentos em comparação aos demais grupos com sobrevida de 45 dias, demonstrando que o uso dessas nanoemulsões foram efetivas na entrega de paclitaxel em comparação a sua forma livre.

Bu e colaboradores (2014) avaliaram o uso da incorporação de Tochoperyl polyethylene glycol 100 succinate (TPGS) em nanoemulsão lipídica como carreador de paclitaxel (NE-PTX) para reverter resistência à quimioterapia em células do câncer de mama. Para os ensaios *in vitro* foram realizados testes de citotoxicidade na linhagem MCF7 e linhagem resistente MCF7/ADR, que revelaram melhor atividade citotóxica no grupo tratado com NE-PTX nas duas linhagens, principalmente na linhagem MCF7/ADR que apresentou forte atividade citotóxica em comparação ao uso de PTX. A respeito dos ensaios *in vivo*, observou-se que em comparação ao grupo PTX e placebo, houve maior atividade antitumoral nos grupos tratados com NE-PTX, com inibição tumoral de cerca de 94%.

Ye e colaboradores (2016) avaliaram a captação celular e os efeitos de antineoplásicos de nanoemulsão lipídicas contendo colesterol (PTX-COL-Emul) como carreadora de paclitaxel em células e animais. Os ensaios *in vitro* consistiram em tratamento de células da linhagem MDA-MB-231 para avaliação de citotoxicidade das formulações, captação celular e atividade antitumoral em modelos de esferas tumorais. Nesse caso, a formulação de PTX-COL-Emul apresentou maior citotoxicidade nas células MDA-MB-231 e maior inibição das esferas tumorais em comparação ao PTX. Além disso

foi realizado estudo *in vivo* de captação da PTX-COL Emul em modelo xenográfico demonstrando que o PTX-CH Emul permitiu o direcionamento específico do quimioterápico ao tumor, o que pode contribuir para o aumento da eficácia terapêutica.

Ye e colaboradores (2021) avaliaram a atividade antitumoral e imunossupressora de nanoformulações lipídicas contendo paclitaxel (lipossoma, nanoemulsão e nanopartículas lipídicas) em estudos *in vitro* e *in vivo*. Os estudos *in vitro* avaliaram os efeitos de indução de apoptose celular e atividade antitumoral de esferas tumorais em linhagens de células 4T1 de camundongo, através do tratamento em grupos contendo PTX, lipossomas (LPS-PTX), emulsão (Emu-PTX), nanopartículas sólidas lipídicas (SLN-PTX) e grupo placebo. Foi demonstrado que o grupo tratado com Emul-PTX apresentou maior citotoxicidade, indução a apoptose celular e inibição de esferas tumorais em comparação a todas as outras formulações e grupo controle. A respeito dos estudos *in vivo*, observou-se uma maior atividade antitumoral no grupo de animais tratados com as nanoformulações contendo paclitaxel em comparação ao grupo placebo, porém, sem diferença estatística de potencial de inibição dos tumores entre os grupos tratados com as nanoformulações e paclitaxel livre (PTX).

Meng e colaboradores (2016) avaliaram o uso da encapsulação de paclitaxel e baicalina em nanoemulsão sobre os efeitos de resistência e estresse oxidativo em modelos *in vitro* e *in vivo*. Avaliação *in vitro* e *in vivo* consistiram de em ensaios de citotoxicidade, apoptose celular, captação celular, detecção de espécies reativas de oxigênio e atividade antitumoral em modelos xenográficos e em células da linhagem MCF7 e MCF7/Tax tratadas com PTX, paclitaxel/baicalina livres (PTX-BA), nanoemulsão de paclitaxel (NE-PTX) e nanoemulsão com paclitaxel/baicalina (NE-PTX-BA). Os resultados dos ensaios *in vitro* mostraram que maior atividade antitumoral *in vitro* e *in vivo* com a NE-PTX-BA. Desta forma, o uso da baicalina, um flavonoide com possíveis propriedades de inibição da resistência a quimioterapia, em nanoemulsões contendo paclitaxel apresentou-se como uma promissora alternativa ao aumentar a citotoxicidade, captação celular, indução de apoptose e reversão de resistência a quimioterápicos em experimentos *in vitro* e *in vivo*.

Qu e colaboradores (2017) avaliaram o uso de microemulsão carregadas com etoposide no tratamento de câncer de mama em modelo *in vitro* e *in vivo*. Os ensaios *in vitro* avaliaram os efeitos de citotoxicidade, apoptose e captação celular em linhagens de

células MCF7 e MCF7/MDR em grupos tratados com etoposide livre (ETO), microemulsão contendo etoposide (ME-ETO) e microemulsão contendo etoposide e um inibidor de glicoproteína-P (ME-ETO-IN). Ensaio *in vivo* utilizaram modelos xenográficos para avaliação da atividade antitumoral e efeitos de toxicidade. Em relação aos estudos *in vitro*, as abordagens utilizando ME-ETO-IN e ME-TO apresentaram maiores efeitos de citotoxicidade, captação celular e apoptose em relação ao grupo tratado com ETO nas duas linhagens tratadas, principalmente na linhagem resistente quando comparada ao ETO. A respeito dos ensaios *in vivo*, o grupo tratado com ECG-MEs apresentou um grande efeito na inibição do crescimento dos tumores (70%) em relação aos grupos tratados com EC-MEs (36,1%) e grupo placebo (0%), seguido de uma diminuição dos efeitos de toxicidade com a redução de perda de peso e apresentando marcadores bioquímicos de função hepática e renal dentro dos valores de referência. Assim, apontou-se os benefícios que o uso de nanoformulações podem agregar no tratamento do câncer de mama com etoposide, principalmente por este ser um dos poucos fármacos que pode ser utilizado por via oral, com possíveis melhorias de biodisponibilidade, especificidade e segurança.

Swidan e colaboradores (2016) utilizaram nanopartículas lipídicas como carreadores de paclitaxel em linhagens de MCF7 para avaliação de ensaios de citotoxicidade contendo nanopartículas lipídicas carregadas com paclitaxel (SLN-PTX) e paclitaxel comercial (Taxol[®]). De acordo com os resultados, pode-se observar que o uso de nanopartículas contendo paclitaxel apresentam maior potencial citotóxico em comparação ao paclitaxel livre, demonstrando que tal tecnologia apresenta um interessante potencial de entrega efetiva do quimioterápico em células tumorais.

