

# NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS COMO CARREGADOR DE FÁRMACO NO TRATAMENTO DE CÂNCER

## AUTORES

**Jucilete Mota Paiva da Silva**

Discente da União das Faculdades dos Grandes Lagos - UNILAGO

**Amanda Manchini Dias**

Docente UNILAGO

## RESUMO

O câncer é um crescimento desordenado das células, sendo que o de mama é a terceira neoplasia que mais mata no mundo. Um dos tratamentos utilizados é a quimioterapia, porém devido à quantidade de medicações que deve ser administrada e as dosagens, ocorre muitas reações adversas e efeitos colaterais. Para a diminuição dos efeitos indesejáveis que a quimioterapia provoca, a nanotecnologia promove o desenvolvimento de sistemas de liberação controlada com o objetivo de modificar a liberação do fármaco na faixa terapêutica por um tempo prolongado, assim utilizado apenas uma dose. Atualmente tem sido muito utilizado a nanotecnologia no tratamento de alguns tipos de câncer, e tem apresentado melhoras significativas.

## PALAVRAS-CHAVE

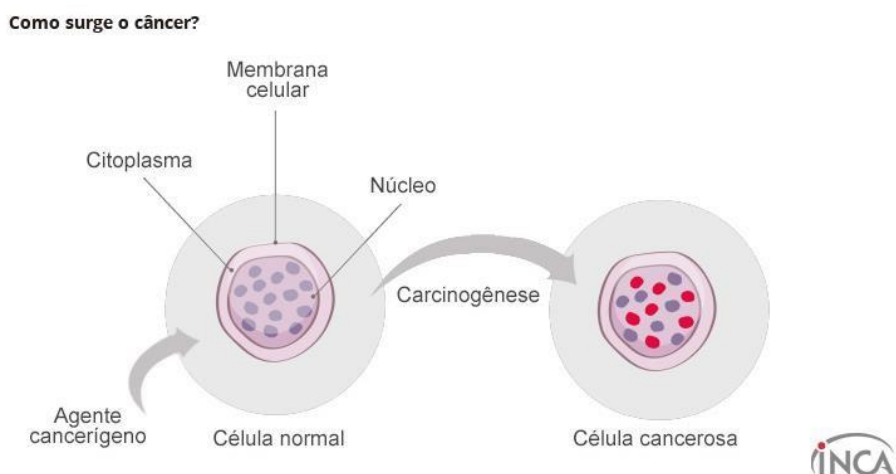
Nanopartículas, Fármacos, câncer, mama.

## 1.INTRODUÇÃO

O câncer é um conjunto de patologia caracterizado pela proliferação desordenada de células ocasionada por modificações genéticas induzidas por agentes de natureza química, física e/ou biológica, que é capaz de se espalhar para outras regiões do corpo. O câncer de mama ocupa a terceira posição entre as neoplasias que mais matam no mundo. ( Lima, 2019)

O surgimento do câncer ocorre a partir de uma mutação genética, ou melhor, uma alteração no DNA da célula, que passa a receber instruções erradas para suas atividades conforme ilustrado na figura 1. (INCA, 2019).

**Figura 1:** Mutação genética que causa a alteração do DNA da célula



O Câncer de mama, por exemplo, é muito temido pelas mulheres pelo fato de apresentar consequências no tratamento e também no psicobiológico. (CUPERTINO, MARCONDES, GATTI, 2008). Essa patologia é uma preocupação mundial, apenas no Brasil em 2020 se estima 66.280 novos casos da doença, o que caracteriza 29,7% canceres em mulheres (INCA, 2021). A dificuldade de acesso das mulheres ao diagnóstico preciso e alguns fatores relacionados ao conhecimento da doença resultam na chegada dos pacientes em estágios mais avançados, piorando assim o prognóstico. Quanto antes a detecção dessa patologia maior a probabilidade de cura. (DIEGUEZ,2019). Essa neoplasia acontece em uma única célula que se desenvolve uma grande expansão clonal. Ao decorrer do seu crescimento, desenvolve um descontrole genético. Os tratamentos utilizados para o câncer são: cirurgia e radioterapia ( tratamentos locais), quimioterapia e a terapia com agentes biológicos (tratamentos sistêmicos). A quimioterapia tem como objetivo tratar tumores malignos (as células se multiplicam rapidamente e tem a capacidade de invadir estruturas próximas). (CUPERTINO, MARCONDES, GATTI, 2008).

