

**FUNDAÇÃO EDUCACIONAL VALE DO SÃO FRANCISCO – FEVASF**  
**ESCOLA SUPERIOR EM MEIO AMBIENTE**  
**CURSO DE BIOMEDICINA**  
**GRACIELLE CEZÁRIO DA SILVA**

**NANOTECNOLOGIA NO TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA**

**IGUATAMA– MG**

**2021**

**GRACIELLE CEZÁRIO DA SILVA**

**NANOTECNOLOGIA NO TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Biomedicina da Fundação Educacional Vale do São Francisco - FEVASF como requisito parcial para obtenção de título de bacharel em Biomedicina.

Orientadora: Prof<sup>a</sup> Me. Livia Cristina Santos

**IGUATAMA– MG**

**2021**

Dados Internacionais de catalogação na Publicação (CIP)

Biblioteca Central "Alto São Francisco"

S586n Silva, Gracielle Cezário da.

Nanotecnologia no tratamento do Cancer de mama / Gracielle Cezário da Silva. Fundação Educacional Vale do São Francisco – FEVASF-MG. Iguatama, 2021.

34 f.

Orientadora: Ma. Livia Cristina Santos.  
Trabalho de Conclusão de Curso (Biomedicina) - Fundação Educacional Vale do São Francisco – FEVASF-MG, Iguatama, 2021.

Título. 1. Cancer de mama. 2. Tratamento. 3. Nanotecnologia. I.

CDU 616.99:620.5

Catalogação elaborada na Fonte pela Bibliotecária

Letícia Helena Melo- CRB6-2953

**GRACIELLE CEZARIO DA SILVA**

**NANOTECNOLOGIA NO TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Biomedicina da Fundação Educacional Vale do São Francisco - FEVASF como requisito parcial para obtenção de título de bacharel em Biomedicina.

Orientadora: Prof<sup>a</sup> Me. Lívia Cristina Santos

**BANCA EXAMINADORA**

---

Professor (a) Orientador (a): Me. Lívia Cristina Santos

---

Prof<sup>a</sup>: Ana Carolina Oliveira Duarte

---

Prof<sup>a</sup>: Dra. Maria Carolina Andrade

Iguatama, 16 de dezembro de 2021.

Aos meus familiares, amigos e aos meus professores que me ajudaram a concretizar este sonho e a encarar com determinação e garra diante das adversidades e circunstâncias.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à Deus, pois sem Ele não seria possível estar vivenciando esse presente momento. Foi Ele quem não deixou que eu desistisse quando pensei em parar e que me manteve crendo nas promessas que Ele fez. Jamais permiti que, mesmo quando as portas de empregos se fecharam para mim, nenhuma mensalidade ficasse em aberta nesse período de quatro anos, pois Ele cuidou de abrir novas portas de trabalho.

À minha família, em especial minha mãe Maria Aparecida Cezário da Silva e meu pai Hilton Cezário da Cruz, que, apesar de não terem condições de ajudar financeiramente com o curso, sempre encorajaram-me a prosseguir, e, o apoio, o carinho e o amor deles por mim fortaleceram-me diariamente. Nesse momento, sinto-me realizada e feliz por dar esse orgulho aos meus pais diante dessa conquista.

À minha amiga Daianny Cardoso que chegou no meio da graduação fazendo com que eu olhasse as dificuldades que apareceram no caminho com outros olhos, fazendo com que as adversidades ficassem mais fáceis de serem vencidas, acreditando que eu seria capaz e sempre dizia: “já deu tudo certo”.

Agradeço aos meus colegas que, de alguma forma, ajudaram-me quando mais precisei, especialmente à Isabella Garcia que ajudou-me a encontrar o estágio e ao Wisman Magela de Carvalho que possibilitou-me a conciliar o horário no qual eu deveria trabalhar na empresa Ambientec com o horário no qual fazia o estágio obrigatório.

Em especial, à minha avó Adelina Lucas da Silva (in memoriam), por sempre mostrar que eu deveria seguir o caminho certo e por me acalantar e acalmar quando após a minha formatura do ensino médio ver que meu coração ficava entristecido por não ter conseguido ingressar na faculdade federal de outra cidade por falta de condição financeira, ela percebia que eu ficava triste ao ver os jovens entrando no ônibus do lado da casa para irem para faculdade e dizia: “Se acalme, um dia você irá fazer faculdade também, continue trabalhando e se esforçando que Deus vai te ajudar” - essas palavras foram ditas a 5 anos atrás, mas levo comigo até hoje e parecem que foram ditas ontem.

Aos meus professores pelas lições, orientações e por compartilharem comigo seus saberes, em especial à minha orientadora Livia Cristina Santos pelo acompanhamento, orientação e por estar sempre disposta a ajudar-me.

À Vanessa Aparecida Ferreira Faustino por abrir as portas do laboratório me aceitando como estagiária onde pude aprender muito e adquirir experiências com as biomédicas Ana Paula e Fernanda que também foram essenciais na reta final da minha graduação.

## RESUMO

O câncer é um problema de saúde pública e estima-se que o número de novos pacientes com câncer em todo o mundo chegará a 15 milhões por ano, perdendo apenas para doenças cardiovasculares. Os efeitos colaterais da quimioterapia e radioterapia atingem as células de todo organismo e, na maioria dos casos, causam efeitos colaterais e debilitação no paciente. A nanomedicina surgiu como uma nova ferramenta para alavancar os avanços das aplicações de nanomateriais na medicina tradicional. Com isso, inúmeras aplicações de nanomateriais para diagnóstico e tratamento têm sido descritas na literatura desde seu surgimento. O objetivo deste trabalho foi identificar os avanços do tratamento do câncer de mama através do uso da nanotecnologia. Como metodologia foi utilizada pesquisa exploratória e coleta de dados em fontes auxiliares de artigos científicos e periódicos eletrônicos. Vários métodos de tratamento do câncer de mama vêm sendo estudados e testados, inclusive nanomedicamentos com eficácia comprovada em testes realizados em camundongos. Assim, conclui-se que os nanomedicamentos estão em um estágio inicial de desenvolvimento, porém demonstram que têm potencial de superar as limitações da quimioterapia convencional do câncer.

**Palavras-chave:** Câncer de mama; Tratamento; Nanotecnologia.

## **ABSTRACT**

Cancer is a public health problem and it is estimated that the number of new cancer patients worldwide will reach 15 million per year, second only to cardiovascular disease. The side effects of chemotherapy and radiotherapy affect cells throughout the body and in most cases cause side effects and debilitation in the patient. Nanomedicine has emerged as a new tool to leverage advances in nanomaterial applications in traditional medicine. Thus, numerous applications of nanomaterials for diagnosis and treatment have been described in the literature since their emergence. The objective of this work was to identify advances in the treatment of breast cancer through the use of nanotechnology. The methodology used was exploratory research and data collection in auxiliary sources of scientific articles and electronic journals. Several methods of treating breast cancer have been studied and tested, including nanodrugs with proven efficacy in tests carried out in mice. Thus, it is concluded that nanomedicines are at an early stage of development, but they demonstrate that they have the potential to overcome the limitations of conventional cancer chemotherapy.