Chen e colaboradores (2021) investigaram a combinação de paclitaxel e micro-RNA-124 (miRN124) em nanopartículas lipídicas modificadas com cálcio e ácido hialurônico em ensaios *in vitro* de citotoxicidade, indução a apoptose e reversão de resistência e em linhagem MDA-MB-231 e ensaios *in vivo* de atividade antitumoral. Os experimentos utilizaram o tratamento de PTX, PTX-NPL, miRN124, NPL-miRN124, miRN124+PTX, miRN124/PTX-NPL. A respeito dos ensaios *in vitro*, não houve indução de apoptose celular no grupo tratado com miRN124 e nem diferença estatística entre os grupos PTX e PTX-NPL, porém, o grupo tratado com miRN124/PTX-NPL apresentou

forte indução à apoptose celular, além de indicar melhor ação sobre células com fenótipo de resistência à quimioterapia. Em relação aos ensaios *in vivo*, os grupos tratados com miRN124+PTX apresentaram uma maior atividade antitumoral em comparação a suas formas livres, entretanto, quando comparados com a formulação miRN124/PTX-NPL, esta última apresentou maior atividade antitumoral entre as formulações com 85,3% de inibição tumoral, sinalizando que a co-encapsulação de paclitaxel e microRNA-124 em nanopartículas lipídicas apresenta ação sinérgica, principalmente em linhagens celulares de câncer de mama com fenótipo de resistência ao tratamento quimioterápico, evidenciando os potenciais terapêuticos desta tecnologia.

Raikwar e colaboradores (2018) avaliaram a combinação de paclitaxel e doxorrubicina co-encapsulados em nanopartículas lipídicas conjugadas com ácido fólico no tratamento de células da linhagem multirresistente de MCF7/ADR. O ensaio consistiu no tratamento das células com PTX, doxorrubicina livre (DOX), paclitaxel + doxorrubicina (PTX-DOX), nanopartículas contendo paclitaxel e doxorrubicina (NPL-PTX-DOX), nanopartículas conjugadas com ácido fólico contendo paclitaxel e doxorrubicina (NPL-FA-PTX-DOX), nanopartículas sem quimioterápicos (NPL) e células sem tratamento algum. Os resultados indicaram que as NPL-FA-PTX-DOX exibiram valores de concentração inibitória de crescimento 50% mais baixas em comparação com as NPL-PTX-DOX e que assim, a formulação conjugada com ácidos fólicos teria potencial eficácia contra o tumor resistente.

Basu e colaboradores (2021) estudaram a combinação entre paclitaxel e salinomicina (SAL) isolados e co-encapsulados em nanopartículas lipídicas em células da linhagem MCF7 na avaliação de citotoxicidade, captação celular, apoptose celular e inibição de esferas tumorais em grupos tratados e não tratados. Foi observado que as formulações isoladas ou em combinação apresentaram efeitos citotóxicos, porém, o grupo tratado com NPL-PTX-SAL apresentou maior citotoxicidade quando comparada aos grupos tratados com PTX ou SAL em suas formas livres e formas encapsuladas. De forma semelhante, o uso de NPL-PTX-SAL apresentou melhor desempenho nos ensaios de captação celular, indução de apoptose e efeitos em esferas tumorais.

Zhuang e colaboradores (2012) estudaram o uso de nanopartículas lipídicas contendo paclitaxel em experimentos *in vitro* de citotoxicidade e *in vivo* de atividade

antitumoral em modelo xenográfico. O ensaio de citotoxicidade consistiu no tratamento de células da linhagem MCF7 com nanopartículas lipídicas contendo paclitaxel (NPL-PTX), PTX e nanopartículas sem quimioterápico (NPL). As células tratadas com PTX e NPL-PTX apresentaram fortes efeitos de citotoxicidade em comparação ao grupo tratado somente com NPL. A respeito dos ensaios *in vivo*, os animais foram tratados com as mesmas formulações utilizadas no ensaio *in vitro*, e o grupo tratado com NPL-PTX apresentou 86,4% de inibição dos tumores *versus* 62,8% do grupo PTX.

Baek e colaboradores (2015) avaliaram o uso de nanopartículas lipídicas contendo paclitaxel e nanopartículas lipídicas contendo docetaxel (NPL-DOC) em células da linhagem MCF7 e MCF7/ADR. Os resultados de citotoxicidade em ambas linhagens revelaram que o grupo tratado com NPL-PTX apresentou maior citotoxicidade em comparação com grupo tratado com NPL-DOC e com NPL.

Valsalakumari e colaboradores (2021) avaliaram uso de nanopartículas lipídicas contendo paclitaxel em ensaios *in vitro* de captação celular e citotoxicidade nas linhagens MCF7/MDA-MB-231/MDA-MB-468, e *in vivo* de biodistribuição. Os experimentos *in vitro* utilizaram NPL-PTX e PTX, e demonstraram que as formulações possuem padrão de citotoxicidade semelhante e que as células da linhagem MDA-MB-468 parecem ser mais sensíveis que as demais. A respeito dos ensaios de captação celular, constatou-se maior internalização das nanopartículas na linhagem MDA-MB-468 em relação as outras linhagens. Os autores apontam que embora não tenham observado nenhuma grande diferença na citotoxicidade do PTX, na forma livre e encapsulada, a internalização da NPL-PTX sugere uma eficácia terapêutica favorável da formulação que deve ser mais explorada em modelos pré-clínicos de câncer de mama.

Marcial e colaboradores (2017) avaliaram o uso de nanopartículas lipídicas contendo paclitaxel e paclitaxel livre no tratamento de células da linhagem MCF7, MDA-MB-231 e L929. Os resultados demonstraram que o grupo tratado com NPL-PTX apresentou maior citotoxicidade em comparação ao grupo tratado com PTX e sem tratamento, sugerindo que o uso de nanopartículas lipídicas se apresenta como uma boa alternativa de veículo para entrega de paclitaxel e uma estratégia promissora no tratamento do câncer de mama.

Xu e colaboradores (2015) avaliaram o uso de nanopartículas lipídicas (NPL) e nanoestruturas lipídicas (NEL) contendo paclitaxel em células da linhagem MCF7 e MCF7/ADR. As células foram tratadas com NPL-PTX, NEL-PTX, PTX e NEL, onde o grupo NPL-PTX e NEL-PTX apresentaram aumento na citotoxicidade na linhagem MCF7 quando comparadas com o grupo tratado com NPL e NEL, mas com resultados semelhantes de citotoxicidade entre as duas formulações. Em contrapartida, a linhagem MCF7/ADR apresentou maiores efeitos de citotoxicidade quando tratadas com NPL-PTX e NEL-PTX em comparação ao PTX, apontando que a encapsulação de paclitaxel, seja em nanopartículas lipídicas ou em nanoestruturas lipídicas se apresentam como alternativas promissoras na tentativa de se transpor os fenômenos de resistência aos quimioterápicos.

Xu e colaboradores (2018) avaliaram o uso de nanopartículas lipídicas contendo paclitaxel e verapamil (VER) no tratamento de células da linhagem MCF7 e MCF7/ADR para avaliação de citotoxicidade e captação celular. O tratamento consistiu no uso de NPL-PTX e NPL-PTX-VER nas duas linhagens, sendo observado um aumento de citotoxicidade com o uso de NPL-PTX na linhagem MCF7 após 48 horas em comparação as primeiras 24 horas, mas sem diferença em comparação a linhagem MCF7/ADR. A linhagem MCF7/ADR apresentou aumento de citotoxicidade quando tratada com NPL-PTX-VER em comparação ao grupo NPL-PTX. A respeito dos ensaios de captação celular, os resultados demonstraram um aumento na captação celular na linhagem MCF7, mas principalmente na linhagem MCF7/ADR possivelmente devido a inibição da ação de bombas de efluxo presentes nesta linhagem que conferem o fenômeno de resistência que dificultam a permeabilidade celular.