A atuação dos fármacos em células interfere no processo de crescimento e divisão celular, como não tem especificidade esses fármacos também atingem células normais, como células do sistema imune, o epitélio intestinal, entre outras. Com o aumento do número de fármacos prescrito ocorre muitas reações adversas (qualquer resposta prejudicial ou indesejável do medicamento) e interações medicamentosas (ocorre quando os efeitos e/ou a toxicidade de um fármaco são alterados pela presença de outro). A maioria das interações medicamentosas não tem importância clínica relevante na clínica hospitalar. Entretanto, algumas apresentam reações adversas graves, podendo levar a óbito. (CARRERA, NASCIMENTO, MAIA, 2011). Dentre os medicamentos mais utilizados no tratamento do câncer de mama destaca-se: Taxol, Ciclofosfamida, Carboplatina.

### **1.1.Taxol – Principio ativo Paclitaxel ( Fórmula $C_{47}H_{51}NO_{14}$ )**

O mecanismo de ação do Taxol é a estabilização dos microtúbulos de actina, estruturas relevantes para a movimentação dos cromossomos e das organelas celulares na divisão celular. As células tumorais perdem sua capacidade de se dividir de maneira ordenada e morrem ao serem expostas ao paclitaxel.(BRISTON, 2021). No tratamento com Taxol os pacientes podem apresentar reações de hipersensibilidade, sintomas gastrointestinais, dores musculares e nas articulações, queda de cabelo, alterações no fígado, alterações cardiovasculares. Ocorre também reações no local da injeção e reações adversas relacionadas a medula óssea (células brancas do sangue). (BRISTON, 2021)

### **1.2.Ciclofosfamida ( $C_7H_{15}C_{12}N_2O_2P$ )**

A atuação da Ciclofosfamida é de impedir a multiplicação e ação das células malignas no organismo. Em alguns casos é indicado o uso de outro agente antineoplásico. Durante o tratamento com a Ciclofosfamida é possível apresentar imunossupressão e infecções, toxicidade urinária e renal, doenças cardíacas, toxicidade pulmonar, malignidades secundárias, doenças hepática, efeitos na fertilidade, alopecia, náuseas, vômitos. ( BAXTER, 2015).

### **1.3 Carboplatina ( $C_6H_{12}N_2O_4Pt$ )**

A carboplatina pode ser usada como um agente único ou em combinações com outros antineoplásicos. Sua atuação é quando a carboplatina se liga ao DNA através de ligações cruzadas nas duas cadeias, alterando a configuração da hélice e inibindo sua síntese. Reações adversas ocorridas pelo uso do carboplatina: Distúrbios do sangue e sistema linfático, distúrbios de metabolismo e nutrição, distúrbios no sistema nervoso, distúrbios dos olhos e ouvidos, distúrbios cardíaco, vasculares, gastrointestinais, hepatobiliares, sistema imune, pele e tecido subcutâneo. ( TEVA FARMACÊUTICA, 2014).

### **1.3 Doxorrubicina ( $C_{27}H_{29}NO_{11}$ )**

O Cloridrato de doxorrubicina é de rápida dissolução, tem ação nas células tumorais, diminuindo sua multiplicação e interferindo nas suas funções. O Doxorrubicina é um antibiótico usado como quimioterápico. No tratamento com esse medicamento pode ocorrer infertilidade, distúrbios gastrointestinais e na função hepática. (EUROFARMA, 2018).