**Keywords:** breast cancer; treatment; nanotechnology.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Imagem ilustrativa de alguns tipos de cânceres de mama.....	12
Figura 2 - Quimioterapia injetável imagem ilustrativa.....	16
Figura 3 - Imagem ilustrativa do aparelho usado na radioterapia.....	17
Figura 4 - Efeitos colaterais da radioterapia.....	18
Figura 5 - Estrutura esquemática de um lipossoma .....	22
Figura 6 - Linha do tempo com alguns exemplos de nanopartículas de acordo com a data de aprovação clínica pelo Food and Drug Administration .....	23
Figura 7 - Doxil ® .....	24
Figura 8 - Abraxane®.....	25
Figura 9 - Braxane® formulação de nanopartículas ligadas à albumina .....	26

## LISTA DE ABREVIATURAS

Anti-HER-2	Anticorpo
DNA	Ácido desoxirribonucleico
EPR	Ferramentas de precisão com maior permeabilidade e efeito de retenção
FDA	Food and Drug Administration
HER-2	Human Epidermal Growth Factor Receptor-type 2
INCA	Instituto Nacional de Cancer José de Alencar Gomes da Silva
NCBI	National Center for Biotechnology Information

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>12</b>
<b>1.1</b>	<b>Objetivos</b> .....	<b>14</b>
<b>1.1.1</b>	<b>Objetivo geral</b> .....	<b>14</b>
<b>1.1.2</b>	<b>Objetivos específicos</b> .....	<b>14</b>
<b>2</b>	<b>METODOLOGIA</b> .....	<b>15</b>
<b>3</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>16</b>
<b>3.1</b>	<b>Tratamento Convencional/Sistêmico</b> .....	<b>16</b>
<b>3.1.1</b>	<b>Quimioterapia</b> .....	<b>16</b>
<b>3.1.2</b>	<b>Radioterapia</b> .....	<b>17</b>
<b>3.1.3</b>	<b>Tratamento utilizando o medicamento trastuzumabe emtansina</b> .....	<b>18</b>
<b>3.1.4</b>	<b>Tratamentos: cirurgia, mastectomia, quimioterapia e radioterapia correlacionado ao estágio da doença</b> .....	<b>19</b>
<b>3.1.4.1</b>	<b>Estágio I e II</b> .....	<b>19</b>
<b>3.1.4.2</b>	<b>Estágio III</b> .....	<b>19</b>
<b>3.1.4.3</b>	<b>Estágio IV</b> .....	<b>19</b>
<b>3.1.5</b>	<b>Tratamento abordando estratégias fotodinâmicas e fototérmicas duplas</b> .....	<b>20</b>
<b>3.1.6</b>	<b>Tratamento do câncer de mama com acupuntura</b> .....	<b>20</b>
<b>3.1.7</b>	<b>Tratamento do câncer de mama usando viroterapia oncolítica</b> .....	<b>20</b>
<b>3.1.8</b>	<b>Tratamento do câncer de mama em escala nanométrica</b> .....	<b>21</b>
<b>3.2</b>	<b>Fármacos nanotecnológicos aprovados pela US Food and Drug Administration para o câncer de mama</b> .....	<b>21</b>
<b>3.2.1</b>	<b>Doxil®</b> .....	<b>23</b>
<b>3.2.2</b>	<b>Abraxane® (Paclitaxel ligado á albumina)</b> .....	<b>24</b>
<b>4</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	<b>27</b>
<b>5</b>	<b>CONCLUSÃO</b> .....	<b>30</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>31</b>

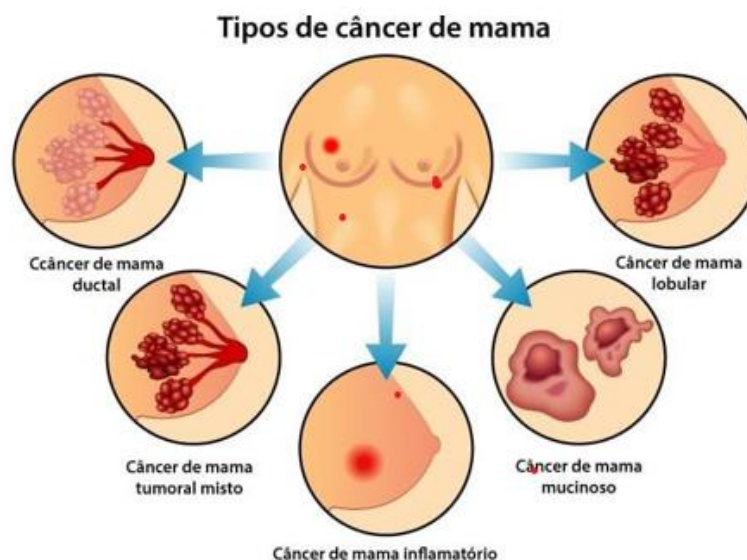
## 1 INTRODUÇÃO

O câncer é um problema de saúde pública e estima-se que o número de novos pacientes com câncer em todo o mundo chegará a 15 milhões por ano, perdendo apenas para doenças cardiovasculares. No Brasil, a estimativa foi de cerca de 60 mil novos casos da doença no ano de 2020, segundo pesquisas do INCA - Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva (INCA, 2020).

Essa patologia acomete na maioria dos casos mulheres, porém existem casos raros onde homens também desenvolvem o câncer de mama. Existem vários tipos de câncer de mama, o tipo é determinado pelas células específicas da mama que foram afetadas. Grande parte dos cânceres de mama são carcinomas, que são tumores que começam nas células epiteliais que revestem órgãos e tecidos do corpo. Quando ocorre formação de carcinoma na mama, geralmente são de um tipo específico denominado adenocarcinoma isto é, que começa nas células de um ducto mamário ou nas glândulas produtoras de leite denominadas lóbulos (DEVITA et al., 2015).

Abaixo, a Figura 01 mostra tipos comuns e raros do câncer de mama e breve definição.

Figura 1 - Imagem ilustrativa de alguns tipos de cânceres de mama



Fonte: Gewehr 2021.

Câncer de mama *in situ*, por exemplo, é um tipo de câncer que começa no ducto de leite e não cresce no restante do tecido mamário, o câncer de mama invasivo ou infiltrante como o próprio termo descreve, se trata de qualquer tipo de câncer de

mama que se dissemina no tecido mamário. Os mais comuns são o carcinoma ductal invasivo e o carcinoma lobular invasivo. Esse carcinoma representa entre 70 a 80% de todos os cânceres de mama. Outro tipo de câncer de mama invasivo e difícil de ser tratado é o tipo triplo negativo (DEVITA et al., 2015).

Existem também outros tipos de câncer de mama que afetam outros tipos de células na mama. Esses cânceres são muito menos comuns e às vezes precisam de diferentes tipos de tratamento como por exemplo a Doença de Paget que tem início nos dutos mamários e se dissemina para a pele do mamilo e para a aréola. Outro tipo raro é chamado de angiossarcoma que se inicia nas células que revestem os vasos sanguíneos ou linfáticos. Podendo também envolver o tecido mamário ou a pele da mama. O acometimento desse tipo de câncer pode estar relacionado ao tratamento radioterápico prévio dessa região. Existe também o tumor ilóide que é muito raro e se desenvolve no tecido conjuntivo, em contraste com os carcinomas, que se desenvolvem nos ductos ou lóbulos (DEVITA et al., 2015).