Arranja e colaboradores (2016) avaliaram o uso de nanopartículas lipídicas preguiçadas carregadas com paclitaxel (NPL-PEG-PTX) em ensaios *in vitro* de citotoxicidade e captação celular em células da linhagem MDA-MB-231. Os experimentos avaliaram células tratadas com PTX, NPL-PTX, NPL-PEG-PTX e em células não tratadas. Os resultados revelaram que o grupo tratado com NPL-PEG-PTX foi superior a todos os outros grupos, apresentando alta ação citotóxica quando atingindo a dose de 1 µg/mL. A respeito da avaliação da captação celular, o grupo de células tratadas com NPL-PTX apresentou maior taxa de incorporação celular em comparação ao grupo

NPL-PEG-PTX, com alta taxa de incorporação nos primeiros 5 minutos após o tratamento, ao passo que a formulação NPL-PTX levou 1 hora para atingir o mesmo efeito.

Wang e colaboradores (2017) estudaram o uso de nanopartículas lipídicas modificadas com ácido hialurônico e pluronic P85 como nanocarreadores de paclitaxel (NPL-P85-PTX-AH) em estudos *in vitro* de citotoxicidade e captação celular em linhagens de células MCF7, MCF7 e HELA. As células foram tratadas com PTX, NPL-PTX, NPL-P85-PTX, NPL-P85-PTX-AH e NPL, revelando que as células MCF7 e HELA tratadas com NPL-P85-PTX-AH apresentaram grandes efeitos de citotoxicidade em comparação as demais formulações nas duas linhagens de células testadas. De forma semelhante, a captação celular foi maior no grupo tratado com NPL-P85-PTX-AH em relação as demais formulações, sendo que não houve significância entre as formulações PTX, NPL-PTX, NPL-P85-PTX e NPL, demonstrando que modificações estruturais podem potencializar os efeitos citotóxicos do paclitaxel e principalmente na captação celular tanto em células de câncer de mama como em células de câncer cervical.

Campos e colaboradores (2017) exploraram o uso de nanopartículas modificadas com quitosana e ácido hialurônico carregadas com paclitaxel (NPL-QUI-PTX-AH) em ensaios *in vitro* de citotoxicidade e captação celular na linhagem MCF7. As células foram tratadas com PTX, NPL, NPL-PTX, NPL-QUI-AH e NPL-QUI-PTX-AH para os ensaios de citotoxicidade e captação celular, revelando que as células tratadas com PTX e NPL-PTX não demonstraram citotoxicidade significativa, mas uma boa performance quando utilizada a formulação NPL-QUI-PTX-AH. Os autores argumentam que a nanoencapsulação de paclitaxel pode melhorar suas propriedades citotóxicas e de internalização, mas, quando elaboradas em associação com outros adjuvantes, como no caso do ácido hialurônico e quitosana, podem aumentar ainda mais suas propriedades antitumorais, demonstrando uma possível interação entre receptores celulares e as modificações estruturais estudadas, abrindo novos caminhos para o tratamento do câncer de mama.

Baek e colaboradores (2012) avaliaram o potencial do uso de nanopartículas lipídicas modificadas com 2-hidroxiopropil- β -ciclooxidrina (NPL-PTX-2HC) no tratamento de células da linhagem MCF7 e MCF7/ADR para avaliação de citotoxicidade

e captação celular, utilizando formulações de PTX, NPL-PTX, NPL-PTX-2HC, NPL e NPL-2HC nas duas linhagens estudadas. Os resultados revelaram aumento de citotoxicidade dependente de dose para os tratamentos com PTX, NPL-PTX e NPL-PTX-2HC nas duas linhagens testadas, entretanto, sem grande diferença estatística entre as formulações estudadas. Em relação a captação celular, o grupo tratado com SLN-PTX-2HC apresentou uma maior taxa de internalização celular, principalmente na linhagem MCF7/ADR, estando possivelmente associada a algum mecanismo de inibição da ação bombas de efluxo da linhagem MCF7/ADR.

Leiva e colaboradores (2017) avaliaram o uso de nanopartículas lipídicas modificadas com tripalmitina (TRP) como carreadores de paclitaxel (NPL-PTX-TRP) no tratamento de células da linhagem de mama MCF7, MDAMB231, SKBR3 e T47D, e células de câncer de pulmão A549, NCI-H520 e NCI-H460, em ensaios de citotoxicidade, captação celular e esferas tumorais, utilizando formulações de NPL-PTX e NPL-PTX-TRP. A NPL-PTX-TRP apresentou maior citotoxicidade em comparação aos grupos tratados com NPL-PTX em todas as linhagens celulares. Sobre ensaios de captação celular e em esferas tumorais, o grupo tratado com NPL-PTX-TRP demonstrou maior internalização e atividade antitumoral em comparação com as demais formulações. Com base nos resultados apresentados, o uso de SLN-PTX-TRP se demonstrou como uma promissora ferramenta na entrega de paclitaxel em diferentes linhagens celulares, apresentando grandes potenciais benéficos no tratamento do câncer de mama e no câncer de pulmão.

Chen e colaboradores (2014) avaliaram o uso de nanopartículas lipídicas conjugadas com ácido fólico e albumina bovina como carreadoras de paclitaxel (NPL-PTX-AF e NPL-PTX-AB) em ensaios *in vitro* de citotoxicidade na linhagem MCF7 e HepG2, e ensaios *in vivo* de atividade antitumoral e toxicidade em modelos xenografts. Sobre os ensaios *in vitro*, as células foram tratadas com NPL, PTX, NPL-PTX, NPL-PTX-AB e NPL-PTX-AF, sendo que os grupos tratados com NPL-PTX-AF e NPL-PTX-AB apresentaram maior efeito de citotoxicidade nas duas linhagens testadas em comparação com os demais grupos. Em relação ao ensaio *in vivo*, os autores observaram que todos os grupos tratados com as formulações contendo paclitaxel obtiveram redução no tamanho dos tumores em relação ao grupo placebo, sendo o grupo NPL-PTX-AF com

melhor atividade antitumoral e redução da perda de peso dos animais tratados em comparação ao grupo PTX.

Cho e colaboradores (2015) verificaram o uso de nanopartículas lipídicas modificadas com 2-hidroxiopropil- β -cicloexidrina contendo paclitaxel (NPL-PTX-2HC) em experimentos *in vitro* de citotoxicidade, captação celular e apoptose na linhagem MCF7, e experimentos *in vivo* de atividade antitumoral e redução de nefrotoxicidade em modelos xenográficos, utilizando como tratamento formulações de NPL-PTX e NPL-PTX-2HC, onde esta última demonstrou redução na viabilidade celular tempo dependente, alcançando maiores efeitos citotóxico após 72 horas de tratamento. Da mesma forma observou-se um aumento na internalização e indução de apoptose celular na formulação contendo 2HC em comparação a formulação sem 2HC. Em relação aos estudos *in vivo*, o grupo tratado com NPL-PTX-2HC apresentou maior atividade inibição tumoral em relação aos demais grupos. Os resultados de toxicidade não revelaram mudanças significativas em relação aos níveis de creatinina nos animais tratados em todas as formulações estudadas, demonstrando que a formulação de NPL-PTX-2HC apresenta uma interessante contribuição no tratamento do câncer de mama com melhora das propriedades farmacológicas do paclitaxel e diminuição de nefrotoxicidade.