### **1.4 A Nanotecnologia**

Para a diminuição dos efeitos adversos dos quimioterápicos é possível a utilização dos sistemas coloidais nanoparticulados que são fármacos encapsulados dentro de nanopartículas de 50 a 800 nm. Essas partículas não conseguem atravessar a parede dos vasos de regiões sadias do organismo, além de que a superfície dessas nanopartículas pode ser facilmente modificada, encaminhando assim o nanocarregador especificadamente para células cancerosas, com mecanismo de ação baseado nas moléculas apresentadas na superfície da célula do tumor.(Gamarra, Vieira, 2015). As propriedades fármaco, tal como o polímero (perfil de biodegradação, distribuição da massa e hidrofobicidade) tem uma forte influência na liberação do princípio ativo, e consequentemente, uma alta importância na elaboração de sistemas nanoparticulados com fins de liberação controlado do fármaco. Os polímeros biodegradáveis podem ser naturais, tais como a albumina, celulose, alginatos, colagénio e quitosano, ou sintéticos, como são exemplos o ácido polilático. (DELGADO, 2013). Normalmente os métodos utilizados para administração dos medicamentos é de liberação rápida do agente ativo

ou terapêutico, a concentração da droga na corrente sanguínea cresce até atingir o nível máximo (pico) e então ele declina; para manter a concentração é necessária uma nova administração, podendo ocorrer a toxicidade. (VIEIRA, GAMARRA, 2015). A nanotecnologia torna possível o desenvolvimento de sistemas nanoestrutura de liberação controlada com o propósito de modificar a liberação do fármaco na faixa terapêutica por tempo prolongado utilizando uma única dose. (BIZERRA, SILVA, 2016). A aplicação dessas nanoestruturas tem inúmeras vantagens como, por exemplo, a proteção do fármaco contra a degradação no organismo; melhor absorção da droga no tecido tumoral; alteração da farmacocinética de drogas, entre outros. (Vieira, Gamarra, 2015).

### **1.5 Nanopartículas no tratamento de câncer**

A utilização de polímeros para o desenvolvimento dos sistemas farmacêuticos, que serão responsáveis pelo controle de liberação da droga in situ desejado tem despertado o interesse de muitos pesquisadores. Nesse encapsulamento promovido pelos polímeros, ocorre uma proteção do fármaco do meio e sua capacidade de liberação controlada. No tratamento de câncer de pele e melanoma, por exemplo, estudos mostram que a utilização de quitosana e curcumina tem se mostrado promissora. A curcumina tem propriedades antioxidante, anti-inflamatória, antimetastática, cicatrizante da pele, antiangiogênica, antiproliferativa e antitumoral. (FURTADO, 2014). A quitosana tem ação anti-ulcerosa, antimicrobiana, antitumoral, protetora renal. (TAVARES, 2011). A quitosana é um polímero não tóxico, biocompatível e biodegradável. É amplamente colocada na área farmacêutica, já que podem ser empregados na forma de implantes, esponjas, filmes, grânulos, xerogéis, micro e nanopartículas que surge um material único para design de sistemas de liberação de fármaco. (FURTADO, 2014).

As nanopartículas poliméricas têm sido empregado também no tratamento do câncer colorretal, pois apresentam a mucoadesão essa qualidade pode prolongar o tempo de permanência do sistema no local alvo, contribuindo com a interação com a membrana biológica e, por fim, proporcionando um aumento da concentração do fármaco no local de ação. (SANTOS, 2019) A encapsulação do fármaco nas esferas de polímeros tem fatores que interfere na eficácia, tais como: a natureza do fármaco, a concentração de polímeros, a relação de polímero/fármaco, a velocidade de mistura. (SILVA, 2015). Sua biodegradação ocorre de forma lenta, criando amino açúcares que naturalmente são removidos do organismo e não causa efeito colateral. (VIANA, 2013).