Os principais tratamentos para o câncer são cirurgia do tumor (quando recomendado pelo médico), quimioterapia medicamentosa e radioterapia. O uso de tratamentos não direcionados como os citados podem resultar em efeitos colaterais agressivos, que ocorrem quando o tratamento afeta tecidos ou órgãos saudáveis. Os efeitos colaterais da quimioterapia e radioterapia atingem as células de todo organismo, sendo um tratamento penoso que debilita o indivíduo (FRETTEA et al., 2019).

Por esta razão, a comunidade científica tem buscado alternativas que aumentem a eficácia e/ou reduzam a toxicidade dos quimioterápicos antitumorais. Uma série de novas terapias para tratamentos contra o câncer estão atualmente em desenvolvimento, sendo um deles a terapia gênica (VIEIRA; GAMARRA, 2016).

A ciência da nanotecnologia baseia-se na manipulação de átomos, moléculas e estruturas supramoleculares para originar e utilizar materiais em escala nanométrica. A nanomedicina surgiu como uma nova ferramenta para alavancar os avanços das aplicações de nanomateriais na medicina tradicional. Com isso, inúmeras aplicações de nanomateriais para diagnóstico e tratamento têm sido descritas na literatura desde seu surgimento (CANCINO et al., 2014).

Além disso, essa técnica pode ser usada não só para modificar genes e tornar a célula saudável, mas também para marcar células, desencadeando resposta imune no organismo, reduzindo os efeitos colaterais e apostando nas chances de diagnóstico

e cura do câncer. Sendo então desnecessária a utilização de medicamentos quimioterápicos (VIEIRA; GAMARRA, 2016). Diante do exposto, o presente trabalho justifica-se pela importância para a população e saúde pública abordar os benefícios do uso da nanotecnologia em tratamentos oncológicos, contribuindo para elucidar as atuais formas de tratamento do câncer, oferecendo maior chances de cura ao paciente e menos mortalidade.

## **1.1 Objetivos**

### **1.1.1 Objetivo geral**

Identificar os avanços do tratamento do câncer de mama, com ênfase no tratamento através da nanotecnologia.

### **1.1.2 Objetivos específicos**

- Elencar as opções disponíveis para tratamento do câncer de mama;
- Caracterizar o processo do uso da nanotecnologia no tratamento do câncer de mama.

## 2 METODOLOGIA

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica, a qual se desenvolveu a partir de materiais já elaborados. Tal pesquisa é caracterizada como uma revisão narrativa de literatura, pois, consistem na sumarização de artigos, livros, quanto em meio digital, permitindo a análise de estudos experimentais e não experimentais. Foi utilizada pesquisa exploratória e coleta de dados em fontes auxiliares de artigos científicos e periódicos eletrônicos. A base teórica foi desenvolvida por meio de pesquisas e consultas em artigos online nas plataformas SCIELO, PubMed, Google acadêmico e na base de dados NCBI, nos quais buscas de informações relevantes ao trabalho foram feitas. Pesquisas também foram realizadas online no site do INCA Instituto Nacional do Câncer de Mama. O acesso aos títulos dos periódicos e aos artigos pôde ser feito através de índices e de formulários de busca.

Foram usados tanto artigos e estudos em português quanto em língua inglesa, os descritores usados na busca foram: *nanotechnology*, *breast cancer*, *treatment*. A busca do material aconteceu de Agosto do ano 2020 á Novembro de 2021.

Ademais, no que corresponde a leitura exploratória, identificou-se o material básico para a elaboração da pesquisa. Já na leitura seletiva, houve uma lapidação no material, onde foi adotada uma pesquisa aprofundada junto aos materiais inicialmente selecionados. No que correspondeu a leitura analítica foi realizado o levantamento sistêmico, bem como a sumarização das informações contidas nas fontes (autores, ano, período, método, resultados, conclusão).

### 3 RESULTADOS

Foram selecionados nas buscas 17 artigos entre o período 2014 a 2021 onde treze em inglês e quatro em português que atendiam à temática do presente trabalho, achados da revisão e opções de tratamento para câncer de mama encontradas na literatura são descritas a seguir.

#### 3.1 Tratamento Convencional/Sistêmico

##### 3.1.1 Quimioterapia

A quimioterapia utiliza medicamentos como tratamento para combater o câncer, essas drogas se misturam com o sangue e são levados pela corrente sanguínea para todas as partes do corpo destruindo as células doentes que estão formando o tumor e impedindo, também, que se espalhem. As vias de administração da quimioterapia podem ser: intravenosa, intramuscular (Figura 02), subcutânea, intratecal (pela espinha dorsal, porém pouco comum) e tópica (sobre a pele). Existem outros tipos de tratamento que podem ser associados à quimioterapia que são radioterapia e cirurgia (INCA, 2020).

Figura 2 - Quimioterapia injetável imagem ilustrativa



Fonte: AMORIM, 2022.

Os efeitos colaterais que podem ocorrer com a quimioterapia são a queda do cabelo (total ou parcial); prisão de ventre; diarreia; feridas na boca; enjojo e vômito; hiperpigmentação (escurecimento da pele quando exposta aos raios solares); anemia, e leucopenia definida como a destruição de células saudáveis do nosso organismo, as

mais afetadas são as do sangue, como os glóbulos brancos e vermelhos. Quando esses glóbulos são afetados as taxas sanguíneas diminuem, com isso podem aparecer sintomas como cansaço mesmo com pequenos esforços, falta de ar, palidez, febre, pintas avermelhadas na pele, manchas roxas e vermelhas e sangramentos. A duração do tratamento quimioterápico é planejada de acordo com o tipo de tumor e varia em cada paciente (INCA, 2020).

### 3.1.2 Radioterapia

A radioterapia é um tipo de tratamento para o câncer que utiliza radiação ionizante (Figura 03) responsável por destruir as células malignas. Considerando os tratamentos mais tradicionais e conhecidos utilizados no tratamento do câncer de mama, uma das principais diferenças entre radioterapia e quimioterapia é que radioterapia trata de forma localizada, direcionada para um ponto específico (CASTANEDA; STRASSER, 2017).

Figura 3 - Imagem ilustrativa do aparelho usado na radioterapia



Fonte: Inca 2020.

Este tratamento apresenta as modalidades a seguir:

Neoadjuvante: objetiva a redução do volume do tumor para facilitar a cirurgia e torná-la menos agressiva;

Adjuvante: utilizada em associação com a quimioterapia ou cirurgia;

Curativa: quando é entendida como o principal tratamento contra o câncer ou está em associação com a quimioterapia.

Paliativa: quando é visada a melhora na qualidade de vida do paciente com a diminuição dos sintomas apresentados pelo mesmo.