Büyükköroğlu e colaboradores (2016) exploraram o uso de nanopartículas lipídicas como carreadores de paclitaxel e Herceptina[®] (NPL-PTX-HE) em ensaios *in vitro* de citotoxicidade nas linhagens MDA-MB-231 e MDA-MB-453. Os resultados revelaram que as células tratadas com NPL-PTX-HE tiveram maior citotoxicidade em comparação ao grupo de células tratadas com NPL-PTX nas duas linhagens celulares, especialmente na linhagem MDA-MB-453, possivelmente justificado por conta da característica fenotípica desta linhagem apresentar uma super expressão de receptores *HER2+* em sua superfície celular, demonstrando que a presença de Herceptina[®], um anticorpo monoclonal usualmente utilizado no tratamento de câncer de mama e de ovário, pode aumentar a seletividade e direcionamento de nanopartículas lipídicas contendo paclitaxel de forma mais assertiva.

Tran e colaboradores (2017) avaliaram o uso de nanopartículas lipídicas conjugadas com ácido hialurônico para o carreamento de paclitaxel e ibuprofeno (NPL-IBU-PTX-AH) em ensaios *in vitro* de citotoxicidade, captação celular e indução de

apoptose celular em linhagens BT-474 (CD44-) e MDA-MB-231 (CD44+). Os resultados demonstraram que as duas linhagens testadas apresentaram grandes efeitos citotóxicos quando tratadas com NPL-IBU-PTX-HA dependente de dose e tempo. De forma semelhante, observou-se maior captação celular e atividade apoptótica nas células tratadas com a formulação NPL-IBU-PTX-AH em comparação ao grupo controle, revelando uma sinergia entre paclitaxel e ibuprofeno quando conjugados com ácido hialurônico no tratamento de células de câncer de mama, principalmente na linhagem MDA-MB-231 em comparação a linhagem BT-474, que poder estar associado a uma interação importante entre a presença do ácido hialurônico e com células com fenótipo CD44+.

Miao e colaboradores (2013) avaliaram o uso de nanopartículas contendo paclitaxel e doxorrubicina em experimentos *in vitro* de citotoxicidade e captação celular em linhagens MCF7, MCF7/ADR, SKOV3 e SKOV3-TR30. Os experimentos utilizaram formulações de PTX, NPL-DOX, NPL-PTX e NPL e demonstraram maior citotoxicidade em todas as linhagens tratadas com NPL-PTX de forma dose dependente quando comparado com as demais formulações, especialmente nas linhagens MCF7/ADR e SKOV3-TR30, indicando que o uso de nanopartículas lipídicas pode reverter efetivamente os fenômenos resistência em células cancerígenas de mama e ovário. Em relação ao potencial de captação celular, as formulações de NPL-PTX e NPL-DOX apresentaram melhora na taxa de captação celular em comparação as formas livres de acordo com tempo de exposição, indicando que além de um aperfeiçoamento com o uso de nanopartículas lipídicas na captação celular, o tempo de exposição com as células tende a ser proporcional ao aumento de internalização das nanopartículas.

Baek e colaboradores (2015) estudaram o uso de nanopartículas contendo paclitaxel e verapamil (NPL-PTX-VER) em experimentos *in vitro* de citotoxicidade e captação celular em linhagens MCF7 e MCF7/ADR utilizando formulações contendo NPL, PTX e NPL-PTX-VEP. Os ensaios apontaram que o uso de NPL-PTX-VP foi mais efetivo em aumentar a citotoxicidade e captação celular em comparação ao grupo controle e PTX, principalmente na linhagem MCF7/ADR, possivelmente pelo efeito inibitório do verapamil sobre ação da glicoproteína-P, colaborando para a diminuição dos efeitos de multirresistência aos quimioterápicos.

Liu e colaboradores (2016) avaliaram o uso de nanopartículas lipídicas contendo paclitaxel e MicroRNA-200c (miR-200c) em esferas tumorais da linhagem MCF7 para análise de citotoxicidade e captação de nanopartículas. Primeiramente as células receberam tratamento com NPL-miR-200 seguido do tratamento com NPL-PTX. Os resultados apresentados demonstraram que as células com tratamento de NPL-miR-200 seguido de NPL-PTX apresentaram maiores efeitos citotóxicos e de captação celular em comparação ao grupo PTX e grupo controle. Além disso, a combinação de paclitaxel e MicroRNA-200c levou a um acúmulo citoplasmático de PTX, o que pode explicar os aumentos de citotoxicidade no grupo NPL-miR-200 e NPL-PTX, uma vez que o mecanismo de ação do paclitaxel é direcionado à interrupção do fuso mitótico ao se complexar com os microtúbulos encontrados no citoplasma das células.

Finalmente, Baek e colaboradores (2017) testaram nanopartículas lipídicas modificadas com 2-hidroxipropil- β -cicloexidrina e conjugadas com ácido fólico como carreadores de PTX e curcumina (CUM) em experimentos *in vitro* de citotoxicidade e captação celular na linhagem MCF7/ADR. O estudo demonstrou que o grupo tratado com NPL-PTX-CUM-AF apresentou maior taxa de citotoxicidade e captação celular em comparação as demais formulações estudadas (PTX, CUM, NPL), além de demonstrar maior atividade citotóxica (dose-resposta) após 48 horas de tratamento.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O câncer de mama é um desafio mundial de saúde pública, de acordo com diversos órgãos globais de saúde (ACS, 2021; OMS, 2021; OPAS, 2020) e muitos pesquisadores ao redor do mundo têm explorado o desenvolvimento de novas tecnologias para o seu tratamento, tendo em vista as dificuldades associadas a quimioterapia e os efeitos adversos de quimioterápicos que já são bem conhecidos na prática clínica, como no caso do paclitaxel e etoposide (MCDONALD; CLARK; TCHOU; ZHANG; FREEDMAN, 2016). A partir disso, novas iniciativas surgiram com o objetivo de elucidar os benefícios e vantagens que o uso de nanocarreadores lipídicos poderiam contribuir ao serem utilizados como veículos de transporte mais assertivos, seletivos e seguros.

Neste contexto, o presente estudo teve como objetivo revisar trabalhos que utilizaram nanocarreadores lipídicos para o transporte de paclitaxel e etoposide no tratamento do câncer de mama publicados na última década, com o propósito de evidenciar os principais modelos de estudos pré-clínicos utilizados nas avaliações, assim como os principais sistemas utilizados no transporte de paclitaxel e etoposide, e os principais resultados obtidos. Assim, constatou-se neste trabalho que com relação aos quimioterápicos avaliados, o paclitaxel foi o quimioterápico mais estudado, resultado de certa forma esperado, visto que o paclitaxel é fármaco de primeira escolha no tratamento do câncer de mama (SAMAAN; SAMEC; LSKOVA; KUBATKA; BÜSSELBERG, 2019), enquanto que o etoposide é utilizado naqueles pacientes de estágio avançado do câncer de mama e não responsivos a tratamentos anteriores (VOUTSADAKIS, 2018).