### **5.1. O Câncer e seu diagnóstico**

O câncer é um conjunto de doenças onde ocorre o crescimento desordenado de células que invadem os tecidos e órgãos, sendo capaz de se espalhar para outras partes do corpo. (GIGLIO, 2008). Qualquer célula do corpo pode se modificar e originar um tumor maligno, chamado de câncer, que se origina nos genes de única célula, tornando-se apto de se reproduzir formando uma massa tumoral no local. (SANTOS, 2008).

O ideal é o diagnóstico precoce da doença, iniciando assim o tratamento e aumento a possibilidade de cura. É necessária uma equipe multidisciplinar com especialidades clínica, cirúrgicas, laboratoriais e atenção psicológica. (SILVA, 2015).

O diagnóstico dessa patologia ainda é encarado de forma negativa pelos pacientes. Depois do choque inicial do diagnóstico, os pacientes costumam mostrar respostas emocionais como ansiedade, depressão e raiva. (SANTOS, 2008).

## 5.2. As nanopartículas no tratamento do câncer

As propriedades fármaco, tal como o polímero (perfil de biodegradação, distribuição da massa e hidrofobicidade) tem uma forte influência na libertação do princípio ativo, e consequentemente, uma alta importância na elaboração de sistemas nanoparticulados com fins de libertação controlado do fármaco. Os polímeros biodegradáveis podem ser naturais, tais como a albumina, celulose, alginatos, colagénio e quitosano, ou sintéticos, como são exemplos o ácido polilático. (DELGADO, 2013). Os principais nanossistemas usado para carregamento de fármacos são nanopartículas polimérica, ciclodextrinas, lipossomas e dendrímeros. As nanopartículas são classificadas em dois modelos de estruturas diferentes a nanocápsulas e nanoesferas. (BIZERRA, SILVA, 2016). Essa nanopartículas poliméricas são sistemas colidais constituído por polímeros naturais, sintéticos ou semissintético. São bastante aplicados para a libertação de fármacos de forma controlada e além disso os podem direcionar para sítios específicos. Já a nanoesferas é um sistema onde o fármaco encontra-se homogeneamente disperso ou solubilizado no interior da matriz polimérica. Assim obtém-se um sistema monolítico, onde não é possível identificar um núcleo diferenciado. (AZEVEDO, 2002)

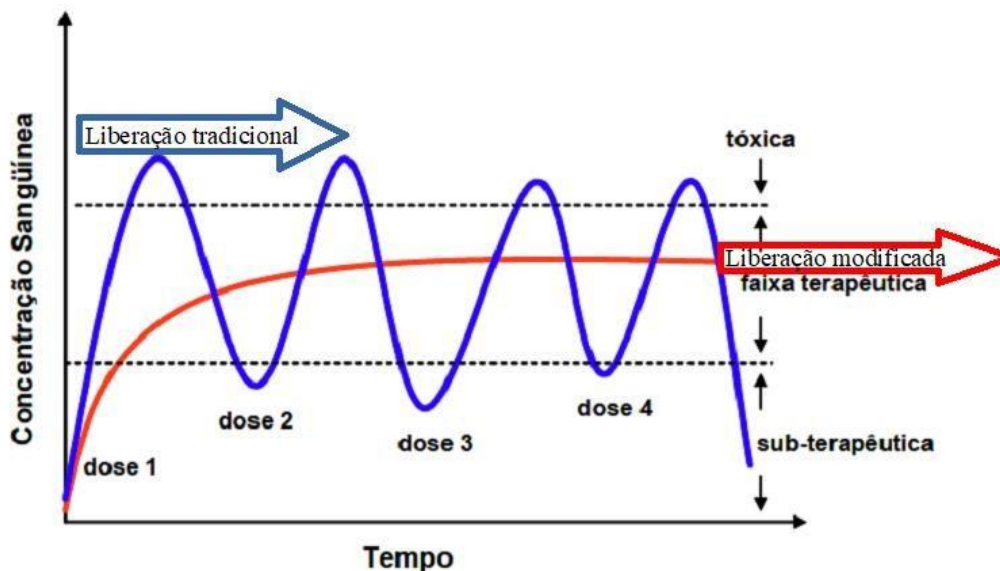
A quitosana tem sido muito utilizada na nanotecnologia de libertação controlada, sua capacidade de permanecer carregada positivamente ocorrendo assim uma característica mucoadesiva, deixando um aumento no período residual do fármaco no local de absorção. A quitosana não causa reações alérgicas e nem rejeição. (TAVARES, 2011)