Os efeitos colaterais da radioterapia dependem da intensidade do tratamento,

da parte do corpo tratada, da extensão da área irradiada, do tipo de radiação e do aparelho utilizado e da adesão do paciente às orientações de cuidados durante o tratamento. Os efeitos mais frequentes (Figura 04) são perda de apetite e dificuldade para ingerir alimentos, cansaço, reação da pele (a pele que recebe radiação poderá coçar, ficar vermelha, irritada, queimada, tornando-se seca e escamosa), febre igual ou acima de 38°C, dores, assaduras, bolhas e secreção na pele (INCA, 2020).

Figura 4 - Efeitos colaterais da radioterapia



Fonte: Onco Center (n./d.).

A radioterapia pode ser optada em diferentes casos, sendo necessário que o médico responsável pelo caso analise a sua efetividade ou não diante de um quadro específico. O diagnóstico convencional do câncer na fase inicial pode ser detectado através do exame de imagem mais conhecido como “mamografia”, quando já se encontra em fase avançada pode ser diagnosticado por: radiografia de tórax (realizada para diagnosticar se a doença se espalhou para os pulmões), tomografia computadorizada, ressonância magnética, ultrassom, tomografia por emissão de pósitrons (CASTANEDA; STRASSER, 2017).

### 3.1.3 Tratamento utilizando o medicamento trastuzumabe emtansina

Trastuzumabe emtansina (T-DM1) é um conjugado de anticorpo-droga que incorpora a eficácia do trastuzumabe com a atividade citotóxica do agente inibidor de microtúbulos emtansina (DM1). T-DM1 inibe a via de sinalização de HER2, resultando na interrupção da proliferação de células cancerígenas. Esse medicamento é usado no Japão como tratamento padrão para câncer de mama metastático. Além disso, o uso de Trastuzumabe emtansina evita a exposição da quimioterapia aos tecidos normais, direcionando a medicação somente às células cancerosas com quantidade

expressiva de HER2. Ensaios clínicos realizados indicam que o T-DM1 é útil para o tratamento de pacientes com câncer de mama metastático HER2-positivo (YOKOE et al., 2021).

### **3.1.4 Tratamentos: cirurgia, mastectomia, quimioterapia e radioterapia correlacionado ao estágio da doença**

#### **3.1.4.1 Estágio I e II**

Nesse estágio o mais indicado é a realização de cirurgia, podendo ela ser conservadora com retirada apenas do tumor ou mastectomia, onde ocorre a retirada da mama e reconstrução mamária. A escolha da reconstrução mamária deve ser sempre considerada nos casos de mastectomia, mas pode ser optativa pela mulher (GIULIANO et al., 2017). A escolha do tratamento sistêmico (quimioterapia) depende de avaliações de fatores como (idade da paciente, comprometimento linfonodal, tamanho tumoral, grau de diferenciação), assim como das características tumorais que irão afunilar para a escolha da terapia mais apropriada para a paciente. Outro tratamento que pode ser utilizado nesse estágio é trabalhando os receptores hormonais (receptor de estrogênio e progesterona) usando a hormonioterapia e também a terapia biológica anti-HER-2 onde o foco está na HER-2 (fator de crescimento epidérmico 2) (HAMMOND et al., 2010).

#### **3.1.4.2 Estágio III**

No caso de pacientes que se encontram no estágio III com tumores maiores, o tratamento na maioria das vezes é feito com quimioterapia inicialmente. Após a quimioterapia medicamentosa com resposta favorável, o próximo passo é utilizando tratamento local (cirurgia e radioterapia) (CORTAZAR et al., 2014).

#### **3.1.4.3 Estágio IV**

Nesse momento é fundamental que a decisão terapêutica busque visar o equilíbrio entre a resposta tumoral e o possível prolongamento da sobrevida da paciente, levando em consideração principalmente os potenciais efeitos colaterais decorrentes desse tratamento. A modalidade principal nesse estágio é sistêmica,

deixando de lado o tratamento local que é reservado para indicações restritas (INCA, 2020).

### **3.1.5 Tratamento abordando estratégias fotodinâmicas e fototérmicas duplas**

Antigas e de alto risco quimioterapias terapêuticas podem ser substituídas por esse método de dupla irradiação. Testes em camundongos com câncer de mama triplo negativo testados em tratamento *in vivo* com estratégias usam abordagens fotodinâmicas e fototérmicas duplas com o auxílio de fotossensibilizador de curcumina e nanopartículas magnéticas para substituir a quimioterapia no tratamento de cânceres de mama triplo-negativos (ASHKBAR et al., 2020).

### **3.1.6 Tratamento do câncer de mama com acupuntura**

Acupuntura ou acupunctura é uma forma de medicina alternativa e um ramo da medicina tradicional chinesa onde finas agulhas são inseridas no corpo do indivíduo visando a melhora de dores e outros sintomas. No tratamento do câncer de mama, essa forma de medicina pode aliviar os sintomas causados no decorrer do tratamento, como: náuseas e vômitos, ansiedade, distúrbios do sono, fadiga relacionada a quimioterapia, neuropatia e dor (JANG et al., 2020).

### **3.1.7 Tratamento do câncer de mama usando viroterapia oncolítica**

Os vírus oncolíticos são projetados para alcançar células tumorais por meio de estratégias que favorecem a infecção preferencial pela ligação de receptores específicos ou replicação preferencial em células cancerígenas. Exemplos de vírus utilizados são o *Adenovírus* e *Herpesvírus* simples. Estes vírus foram testados em vários tipos de câncer como o de mama, melanoma, câncer de fígado e câncer de pâncreas.

Os vírus oncolíticos matam as células cancerígenas através de um mecanismo de ação que envolve apoptose e necrose celular. A multiplicação seletiva intratumoral dos vírus oncolíticos leva à multiplicação, lise da célula cancerígena infectada e propagação viral para as células adjacentes e distantes do tumor (KWAN et al., 2021).

### 3.1.8 Tratamento do câncer de mama em escala nanométrica

Medicamentos que utilizam essa tecnologia em escala nanométrica permitem maior especificidade e/ou seletividade das interações fármaco-receptor, trabalhando de forma diferente do modo convencional de diagnosticar e tratar neoplasias (DIMER et al., 2013).

O tratamento a quimioterapia medicamentosa, não possui um alvo específico que afeta todas as células do organismo. Com o uso do tratamento direcionado ocorre a atuação dos fármacos diretamente no alvo molecular, direcionando o tratamento para que ocorra liberação dos mesmos somente nas células cancerosas, o que leva a diminuição do surgimento dos efeitos adversos (PODO et al., 2010).

Esse modo de tratamento direcionado, com drogas alvo também pode ser acompanhado da terapia gênica. Outra forma de tratamento nessa escala é a imunoterapia baseada em nanopartículas, essa opção de tratamento em nanoescala possui grande potencial para superar essas limitações existentes nos tratamentos convencionais do câncer de mama no futuro (BAHREYNI, 2020).

Além de ser empregada no tratamento, o diagnóstico do câncer de mama por meio de uso de nanopartículas magnéticas combinadas a um sensor em miniatura de ressonância, apresentam uma solução potencial usando lipossomas e nanomateriais (MIELLE et al., 2009).