Demonstrou-se a partir do presente trabalho que em todos os estudos foram executados testes de citotoxicidade em células de câncer de mama, sendo as linhagens celulares de origem humana MCF7, MCF7/ADR e MDA-MB-231 as mais utilizadas, sinalizando que ensaios de citotoxicidade se apresentaram como análises indispensáveis para avaliação de eficácia e efetividade das propriedades citotóxica dos fármacos. Constatou-se também que em menos da metade dos estudos foi realizado testes de atividades *in vivo* e nesse caso, os modelos de implante xenográfico de células tumorais em camundongos imunodeprimidos da linhagem Balb/c Nude foram os mais utilizados.

Na maioria dos estudos analisados observou-se que o uso de nanocarreadores lipídicos demonstraram-se com destaque como plataformas tecnológicas no tratamento do câncer de mama ao carregarem os quimioterápicos paclitaxel e etoposide. Tais abordagens conseguiram de forma efetiva aumentar a captação celular pelas células de câncer de mama, de forma em que se favorecesse o acúmulo dos fármacos no citoplasma destas células e aumentasse assim as propriedades farmacológicas dos fármacos nas células alvo, efeito esse observado ao se comparar o uso de nanocarreadores contendo os quimioterápicos em relação a utilização dos quimioterápicos em sua forma livre, apresentando menor captação celular e ação citotóxica. Complementarmente, o acúmulo citoplasmático do paclitaxel por exemplo favorece a ação farmacológica do fármaco por conta de seu mecanismo ser voltado na estabilização dos microtúbulos encontrados no citoplasma (BARKAT; BEG; POTTOO; AHMAD, 2019), justificando o aumento da atividade citotóxica observada nos estudos. Complementarmente, pode-se constatar um aumento das propriedades farmacológicas de ambos os quimioterápicos em linhagens de células resistentes, como as linhagens MCF7/ADR e MDA-MB-231, sendo esta última conhecida pelo seu fenótipo triplo negativo (HERO; BÜHLER; KOUAM; PRIESCH-GRZESZOWIAK; LATEIT; ADAMIETZ, 2019), demonstrando que além das vantagens em termos de eficácia e segurança, o uso de nanocarreadores lipídicos se apresenta como uma possível ferramenta promissora no combate aos fenômenos de resistência, sendo essa atualmente uma das principais dificuldades associadas ao tratamento do câncer de mama visto a heterogeneidade da doença (JI; LU; TIAN; MENG; WEI; CHO, 2019). Adicionalmente, alguns estudos abordaram modificações estruturais nos nanocarreadores lipídicos e a combinações entre outros agentes (podendo estes serem ou não quimioterápicos e conterem alguma propriedade farmacológica) como uso de quimioterápicos de diferentes classes farmacológicas e inibidores da atividade de bomba de efluxo presente nas linhagens resistentes, indicando que não apenas o uso de sistema de entrega seletiva de quimioterápicos pode contribuir para uma abordagem terapêutica mais efetiva, mas também o sinergismo entre outros fármacos e adjuvantes ao serem utilizados em combinações que podem somar ainda mais no tratamento terapêutico.

Neste sentido, a conjugação com alguns elementos tais como ácido fólico, albumina bovina, colesterol e ácido hialurônico, demonstraram aperfeiçoar ainda mais a

atividade citotóxica e de captação celular das formulações de nanocarreadores lipídicos quando comparados com as formulações sem modificações, principalmente nas formulações contendo colesterol em sua composição, estando possivelmente relacionada a biocompatibilidade que o colesterol possui em relação aos outros adjuvantes e agentes emulsificantes. Além disso, esse achado pode estar associado também com o fato de alguns cânceres super expressarem alguns receptores em sua superfície celular, como é o caso dos receptores de folato e de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) (CONTENTE; KRETZER; FILIPPIN-MONTEIRO; MARIA; MARANHÃO, 2014; KRETZER; MARIA; MARANHÃO, 2012; O'SHANNESY; SOMERS; MALTZMAN; SMALE; FU, 2012), aumentando assim a demanda e captação de nanopartículas que contenham em sua estrutura tais elementos. Ainda neste campo, outro curioso efeito que poderia estar por trás dos mecanismos que favorecem o uso de alguns tipos de nanocarreadores lipídicos no câncer de mama, é o mimetismo molecular que alguns desses sistemas apresentam com receptores celulares de LDL, favorecendo a interação celular e os processos de internalização destas nanopartículas, e colaborando para um melhor direcionamento e seletividade dos quimioterápicos (PIRES; HEGG; FREITAS; TAVARES; ALMEIDA; BARACAT; MARANHÃO, 2012).

Os resultados positivos encontrados nos estudos *in vitro* relatados neste trabalho, por vezes se reproduziram nos estudos realizados em modelos animais, nos quais o uso de nanocarreadores lipídicos de paclitaxel e etoposide se demonstraram eficazes não só na inibição do crescimento dos tumores, mas também em reduzir efeitos de toxicidade, perda de peso e aumentarem a sobrevivência dos animais, fortalecendo as evidências benéficas do uso dos nanocarreadores lipídicos no tratamento do câncer de mama.

Assim, acredita-se que os resultados demonstrados corroboram a necessidade de fomento de iniciativas que explorem os benefícios e vantagens que o uso de nanocarreadores lipídicos podem agregar no tratamento do câncer de mama. Isso porque, para se transformem efetivamente em aplicações clínicas, os sistemas de nanocarreamento de fármacos devem, além de demonstrar custo-benefício na produção, ter segurança, eficácia e vantagem terapêutica exaustivamente demonstradas em relação aos tratamentos convencionais (RATEMI, 2017). Ressalta-se dessa forma, a importância na condução de estudos pré-clínicos de alto rigor metodológico que envolvam triagens *in*

vitro de atividade antitumoral e potencial de toxicidade, seguidos de estudos completos de segurança e eficácia antitumoral em modelos *in vivo*, e também a importância da realização de revisões da literatura sobre tecnologias no tratamento de condições de relevância mundial em termos de saúde pública, como o caso do câncer de mama, com o propósito de estabelecer um cenário dos resultados obtidos com o uso de tais tecnologias, de forma que se possa sintetizar as vantagens e desvantagens dessas abordagens como ferramentas terapêuticas e servir como instrumento para tomada de decisões clínicas e econômicas em termos de direcionamento de recursos, tanto nos setores públicos como nos setores privados, auxiliando assim nas avaliações dos benefícios dessas plataformas terapêuticas.

REFERÊNCIAS

ACS, American Cancer Society. **What is Breast Cancer**: current year estimates for breast cancer. Current year estimates for breast cancer. 2021. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/about/how-common-is-breast-cancer.html>. Acesso em: 19 ago. 2021.

ALPSOY, Aktan; YASA, Seda; GÜNDÜZ, Ufuk. Etoposide resistance in MCF-7 breast cancer cell line is marked by multiple mechanisms. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, Túrquia. p. 1-5, ago. 2013.