### 5.2 Mecanismos de libertação dos fármacos pelas nanopartículas

A libertação é um processo que um princípio ativo existente em uma forma farmacêutica se torna disponível para absorção do organismo. Existe dois tipos de sistemas de libertação de fármacos: o tradicional (a concentração do fármaco atinge um pico logo após a administração, declinando em seguida) e o modificado (este sistema está em desenvolvimento, mas visa manter a concentração do medicamento na corrente sanguínea dentro da faixa terapêutica desejada). (RAMOS, 2018).

**Figura 2:** Comparativo entre as duas formas de libertação de drogas no organismo.

Fonte: RAMOS, 2018

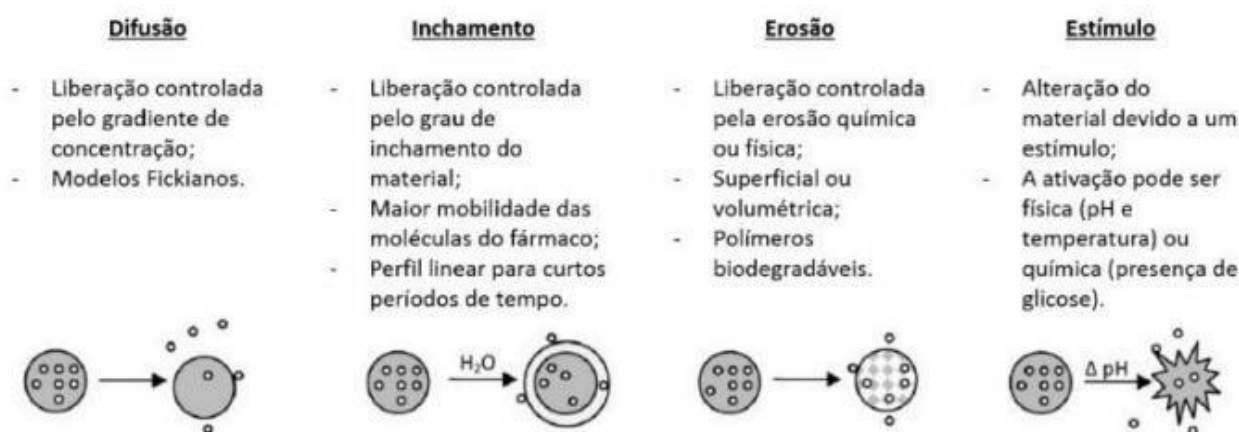


O objetivo da liberação controlada é de prolongar o tempo de liberação do fármaco no organismo, conservando as quantidades terapêuticas mínimas requeridas. Assim, com a intenção de estender o tempo de circulação do fármaco no sangue, essas drogas têm sido encapsuladas em nano ou micropartículas, que servem como transporte, proteção e controle da liberação. A Junção entre o material e o fármaco também pode resultar em sistemas que crescem o tempo de circulação e a estabilidade do fármaco na corrente sanguínea. ( PEIXOTO, 2013)

A liberação do fármaco no organismo ocorre de dois diferentes mecanismos: a difusão (ocorre por meio de gradiente de concentração) e a erosão (o controle químico acontece por meio da degradação da matriz, a taxa de liberação depende da escolha do polímero). Existe um terceiro tipo de mecanismo que envolve o processo de ativação ou estímulo por solvente. Nesta situação as cadeias poliméricas são quebradas pela clivagem de suas ligações intermoleculares, de maneira que durante essa degradação acontece a liberação do agente ativo. ( BIZERRA, SILVA, 2016).