Existem muitas ferramentas nanotecnológicas que são aplicáveis a diferentes patologias oncológicas. As principais ferramentas relatadas e presente em grande parte dos estudos são os dendrímeros, lipossomas (Figura 05), nanopartículas superparamagnéticas, plataformas baseadas em polímeros, nanoconchas de ouro, nanopartículas à base de silício e sílica, carbono - 60 fullerenos e também nanocristais (TANG et al., 2017).

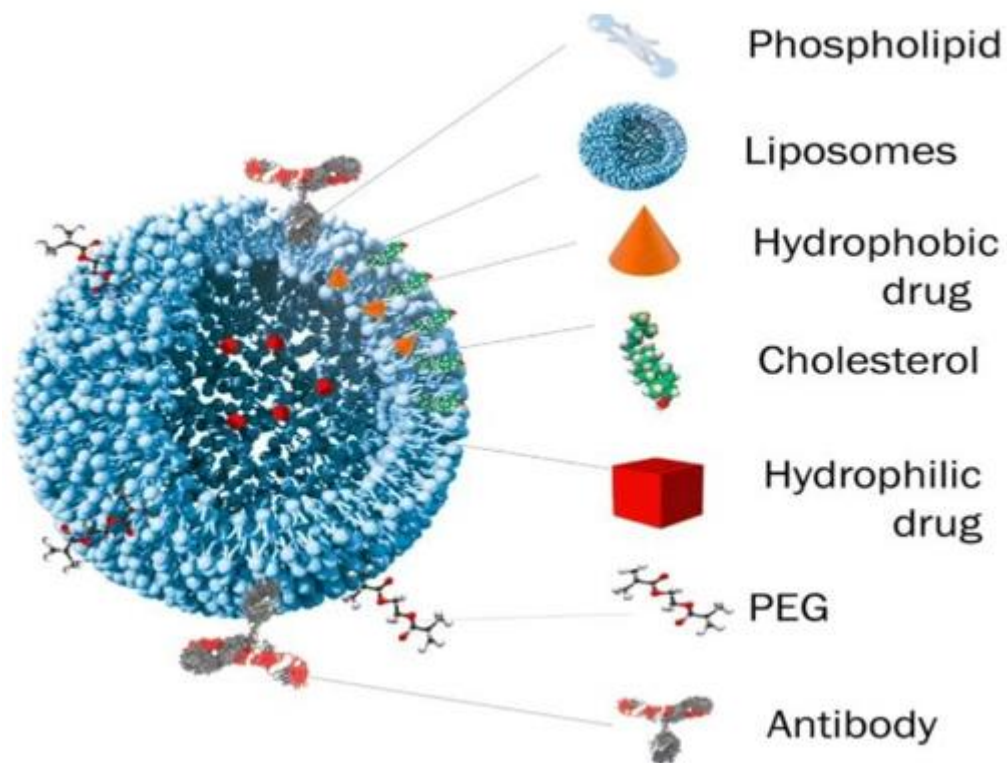
Os lipossomas podem percorrer o corpo e funcionar como um veículo que pode atingir o tecido, órgão ou receptor específico de interesse. Isso é obtido pela adição de moléculas na superfície do lipossoma que funcionam como “chaves” moleculares (GHOSH et al., 2020).

### 3.2 Fármacos nanotecnológicos aprovados pela US Food and Drug Administration para o câncer de mama

No ano de 1995 foi aprovado pela *US Food and Drug Administration (FDA)* um

dos primeiros medicamentos baseados em nanotecnologia, o Doxil, lipossomal de doxorrubicina. Esses nanomateriais no contexto oncológico (nanocarreadores) são de tamanho 50 a 800 nm, possibilitando uma liberação prolongada de substância no sítio de ação. Com essa técnica é possível inserir genes funcionais em células que possuem genes com mutações, levando o fármaco de forma específica e eficiente ao local da doença (HERRERO; MEDARDE, 2015).

Figura 5 - Estrutura esquemática de um lipossoma



Estrutura esquemática de um lipossoma de anticorpo estável encapsulando drogas hidrofóbicas e hidrofílicas. Drogas hidrofílicas como a doxorrubicina podem ser encapsuladas no compartimento aquoso. Drogas hidrofóbicas, como anfotericina B, paclitaxel e docetaxel, podem ser encapsuladas no compartimento apolar. O tamanho dos lipossomas varia entre 20 nm e várias centenas de microns. A farmacocinética depende diretamente do tamanho (imagem esquemática feita com Adobe® Photoshop® CS6.

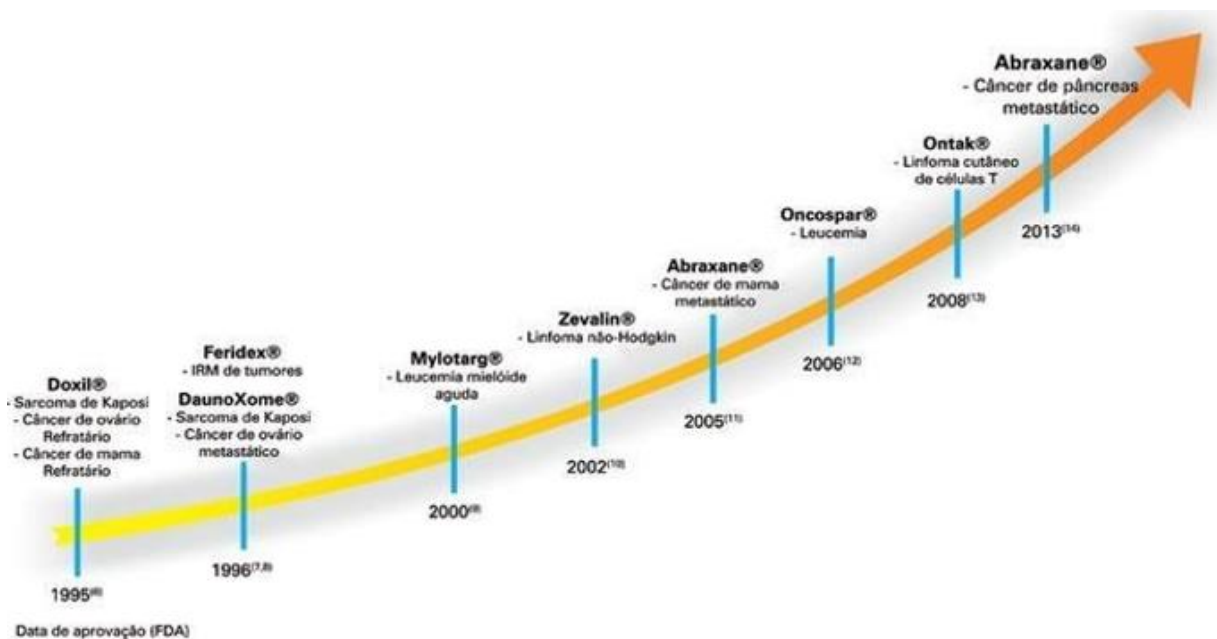
Fonte: Food and Drug Administration (2016).