ARRANJA, Alexandra; GOUVEIA, Luís F.; GENER, Petra; RAFAEL, Diana F.; PEREIRA, Carolina; SCHWARTZ, Simó; VIDEIRA, Mafalda A.. Self-assembly PEGylation assists SLN-paclitaxel delivery inducing cancer cell apoptosis upon internalization. **International Journal Of Pharmaceutics**, [S.L.], v. 501, n. 1-2, p. 180-189, mar. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.01.075>.

BAEK, Jong-Suep; CHO, Cheong-Weon. 2-Hydroxypropyl- β -cyclodextrin-modified SLN of paclitaxel for overcoming p-glycoprotein function in multidrug-resistant breast cancer cells. **Journal Of Pharmacy And Pharmacology**, [S.L.], v. 65, n. 1, p. 72-78, 13 ago. 2012. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1111/j.2042-7158.2012.01578.x>.

BAEK, Jong-Suep; CHO, Cheong-Weon. A multifunctional lipid nanoparticle for co-delivery of paclitaxel and curcumin for targeted delivery and enhanced cytotoxicity in multidrug resistant breast cancer cells. **Oncotarget**, [S.L.], v. 8, n. 18, p. 30369-30382, 13 mar. 2017. Impact Journals, LLC. <http://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.16153>.

BAEK, Jong-Suep; CHO, Cheong-Weon. Comparison of solid lipid nanoparticles for encapsulating paclitaxel or docetaxel. **Journal Of Pharmaceutical Investigation**, [S.L.], v. 45, n. 7, p. 625-631, 20 mar. 2015. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s40005-015-0182-3>.

BAEK, Jong-Suep; CHO, Cheong-Weon. Controlled release and reversal of multidrug resistance by co-encapsulation of paclitaxel and verapamil in solid lipid nanoparticles. **International Journal Of Pharmaceutics**, [S.L.], v. 478, n. 2, p. 617-624, jan. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.12.018>.

BARKAT, Md Abul; BEG, Sarwar; POTTOO, Faheem H; AHMAD, Farhan J. Nanopaclitaxel therapy: an evidence-based review on the battle for next-generation formulation challenges. *Nanomedicine, India*, v. 10, n. 14, p. 1-19, fev. 2019.

BASU, Suparna Mercy; YADAVA, Sunil Kumar; SINGH, Ruby; GIRI, Jyotsnendu. Lipid nanocapsules co-encapsulating paclitaxel and salinomycin for eradicating breast

cancer and cancer stem cells. **Colloids And Surfaces B: Biointerfaces**, [S.L.], v. 204, p. 111775, ago. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.colsurfb.2021.111775>.

BU, Huihui; HE, Xinyu; ZHANG, Zhiwen; YIN, Qi; YU, Haijun; LI, Yaping. A TPGS-incorporating nanoemulsion of paclitaxel circumvents drug resistance in breast cancer. **International Journal Of Pharmaceutics**, [S.L.], v. 471, n. 1-2, p. 206-213, ago. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.05.039>.

BÜYÜKKÖROĞLU, Gülay; ŞENEL, Behiye; GEZGIN, Seval; DINH, Tan. The simultaneous delivery of paclitaxel and Herceptin® using solid lipid nanoparticles: in vitro evaluation. **Journal Of Drug Delivery Science And Technology**, [S.L.], v. 35, p. 98-105, out. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jddst.2016.06.010>.

CAMPOS, Javier; VARAS-GODOY, Manuel; HAIDAR, Ziyad Samir. Physicochemical characterization of chitosan-hyaluronan-coated solid lipid nanoparticles for the targeted delivery of paclitaxel: a proof-of-concept study in breast cancer cells. **Nanomedicine**, [S.L.], v. 12, n. 5, p. 473-490, mar. 2017. Future Medicine Ltd. <http://dx.doi.org/10.2217/nnm-2016-0371>.

CHEN, Chuanrong; SHEN, Ming; LIAO, Hongze; GUO, Qianqian; FU, Hao; YU, Jian; DUAN, Yourong. A paclitaxel and microRNA-124 coloaded stepped cleavable nanosystem against triple negative breast cancer. **Journal Of Nanobiotechnology**, [S.L.], v. 19, n. 1, p. 1-17, 25 fev. 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12951-021-00800-z>.

CHEN, Conghui; HU, Haiyang; QIAO, Mingxi; ZHAO, Xiuli; WANG, Yinjie; CHEN, Kang; CHEN, Dawei. Anti-tumor activity of paclitaxel through dual-targeting lipoprotein-mimicking nanocarrier. **Journal Of Drug Targeting**, [S.L.], v. 23, n. 4, p. 311-322, 24 dez. 2014. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.3109/1061186x.2014.994182>.

CHO, Cheong-Weon; BAEK, Jong-Suep; KIM, Ju-Heon; PARK, Jeong-Sook. Modification of paclitaxel-loaded solid lipid nanoparticles with 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin enhances absorption and reduces nephrotoxicity associated with intravenous injection. **International Journal Of Nanomedicine**, [S.L.], n. 10, p. 5397-5405, ago. 2015. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.2147/ijn.s86474>.

CONKLIN, Kenneth A. Chemotherapy-Associated Oxidative Stress: impact on chemotherapeutic effectiveness. **Integrative Cancer Therapies**, [S.L.], v. 3, n. 4, p. 294-300, dez. 2004. SAGE Publications.

CONTENTE, Thaís C; KRETZER, Iara F; FILIPPIN-MONTEIRO, Fabiola B; A MARIA, Durvanei; MARANHÃO, Raul C. Association of daunorubicin to a lipid nanoemulsion that binds to low-density lipoprotein receptors enhances the antitumour action and decreases the toxicity of the drug in melanoma-bearing mice. **Journal Of**

Pharmacy And Pharmacology, [S.L.], v. 66, n. 12, p. 1698-1709, 17 ago. 2014. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1111/jphp.12296>.

DING, Shuang; ZHANG, Haijun. Improved antitumor efficacy of paclitaxel with nano-formulation in breast cancer. **Nanotechnology Reviews**, [S.L.], v. 6, n. 3, p. 291-299, 27 jun. 2017. Walter de Gruyter GmbH. <http://dx.doi.org/10.1515/ntrev-2016-0059>.

FISUSI, Funmilola A.; AKALA, Emmanuel O.. Drug Combinations in Breast Cancer Therapy. **Pharmaceutical Nanotechnology**, [S.L.], v. 7, n. 1, p. 3-23, 10 maio 2019. Bentham Science Publishers Ltd.

HERO, Thomas; BÜHLER, Helmut; KOUAM, Pascaline Nguemgo; PRIESCH-GRZESZOWIAK, Bettina; LATEIT, Tatiana; ADAMIETZ, Irenäus Anton. The Triple-negative Breast Cancer Cell Line MDA-MB 231 Is Specifically Inhibited by the Ionophore Salinomycin. **Anticancer Research**, [S.L.], v. 39, n. 6, p. 2821-2827, jun. 2019. Anticancer Research USA Inc. <http://dx.doi.org/10.21873/anticanres.13410>.