**Figura 3:** Principais mecanismos de controle da liberação de fármacos.

Fonte: WANG e VON RECUM, 2011.



Na terapia do câncer, nanossistemas poliméricos baseados em PLGA têm sido extensivamente explorados para levar, de maneira direcionada, drogas anticâncer que podem tanto ser carregadas neles, como podem estar ligadas em suas superfícies, reduzindo a toxicidade em células normais e mantendo uma liberação sítio-específica por dias ou até semanas (CHAUDHARY et al., 2018).

### 5.3. Avaliação da viabilidade celular utilizando nanopartículas de diferentes materiais

Dentre os principais resultados encontrados na literatura encontrados dividem-se os resultados obtidos por nanopartículas a base de metais e nanopartículas a base de polímeros Lopes e Torres, 2019, listam os resultados de uma série de autores conforme tabelas 1 e 2 está elencado o tipo de material utilizado na nanopartícula, o autor e ano e tipo de modelo utilizado como células tumorais, o tipo de células tumorais, a linhagem utilizada a concentração de nanopartículas e a redução da viabilidade da célula após 24 horas.

Fonte: Lopes e Torres, 2019

Tabela 1. Experimentos envolvendo nanopartículas à base de metais

	Autor/ano	In vivo/ in vitro	Tipo de célula tumoral	Linhagem	Concentração	Redução da viabilidade (%) após 24 h
Zinco	Wang et al., 2014	In vitro	Oral	CAL-27	100 ug/ml	*>80%
	Bai et al., 2017	In vitro	Ovário	SKOV3	30 mg/ml	*>70%
	Arooj et al., 2015	In vitro	Melanoma	Ht144	100 ug/ml	*>80%
Prata	Choi et al., 2016	In vitro	Ovário	2780	1.000 ug/ml	60 %
	Han et al., 2017	In vitro	Germinativa	F9	50 ug/ml	60 %
	Baharara et al., 2018	In vitro	Cervical	HeLa	60 ug/ml	80%

Legenda: \*> = morte celular maior ou acima de.

Fonte: Lopes e Torres, 2019

Tabela 2. Experimentos envolvendo nanopartículas de polímeros

Autor/ano	Polímero utilizado	Molécula carreada	In vivo/ in vitro	Tipo de célula tumoral	Linhagem	Concentração µg/mL	Redução da viabilidade (%) após 48 h
Fesehee et al., 2017	PLGA	Disulfiram	In vitro	Mama	MCF-7	500*	80%
Xiang et al., 2013	PEG-PDLLA	Doxorrubicina e monometil éter Hematoporfirina	In vitro	Fígado	HepG2	2	70%**
Cao et al., 2016	PLGA	Docetaxel e LHRH	In vitro	Próstata	LNCaP	10	80%
Devula-pally et al., 2016	PLGA-PEG	Gencitambina e miRNA	In vitro	Fígado	HepG2	5*	60%
Cosco et al., 2015	PLGA	miR-34a	In vitro	Mieloma múltiplo	SKMM1	100*	50%
Wang et al., 2015	PLGA	Placlitaxel e Etoposídeo	In vitro	Osso	Saos-2	10	70%

Legenda: \*A concentração é expressa em nanômetros (nm); \*\* O índice de diminuição se apresenta nas primeiras 24 horas.

Dentre as vantagens e desvantagens das categorias de nanopartículas as metálicas podem apresentar ação antioxidante, são normalmente mais fáceis de serem moldadas ou produzidas porem podem causar citotoxicidade celular, efeitos neurotóxicos ou nefrotóxicos, e podem ter compostos considerados poluentes ao meio ambiente durante o processo de fabricação, já as nanopartículas poliméricas, lipídicas e proteicas apresentam como vantagem a capacidade de carrear mais de um fármaco ao mesmo tempo o que pode aumentar a eficiência do tratamento além de poderem impedir a fagocitose inespecífica das nanopartículas e serem mais biocompatíveis e menos tóxicas ao meio ambiente durante sua fabricação, porém as nanopartículas poliméricas podem sofrer ação enzimática e não serem absorvidas pelas células tumorais.