Nos fármacos, a nanotecnologia permite a diminuição dos efeitos adversos/colaterais com o desenvolvimento e a aplicação de nanopartículas poliméricas, nanopartículas inorgânicas, nanossuspensões, dendrímeros, lipossomos, nanoemulsões e nanotubos de carbono. Essas estruturas permitem uma liberação controlada de fármacos ou uma maior seletividade das moléculas alvo. As propriedades físico-químicas e a composição da superfície dos lipossomas por

exemplo, podem ser facilmente ajustadas e altamente personalizadas, ditando assim o destino biológico dos lipossomas para cada indivíduo ou câncer (DIMER et al., 2013).

Exemplos de medicamentos nanoestruturados aceitos pela FDA para tratamento ou diagnóstico de variados tipos de câncer estão mostrados também na linha do tempo da Figura 06.

Figura 6 - Linha do tempo com alguns exemplos de nanopartículas de acordo com a data de aprovação clínica pelo Food and Drug Administration



Fonte: Food and Drug Administration (2016).

Doxil® é uma formulação lipossomal de doxorubicina; Feridex® consiste em nanopartículas superparamagnéticas de ferro associadas à dextrana; DaunoXome® é uma formulação lipossomal de daunorubicina; Mylotarg® se trata de moléculas de gentuzumabe ozogamicina ligada à um anticorpo monoclonal; Zevalin® consiste em um anticorpo monoclonal IgG1 de camundongo com o quelante tiuxetan associado ao isótopo radioativo ítrio-90; Abraxane® apresenta paclitaxel ligado à albumina; Oncospar® é a versão modificada da enzima L-asparaginase; e Ontak® consiste em proteína fusionada chamada *denileukin diftitox* (FDA, 2016).

### 3.2.1 Doxil®

Foi o primeiro sistema de entrega de nanodrogas (Figura 07) onde utiliza a

tecnologia de lipossomas. Consiste em cloridrato de doxorubicina encapsulado, sendo ele um fármaco anticâncer que induz apoptose em células cancerosas por meio de dano oxidativo ao DNA bloqueando a topoisomerase II $\alpha$ , a qual é necessária para que as células cancerosas se dividam e cresçam. Esta enzima também gera radicais livres (espécies reativas de oxigênio) que podem levar à peroxidação lipídica e comprometimento da membrana (VIEIRA; GAMARRA, 2016).

Figura 7 - Doxil ®



Fonte: Science Photo, 2022.

### 3.2.2 Abraxane® (Paclitaxel ligado á albumina)

No campo das pesquisas, a principal doença alvo é o câncer, as nanopartículas mais estudadas para essa patologia são as de albumina, e o fármaco mais recorrente é o paclitaxel segundo Mielle et al. (2009). Quase metade dos ensaios clínicos para o tratamento do câncer é destinada ao câncer de mama. Um dos nanomedicamentos aprovados pelo FDA, nos Estados Unidos, e em vários outros países, é o Abraxane®, que é constituído de uma nanopartícula de albumina associada ao paclitaxel. Esse nanomedicamento é usado para tratamento de câncer de mama e veio para substituir o Cremophor que é um solvente clássico do paclitaxel. Segundo Weaver (2014) Abraxane® (Figura 08) evita reações de hipersensibilidade associadas ao Cremophor, estes medicamentos representam uma classe muito importante de agentes antitumorais fundamentais no tratamento do câncer da mama em estágio avançado e inicial.

O paclitaxel ABI-007 (Abraxane ®) ligado à albumina (Figura 09) é um

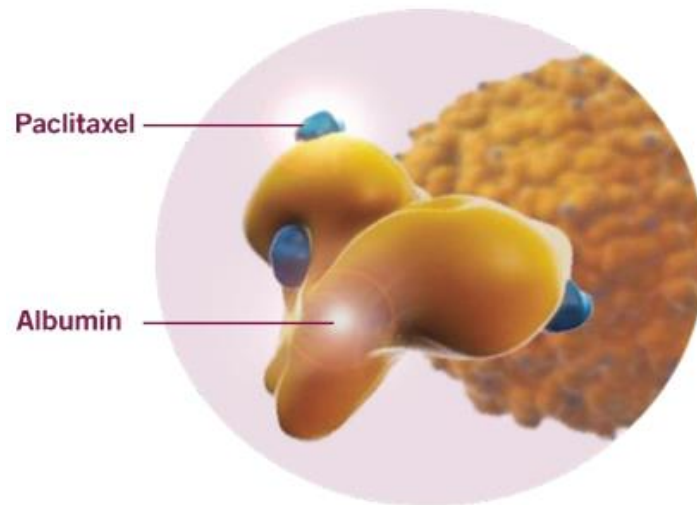
exemplo onde ocorre aplicação de nanovetor à base de EPR (ferramentas de precisão com maior permeabilidade e efeito de retenção baseadas em nanopartículas para direcionamento de agente terapêutico e diagnóstico oncológico) para câncer de mama. O paclitaxel age inibindo o crescimento das células endoteliais tumorais, através da combinação com microtúbulos beta, esses nanomateriais são usados como veículos de formulação, apesar de terem efeitos tóxicos como reações de hipersensibilidade, hiperlipidemia e neurotoxicidade existem muitas formulações de paclitaxel lipossomal sem Cremophor foram aprovadas pelo FDA que evitam essas desvantagens. Como por exemplo, formulação de lipossoma catiônico de paclitaxel incorporado em lipídios, que interage com células endoteliais tumorais carregadas negativamente, diminuindo a carga tumoral na corrente sanguínea (WEAVER, 2014).

Figura 8 - Abraxane®



Fonte: Science Photo, 2022.

Figura 9 - Braxane® formulação de nanopartículas ligadas à albumina



Fonte: Abraxane, 2020.

## 4 DISCUSSÃO

De acordo com Yokoe et al. (2021), o tratamento com o medicamento trastuzumabe emtansina (T-DM1) para o câncer de mama metastático positivo do receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2) após taxano com trastuzumabe e pertuzumabe é a terapia padrão no Japão, no Brasil o tratamento do câncer de mama também convencional e utiliza o trastuzumabe emtansina.

Sobre o tratamento em cada estágio da doença, foram os seguintes relatos obtidos:

Para os cânceres em estágio I e II, Giuliano et al. (2017) ressaltam que cabe a realização de cirurgia, podendo ela ser conservadora com retirada apenas do tumor ou mastectomia, onde ocorre a retirada da mama e reconstrução mamária. Após a realização da cirurgia o tratamento complementar com radioterapia pode ser indicado em algumas situações dependendo da avaliação clínica do oncologista. A escolha da reconstrução mamária deve ser sempre considerada nos casos de mastectomia, mas pode ser optativa.

Já o trabalho de Hammond et al. (2010) aponta que o tratamento sistêmico depende de avaliações de fatores como (idade da paciente, comprometimento linfonodal, tamanho tumoral, grau de diferenciação), assim como das características tumorais que irão afunilar para a escolha da terapia mais apropriada para a paciente.

Outro tratamento que pode ser utilizado nesse estágio é trabalhando os receptores hormonais (receptor de estrogênio e progesterona) usando a hormonioterapia e também a terapia biológica anti-HER-2 (anticorpo) onde o foco está na proteína HER- 2 (fator de crescimento epidérmico 2).