INCA, Instituto Nacional de Câncer. **Câncer: O que é câncer?** 2021. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/o-que-e-cancer>. Acesso em: 17 ago. 2021. (2021).

INUMARU, Livia Emi; SILVEIRA, Érika Aparecida da; NAVES, Maria Margareth Veloso. Fatores de risco e de proteção para câncer de mama: uma revisão sistemática. **Cadernos de Saúde Pública**, [S.L.], v. 27, n. 7, p. 1259-1270, jul. 2011. FapUNIFESP (SciELO).

JAIN, Vikas; KUMAR, Hitesh; ANOD, Haritha V.; CHAND, Pallavi; GUPTA, N. Vishal; DEY, Surajit; KESHARWANI, Siddharth S. A review of nanotechnology-based approaches for breast cancer and triple-negative breast cancer. **Journal Of Controlled Release**, [S.L.], v. 326, p. 628-647, out. 2020. Elsevier BV.

Ji, Xiwei; LU, Yuan; TIAN, Huifang; MENG, Xiangrui; WEI, Minji; CHO, William C.. Chemoresistance mechanisms of breast cancer and their countermeasures. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, [S.L.], v. 114, p. 108800, jun. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2019.108800>.

KRETZER, Iara F.; MARIA, Durvanei A.; MARANHÃO, Raul C.. Drug-targeting in combined cancer chemotherapy: tumor growth inhibition in mice by association of paclitaxel and etoposide with a cholesterol-rich nanoemulsion. **Cellular Oncology**, [S.L.], v. 35, n. 6, p. 451-460, 3 out. 2012. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s13402-012-0104-6>.

KRUSE, Megan; ABRAHAM, Jame. Management of Chemotherapy-Induced Alopecia With Scalp Cooling. **Journal Of Oncology Practice**, [S.L.], v. 14, n. 3, p. 149-154, mar. 2018. American Society of Clinical Oncology (ASCO).

LEIVA, María Carmen; ORTIZ, Raúl; CONTRERAS-CÁCERES, Rafael; PERAZZOLI, Gloria; MAYEVYCH, Iryna; LÓPEZ-ROMERO, Juan Manuel; SARABIA, Francisco;

BAEYENS, Jose Manuel; MELGUIZO, Consolación; PRADOS, Jose. Tripalmitin nanoparticle formulations significantly enhance paclitaxel antitumor activity against breast and lung cancer cells in vitro. **Scientific Reports**, [S.L.], v. 7, n. 1, p. 1-15, 18 out. 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-13816-z>.

LIU, Jingwen; MENG, Tingting; MING, Yuan; WEN, Lijuan; CHENG, Bolin; LIU, Na; HUANG, Xuan; HONG, Yun; YUAN, Hong; HU, Fuqiang. MicroRNA-200c delivered by solid lipid nanoparticles enhances the effect of paclitaxel on breast cancer stem cell. **International Journal Of Nanomedicine**, [S.L.], v. 11, p. 6713-6725, dez. 2016. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.2147/ijn.s111647>.

MARCIAL, Sara Pacelli de Sousa; CARNEIRO, Guilherme; LEITE, Elaine A.. Lipid-based nanoparticles as drug delivery system for paclitaxel in breast cancer treatment. **Journal Of Nanoparticle Research**, [S.L.], v. 19, n. 10, p. 1-11, out. 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11051-017-4042-0>.

MCDONALD, Elizabeth S.; CLARK, Amy S.; TCHOU, Julia; ZHANG, Paul; FREEDMAN, Gary M.. Clinical Diagnosis and Management of Breast Cancer. **Journal Of Nuclear Medicine**, [S.L.], v. 57, n. 1, p. 9-16, fev. 2016. Society of Nuclear Medicine.

MENG, Luhua; XIA, Xuejun; YANG, Yanfang; YE, Jun; DONG, Wujun; MA, Panpan; JIN, Yiqun; LIU, Yuling. Co-encapsulation of paclitaxel and baicalein in nanoemulsions to overcome multidrug resistance via oxidative stress augmentation and P-glycoprotein inhibition. **International Journal Of Pharmaceutics**, [S.L.], v. 513, n. 1-2, p. 8-16, nov. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.09.001>.

MIAO, Jing; DU, Yong-Zhong; YUAN, Hong; ZHANG, Xing-Guo; HU, Fu-Qiang. Drug resistance reversal activity of anticancer drug loaded solid lipid nanoparticles in multi-drug resistant cancer cells. **Colloids And Surfaces B: Biointerfaces**, [S.L.], v. 110, p. 74-80, out. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.colsurfb.2013.03.037>.

MOO, Tracy-Ann; SANFORD, Rachel; DANG, Chau; MORROW, Monica. Overview of Breast Cancer Therapy. **Pet Clinics**, [S.L.], v. 13, n. 3, p. 339-354, jul. 2018. Elsevier BV.

NCI, Nacional Cancer Institute. **Breast Cancer**: the following are risk factors for breast cancer. The following are risk factors for breast cancer. 2021. Disponível em: <https://www.cancer.gov/types/breast/patient/breast-prevention-pdq>. Acesso em: 09 set. 2021.

O'SHANNESY, Daniel J; SOMERS, Elizabeth B; MALTZMAN, Julia; SMALE, Robert; FU, Yao-Shi. Folate receptor alpha (FRA) expression in breast cancer: identification of a new molecular subtype and association with triple negative disease. **Springerplus**, [S.L.], v. 1, n. 1, 28 set. 2012. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/2193-1801-1-22>.

OMS, Organização Mundial da Saúde. **Breast Cancer**. 2021. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>. Acesso em: 27 ago. 2021.

OPAS. Organização Pan-Americana da Saúde. **Câncer**. 2020. Elaborado pela Organização Pan-Americana da Saúde e Organização Mundial da Saúde. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/cancer>. Acesso em: 17 ago. 2021

PIRES, L.A.; HEGG, R.; FREITAS, F.R.; TAVARES, E.R.; ALMEIDA, C.P.; BARACAT, E.C.; MARANHÃO, R.C. Effect of neoadjuvant chemotherapy on low-density lipoprotein (LDL) receptor and LDL receptor-related protein 1 (LRP-1) receptor in locally advanced breast cancer. **Brazilian Journal Of Medical And Biological Research**, [S.L.], v. 45, n. 6, p. 557-564, jun. 2012. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0100-879x2012007500068>.

QU, Ding; WANG, Lixiang; LIU, Meng; SHEN, Shiyang; LI, Teng; LIU, Yuping; HUANG, Mengmeng; LIU, Congyan; CHEN, Yan; MO, Ran. Oral Nanomedicine Based on Multicomponent Microemulsions for Drug-Resistant Breast Cancer Treatment. **Biomacromolecules**, [S.L.], v. 18, n. 4, p. 1268-1280, 28 mar. 2017. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/acs.biomac.7b00011>.