#### 5.4. Dificuldades da nanotecnologia e novas formas de tratamento do Câncer

Um dos setores com maior potencial da nanotecnologia é a aplicação dos sistemas de carregamento e liberação de drogas para melhorar a eficácia terapêutica. Esses sistemas de liberação controlada têm inúmeras vantagens como: maior controle da liberação do princípio ativo, maior intervalo de dose, melhor aceitação do tratamento pelo paciente, entre outros. Entretanto, a desvantagem existente que devem ser monitoradas no

desenvolvimento destes sistemas é: o custo elevado e a possível toxicidade dos produtos da sua biodegradação. (Bergmann, 2008).

Nesse sentido o presente trabalho visa buscar artigos que mostrem a potencial aplicação de nanopartículas poliméricas no tratamento do câncer.

## **1. JUSTIFICATIVA**

No tratamento de câncer por quimioterapia ocorrem muitas reações adversas e interações medicamentosas, sendo tão importante a nanotecnologia, que tem sido muito utilizada no tratamento do câncer, oferecendo assim melhorias significativas no tratamento e também na cura.

## **2. OBJETIVOS**

Descrever sobre o surgimento do câncer e os tratamentos disponíveis,

- Abordar como a nanotecnologia tem sido primordial no tratamento de câncer de mama;
- Explicar como funciona a nanotecnologia nas nanopartículas poliméricas para liberação de medicamentos;
- Identificar vantagens e desvantagem dos fármacos de liberação controlada.

## **3. METODOLOGIA**

Trata-se de uma revisão bibliográfica que teve como base artigos do Google Acadêmico e Scielo, revistas científicas. Palavras-chaves: Nanotecnologia; Nanopartículas Poliméricas; liberação controlada; câncer de mama; interações medicamentosas no tratamento do câncer.

## **4. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Atualmente tem sido muito utilizado a nanotecnologia no tratamento do câncer (conjunto de patologia caracterizado pela proliferação desordenada de células). A Nanotecnologia nas partículas poliméricas diminui consideravelmente os efeitos colaterais e as reações adversas ocasionada pela quimioterapia. Isso acontece porque esses fármacos não conseguem atravessar a parede dos vasos de regiões sadias do organismo, além de que a superfície dessas nanopartículas pode ser facilmente modificada, encaminhado assim o nanocarregador especificadamente para células cancerosas, com mecanismo de ação baseado nas moléculas apresentadas na superfície da célula do tumor.

Com o sistema de liberação modificada o princípio ativo é absorvido pelo organismo de forma controlada, mantendo-se a concentração do medicamento na corrente sanguínea dentro da faixa terapêutica desejada.

Apesar de inúmeras vantagens a nanotecnologia está em desenvolvimento constante, cada dia se descobre novas estratégias para melhoria dos medicamentos e tratamentos. Outro fato relevante é os investimentos necessários para o estudo e desenvolvimento de nanopartículas e suas aplicações.