No caso de pacientes que se encontram com tumores maiores localizados (Estágio III), o tratamento sistêmico, na maioria das vezes, é feito com quimioterapia inicialmente. Após a quimioterapia medicamentosa com resposta favorável, o próximo passo é utilizando tratamento local (cirurgia e radioterapia) (CORTAZAR et al., 2014).

Em um estágio avançado (Estágio IV) é fundamental que a decisão terapêutica busque visar o equilíbrio entre a resposta tumoral e o possível prolongamento da sobrevida da paciente, levando em consideração principalmente os potenciais efeitos colaterais decorrentes desse tratamento. A modalidade principal nesse estágio é sistêmica, deixando de lado o tratamento local que é reservado para indicações restritas (INCA, 2020).

Ashkbar et al. (2020) comprovaram após testes em camundongos com câncer de mama triplo negativo que o tratamento *in vivo* com estratégias usando abordagens fotodinâmicas e fototérmicas duplas com o auxílio de fotossensibilizador de curcumina e nanopartículas magnéticas, podem ser um substituto promissor para a quimioterapia no tratamento de cânceres de mama triplo-negativos. Os autores obtiveram resultados que os levaram a perceber que há uma boa possibilidade de que as antigas e de alto risco terapêuticas sejam substituídas por esse método de dupla irradiação, porém demanda mais estudos complementares.

Uma revisão sistemática realizada por Jang et al. (2020) concluiu que a acupuntura pode aliviar os sintomas causados ao tratamento do câncer de mama, porém no entanto, mais estudos são necessários para obter mais evidências sobre a eficácia da acupuntura no tratamento do câncer de mama.

Kwan et al. (2021) citaram que a viroterapia oncolítica que é uma classe emergente de drogas imunoterápicas, possui mecanismo de ação duplo onde ocorre lise celular direta e desmascaramento do câncer por meio da morte celular imunogênica, o que permite ao sistema imunológico reconhecer e erradicar os tumores. Chegaram a resultados onde a viroterapia oncolítica pode ser uma forma de sensibilizar o câncer de mama a outras imunoterapias. Porém, mais estudos precisam serem feitos para comprovar a eficiência desse método.

Como mencionado por Dimer et al. (2013) existem formas além da convencional de diagnosticar e tratar neoplasias, são muitos os ganhos dos pacientes que as utilizam onde essa tecnologia em escala nanométrica, que vem cada vez ganhando mais espaço, os medicamentos permitem maior especificidade e/ou seletividade das interações fármaco-receptor. Dimer et al. (2013), também cita que utilizando como tratamento a quimioterapia medicamentosa, onde não possui um alvo específico que afeta todas as células do organismo. Essa nova terapia promissora possibilita que os fármacos atuem diretamente no alvo molecular, direcionando o tratamento para que ocorra liberação de fármacos somente nas células cancerosas, o que leva a diminuição do surgimento dos efeitos adversos. A indústria farmacêutica conta com medicamentos mais seguros, eficazes e com aplicações menos invasivas conforme descrito na linha do tempo da FDA já mostrada.

O tratamento tradicional traz, na sua maioria, métodos invasivos onde não há um tratamento direcionado. Já com o uso de tratamento direcionado, com drogas alvo acompanhado da terapia gênica, numerosos são os benefícios para a saúde da

mulher durante o processo de tratamento. Sendo válido destacar, assim como em Podo e colaboradores (2010), além da segurança e a eficácia no tratamento com esses medicamentos, também a toxicidade reduzida possibilitando diagnósticos mais fáceis, rápidos e precisos.

Bahreyni et al. (2020) descreveu que a imunoterapia baseada em nanopartículas possui grande potencial para superar essas limitações existentes nos tratamentos atuais do câncer de mama. E ainda relatou que atualmente existe um crescente corpo de evidências provando excelente eficácia e segurança com a imunoterapia contra o câncer mediada por nanopartículas em comparação com as estratégias de imunoterapia atuais. Segundo Bahreyni (2020), além dos estudos pré-clínicos descritos por sua equipe na revisão, vários ensaios clínicos estão sendo realizados para investigar a eficácia terapêutica da imunoterapia mediada por nanomedicina no câncer de mama avançado. Destacaram ser promissor a imunoterapia para o câncer de mama baseada em nanopartículas sendo usada em aplicação clínica como uma alternativa terapêutica às terapias convencionais em um futuro próximo.

Mielle et al. (2009) disserta nesse sentido, que dessa forma no diagnóstico do câncer é capaz de detectá-lo precocemente por meio de uso de nanopartículas magnéticas, combinadas a um sensor em miniatura de ressonância, aumentando a chance de sobrevivência do paciente com câncer evitando uma descoberta e tratamento tardio. Também cita que a nanomedicina traz uma solução potencial para esses problemas, onde os lipossomas e nanomateriais são uma das estruturas de nanopartículas mais eficazes, saudáveis e seguras que já foram desenvolvidas se comparada ao método tradicional.

Com o presente trabalho também verificou-se através de achados na literatura que o tratamento com a nanotecnologia oferece menos efeitos colaterais, como Boratto, (2016) que corrobora este resultado, visto que demonstrou que testes de câncer mamário em camundongos tratados com Doxil®, com a encapsulação da doxorubicina em lipossomas de circulação prolongada demonstra benefícios, como por exemplo a redução na incidência de efeitos adversos, dentre eles a toxicidade cardíaca

## 5 CONCLUSÃO

A revisão da literatura permitiu constatar que os nanomedicamentos estão em estágio inicial de desenvolvimento, porém demonstram que têm potencial de superar as limitações da quimioterapia convencional do câncer por sua capacidade de direcionar seletivamente as células cancerosas sem causar muitos danos ao tecido saudável.

Os trabalhos mencionados indicam que a nanomedicina vem trazendo uma solução potencial para esses problemas, onde os lipossomas e nanomateriais são uma das estruturas de nanopartículas mais eficazes, saudáveis e seguras que já foram desenvolvidas se comparadas ao método tradicional.

## REFERÊNCIAS

ABRAXANE. 2020. (On-line). Disponível em: <https://www.abraxanepro.com/about-abraxane/overview>. Acesso em: 03 dez. 2021.

AMORIM, G. **Esquema de quimioterapia**: TC. Rio de Janeiro: Potal Cancer de mama, 2022. Disponível em: <https://www.cancerdemamabrasil.com.br/esquema-de-quimioterapia-tc/>. Acesso em: 03 nov. 2021

ASHKBAR, A. *et al.* Tratamento do câncer de mama in vivo por abordagens fotodinâmicas e fototérmicas duplas com o auxílio de fotossensibilizador de curcumina e nanopartículas magnéticas. **Relatórios científicos**, [s.l.], v. 10, n. 1. dez. 2020.

BAHREYNI, A. *et al.* Emerging nanomedicines for effective breast cancer immunotherapy. **Journal of nanobiotechnology**, [s.l.], v. 18, n. 180, dez. 2020. DOI 10.1186 / s12951-020-00741-z. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33298099/>. Acesso em: 03 nov. 2021.