RAIKWAR, Sarjana; VYAS, Sonal; SHARMA, Rajeev; MODY, Nishi; DUBEY, Surbhi; VYAS, Suresh P.. Nanocarrier-Based Combination Chemotherapy for Resistant Tumor: development, characterization, and ex vivo cytotoxicity assessment. **Aaps Pharmscitech**, [S.L.], v. 19, n. 8, p. 3839-3849, 2 out. 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1208/s12249-018-1185-y>.

RATEMI, Elaref. Fighting Breast Cancer: The Nanomedicine Approach. **Prime Research In Oncology**, Saudi Arabia, n. 1, p. 1-8, maio 2017.

SAMAAN, Tala M. Abu; SAMEC, Marek; LISKOVA, Alena; KUBATKA, Peter; BÜSSELBERG, Dietrich. Paclitaxel's Mechanistic and Clinical Effects on Breast Cancer. **Biomolecules**, [S.L.], v. 9, n. 12, p. 789, 27 nov. 2019. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/biom9120789>.

SARTAJ, Ali; BABOOTA, Sanjula; ALI, Javed. Nanomedicine: a promising avenue for the development of effective therapy for breast cancer. **Current Cancer Drug Targets**, [S.L.], v. 20, n. 8, p. 603-615, 4 set. 2020. Bentham Science Publishers Ltd.

SONG, Baohui; WU, Shiyang; LI, Wenpan; CHEN, Dawei; HU, Haiyang. Folate Modified Long Circulating Nano-Emulsion as a Promising Approach for Improving the Efficiency of Chemotherapy Drugs in Cancer Treatment. **Pharmaceutical Research**, [S.L.], v. 37, n. 12, p. 1-12, 13 nov. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11095-020-02811-1>.

SWIDAN, Shady; GHONAIM, Hassan; SAMY, Ahmed; GHORAB, Mamdouh. Efficacy and In Vitro Cytotoxicity of Nanostructured Lipid Carriers for Paclitaxel Delivery. **Journal Of Applied Pharmaceutical Science**, [S.L.], p. 018-026, 2016. Journal of Applied Pharmaceutical Science. <http://dx.doi.org/10.7324/japs.2016.60903>.

TALLURI, Siddartha Venkata; KUPPUSAMY, Gowthamarajan; KARRI, Veera Venkata Satyanarayana Reddy; TUMMALA, Shashank; MADHUNAPANTULA, SubbaraoV..Lipid-based nanocarriers for breast câncer treatment – comprehensive review. **Drug Delivery**, [S.L.], v. 23, n. 4, p. 1291-1305, 2 out. 2015. Informa UK Limited.

TRAN, Bao Ngoc; NGUYEN, Hanh Thuy; KIM, Jong Oh; YONG, Chul Soon; NGUYEN, Chien Ngoc. Combination of a chemopreventive agent and paclitaxel in CD44-targeted hybrid nanoparticles for breast cancer treatment. **Archives Of Pharmacal Research**, [S.L.], v. 40, n. 12, p. 1420-1432, 12 out. 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s12272-017-0968-0>.

VALSALAKUMARI, Remya; YADAVA, Sunil Kumar; SZWED, Marzena; PANDYA, Abhilash D.; MÆLANDSMO, Gunhild Mari; TORGERSEN, Maria Lyngaas; IVERSEN, Tore-Geir; SKOTLAND, Tore; SANDVIG, Kirsten; GIRI, Jyotsnendu. Mechanism of cellular uptake and cytotoxicity of paclitaxel loaded lipid nanocapsules in breast cancer cells. **International Journal Of Pharmaceutics**, [S.L.], v. 597, p. 120217, mar. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120217>.

VOUTSADAKIS, Ioannis A.. A Systematic Review and Pooled Analysis of Studies of Oral Etoposide in Metastatic Breast Cancer. **European Journal Of Breast Health**, [S.L.], v. 14, n. 1, p. 10-16, 2 jan. 2018. Galenos Yayinevi. <http://dx.doi.org/10.5152/ejbh.2017.3563>.

WANG, Fang; LI, Li; LIU, Bo; CHEN, Zhen; LI, Changzhong. Hyaluronic acid decorated pluronic P85 solid lipid nanoparticles as a potential carrier to overcome multidrug resistance in cervical and breast cancer. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, [S.L.], v. 86, p. 595-604, fev. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2016.12.041>.

XU, Wenting; BAE, Eun Ju; LEE, Mi-Kyung. Enhanced anticancer activity and intracellular uptake of paclitaxel-containing solid lipid nanoparticles in multidrug-resistant breast cancer cells. **International Journal Of Nanomedicine**, [S.L.], v. 13, p. 7549-7563, nov. 2018. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.2147/ijn.s182621>.

XU, Wenting; LEE, Mi-Kyung. Development and evaluation of lipid nanoparticles for paclitaxel delivery: a comparison between solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers. **Journal Of Pharmaceutical Investigation**, [S.L.], v. 45, n. 7, p. 675-680, 17 nov. 2015. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s40005-015-0224-x>.

YE, Jun; LI, Renjie; YANG, Yanfang; DONG, Wujun; WANG, Yujie; WANG, Hongliang; SUN, Tong; LI, Lin; SHEN, Qiqi; QIN, Caiyun. Comparative colloidal stability, antitumor efficacy, and immunosuppressive effect of commercial paclitaxel nanoformulations. **Journal Of Nanobiotechnology**, [S.L.], v. 19, n. 1, p. 1-18, 5 jul. 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12951-021-00946-w>.

XIA, Xuejun YE, Jun; LIU, Yuling; MENG, Luhua; DONG, Wujun; WANG, Renyun; FU, Zhaodi; LIU, Hongyan; HAN, Rui. Improved safety and efficacy of a lipid emulsion loaded with a paclitaxel-cholesterol complex for the treatment of breast tumors. **Oncology Reports**, [S.L.], v. 36, n. 1, p. 399-409, 6 maio 2016. Spandidos Publications. <http://dx.doi.org/10.3892/or.2016.4787>.

YE, Jun; XIA, Xuejun; DONG, Wujun; HAO, Huazhen; MENG, Luhua; YANG, Yanfang; WANG, Renyun; LYU, Yuanfeng; LIU, Yuling. Cellular uptake mechanism and comparative evaluation of antineoplastic effects of paclitaxel-cholesterol lipid emulsion on triple-negative and non-triple-negative breast cancer cell lines. **International Journal Of Nanomedicine**, [S.L.], v. 11, p. 4125-4140, ago. 2016. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.2147/ijn.s113638>.

YUAN, Peng; DI, Lijun; ZHANG, Xiaohui; YAN, Min. Efficacy of Oral Etoposide in Pretreated Metastatic Breast Cancer: a multicenter phase 2 study. **Medicine**, China, v. 17, n. 94, p. 1-5, mar. 2015.

ZHUANG, Yu Gang; XU, Bing; HUANG, Fang; HUN, Jia Jun; CHEN, Sheng. Solid lipid nanoparticles of anticancer drugs against MCF-7 cell line and a murine breast cancer model. **Pharmazie**, China, n. 67, p. 925-929, mar. 2012. Govi-Verlag Pharmazeutischer Verlag GmbH. <http://dx.doi.org/10.1691/ph.2012.2033>