## 5. BIBLIOGRAFIA

- AZEVEDO, Marcelo Mantovani Martiniano **NANOESEFERAS E A LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS** [https://lqes.iqm.unicamp.br/images/vivencia\\_lqes\\_monografias\\_marcelo\\_nanoesferas.pdf](https://lqes.iqm.unicamp.br/images/vivencia_lqes_monografias_marcelo_nanoesferas.pdf), 2002
- BARTIRA ROSSI—BERGMANN , **A NANOTECNOLOGIA: DA SAÚDE PARA ALÉM DO DETERMINISMO TECNOLÓGICO** [http://cienciaecultura.bvs.br/scielo.php?pid=S0009-67252008000200024&script=sci\\_arttext](http://cienciaecultura.bvs.br/scielo.php?pid=S0009-67252008000200024&script=sci_arttext) , 2008
- BIZERRA e SILVA, **SISTEMAS DE LIBERAÇÃO CONTROLADA: Mecanismos e aplicações** <https://core.ac.uk/download/pdf/235433092.pdf>, 2016
- Carboplatina, <https://remediobarato.com/tevacarbo-bula-completa—teva-farmaceutica-ltda---para-profissional.html#verpdf>, 2014.
- Ciclofosfamida, <https://remediobarato.com/genuxal-bula-completa--baxter-hospitalar-ltda--para-profissional.html#verpdf> , 2015.
- Como surge o câncer? <https://www.inca.gov.br/como-surge-o-cancer> ,2019
- DELGADO, Jorge **Preparação e caracterização de nanotransportadores (nanocápsulas, nanoesferas, lipossomas e transportadores lipídicos nanoestruturados) sem substância ativa** <https://bibliotecadigital.ipb.pt/bitstream/10198/9219/1/Jorge%20Delgado.pdf>, 2013
- Doxorrubicina, <https://eurofarma.com.br/produtos/bulas/patient/bula-doxorrubicina-cloridrato-de.pdf> ,2018.
- FURTADO, Glória Tavares Farias da Silva, **QUITOSANA/CURCUMINA: MEMBRANAS DE LIBERAÇÃO CONTROLADA PARA TRATAMENTO DE MELANOMA**, 2014
- LIMA, Alan Kelbis Oliveira **NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS-MAGNÉTICAS CONTENDO ALUMÍNIO CLORO FTALOCIANINA CONTRA CÉLULAS DE CÂNCER DE MAMA** [https://repositorio.unb.br/bitstream/10482/35153/1/2019\\_AlanKelbisOliveiraLima.pdf](https://repositorio.unb.br/bitstream/10482/35153/1/2019_AlanKelbisOliveiraLima.pdf), 2019
- LOPES, J.C., TORRES M.L.P., **Utilização de Nanopartículas no Tratamento do Câncer: Aspectos Gerais, Mecanismos de Ação Antineoplásicos e Aplicabilidades Tumorais**. Revista Brasileira de Cancerologia 2019; 65(4): e-13400. Disponível em: <https://rbc.inca.gov.br/revista/index.php/revista/article/view/400>
- LOPES, J.C., TORRES M.L.P., **Utilização de Nanopartículas no Tratamento do Câncer: Aspectos Gerais, Mecanismos de Ação Antineoplásicos e Aplicabilidades Tumorais**. Revista Brasileira de Cancerologia 2019; 65(4): e-13400. Disponível em: <https://rbc.inca.gov.br/revista/index.php/revista/article/view/400>
- MOREIRA, José Ranclenison Lopes, **A NANOTECNOLOGIA NA LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS NO TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA** [https://bdm.unb.br/bitstream/10483/7034/1/2013\\_JoseRanclenisonLopesMoreira.pdf](https://bdm.unb.br/bitstream/10483/7034/1/2013_JoseRanclenisonLopesMoreira.pdf), 2013
- Peixoto, Ana Cristina Bomfim, **FUNCIONALIZAÇÃO DE NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS PARA LIBERAÇÃO DE MEDICAMENTOS SÍTIO-DIRIGIDA** <http://portal.peq.coppe.ufrj.br/index.php/producao-academica/dissertacoes-de-mestrado/20131/123-funcionalizacao-de-nanoparticulas-polimericas-para-liberacao-de-medicamentos-sitiodirigida/file> ,2013

TAVARES, Idylla Silva, **Obtenção e caracterização de nanopartículas de quitosana**  
<https://repositorio.ufrn.br/bitstream/123456789/17651/1/IdyllaST DISSERT.pdf>, 2011

Taxol ,[file:///C:/Users/jucyl/Downloads/bula\\_1621465480706.pdf](file:///C:/Users/jucyl/Downloads/bula_1621465480706.pdf) , 2021