BORATTO, F. A. **Investigação da atividade antitumoral de lipossomas pH-sensíveis de circulação prolongada contendo doxorubicina em modelo animal experimental**. 2016. 97 f. Dissertação (Mestrado em Farmácia) - Universidade Federal de Minas gerais, Belo Horizonte, 2016. Disponível em: <https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/33810/3/DISSERTA%c3%87%c3%83O%2OVERS%c3%83O%20FINAL%20150120.pdf>. Acesso em: 03 nov. 2021.

CANCINO, J. *et al.* Nanotecnologia em medicina: aspectos fundamentais e principais preocupações. **Quím. Nova**, São Paulo, v. 37, n. 3, p. 521-526, jun. 2014. DOI 10.5935/0100-4042.20140086. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/qn/a/dcxWV4RTSSjxDK3SsbdR8rR/?lang=pt>. Acesso em: 20 ago. 2020.

CASTANEDA, S. A.; STRASSER, J. Updates in the Treatment of Breast Cancer with Radiotherapy. **Surgical oncology clinics of North America**, v. 26, n. 3, p. 371-382, 2017. DOI 10.1016 / j.soc.2017.01.013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28576177/>. Acesso em: 24 set. 2020.

CORTAZAR, P. *et al.* Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. **Lancet**, [s.l.], v. 384, n. 9938, p. 164-172, jul. 2014. DOI 10.1016 / S0140-6736 (13) 62422-8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24529560/>. Acesso em: 10 dez. 2020.

DEVITA, J. *et al.* **Principles & Practice of Oncology**. 10. ed. Washington: Wolters Kluwer, 2015.

DIMER, F. A. *et al.* Impactos da nanotecnologia na saúde: produção de medicamentos. **Química Nova**, [s.l.], v. 36, n. 10, 2013. DOI 10.1590/S0100-40422013001000007. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/qn/a/56df7PWHSLXXb8sJ9m7LBqj/?lang=pt>. Acesso em: 24 set. 2020.

DOUTORA Tânia Gewehr. 2021. (On-line). Disponível em: [www.taniagewehr.com.br](http://www.taniagewehr.com.br). Acesso em: 03 jan. 2022.

FRETTA, T. B. *et al.* Tratamento de reabilitação para dor em mulheres com câncer de mama. **BrJP**, São Paulo, v. 2, n. 3, p. 279-283, set. 2019. DOI 10.5935/2595-0118.20190049. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/brjp/a/PzZH8zkJnZV4Fb4QMcdDrcS/?lang=pt>. Acesso em: 24 jun. 2020.

GIULIANO, A. E. *et al.* Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. **Cancer Journal for Clinicians**, [s.l.], v. 67, n. 4, p. 2590-303, 2017. DOI 10.3322 / caac.21393. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28294295/>. Acesso em: 15 jul. 2020.

GHOSH, S. *et al.* Synergistic co-loading of vincristine improved chemotherapeutic potential of Pegylated liposomal doxorubicin against triple negative breast cancer and non-small cell lung cancer. **Nanomedicine: nanotechnology, biology, and medicine**. [S. L.], v. 31, n. 102320, out. 2020. DOI 10.1016 / j.nano.2020.102320. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33075540/>. Acesso em: 03 jun 2021.

HAMMOND, M. E. H *et al.* Recomendações de diretrizes da Sociedade Americana de Oncologia Clínica / College Of American Pathologists para testes imunohistoquímicos de receptores de estrogênio e progesterona no câncer de mama. **Journal of Oncology Practice**. [S. L.], v. 28, n. 16, p. 2784-2795, 2010. DOI 10.1200 / JCO.2009.25.6529. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20404251/>. Acesso em: 24 ago. 2020.

HERRERO, E.; MEDARDE, A. Advanced targeted therapies in cancer: Drug nanocarriers, the future of chemotherapy. **European journal of pharmaceuticals and biopharmaceutics**, [S. I.], v. 93, p. 52-79, 2015. DOI 10.1016 / j.ejpb.2015.03.018.: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25813885/>. Acesso em: 12 out. 2020.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Atlas on-line de mortalidade**. Rio de Janeiro: INCA, 2020.

JANG, S. *et al.* A acupuntura como uma terapia adjuvante para o manejo dos sintomas relacionados ao tratamento em pacientes com câncer de mama: revisão sistemática e meta-análise (compatível com PRISMA). **Medicine**, [S. I.], v. 99, n. 50, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33327222/>. Acesso em: 10 dez. 2021.

KWAN, A. *et al.* Oncolytic Virotherapy Treatment of Breast Cancer: Barriers and Recent Advances. **Viruses**, [S. I.], v. 13, n. 6, p. 11-28, jun. 2021. DOI 10.3390 / v13061128. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34208264/>. Acesso em: 10 dez. 2021.

MIELLE, E. *et al.* Formulação de paclitaxel ligada à albumina (Abraxane ABI-007) no tratamento do câncer de mama. **Jornal Internacional de Nanomedicina**, [S. I.], v. 4, 2009. DOI 10.2147 / ijn.s3061. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19516888/>. Acesso em: 12 out. 2020.

ONCO Center. Efeitos colaterais da radioterapia: quais são os principais e que fazer com eles? São Paulo: Onco clinica, 201?. Disponível em:

<https://oncocentermedicos.com.br/efeitos-colaterais-da-radioterapia-quais-sao-os-principais-e-o-que-fazer-com-eles/>. Acesso em: 03 dez. 2021.

PODO, F. et al. Câncer de mama triplo-negativo: desafios atuais e novas perspectivas. **Molecular oncology**, [S. l.], v. 4, n. 3, p. 209-229, 2010. DOI 10.1016 / j.molonc.2010.04.006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20537966/> Acesso em: jan. 2021.

SCIENCE Photo. Doxil. EUA: Science Photo, 2022. Disponível em:

[https://www.sciencephoto.com/search?search=&q=doxil&media\\_type=images](https://www.sciencephoto.com/search?search=&q=doxil&media_type=images). Acesso em: 03 dez. 2021.

TANG, X. et al. O uso de nanopartículas no tratamento do câncer de mama. **Nanomedicina**, [S. l.], v. 12, n. 19, p. 2367-2388, 2017. DOI 10.2217 / nnm-2017-0202. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28868970/>. Acesso em: dez.2021.

VIEIRA, D. B.; GAMARRA, L. F. Avanços na utilização de nanocarreadores no tratamento e no diagnóstico de câncer. **Einstein**, São Paulo, v. 14, n. 1, p. 99-103, mar. 2016. DOI 10.1590/S1679-45082016RB3475. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/eins/a/JRMKQqLVQjqzVN4yWbzfFQk/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 05 jan. 2021.

WEAVER, B. A. How Taxol/paclitaxel kills cancer cells. **Molecular biology of the cell**, [S. L.], v. 25, n. 18, p. 2677-2681, 2014. DOI 10.1091 / mbc.E14-04-0916. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4161504/>. Acesso em: 07 set. 2020.

YOKOE, T. et al. Clinical benefit of treatment after trastuzumab emtansine for HER2-positive metastatic breast cancer: a real-world multi-centre cohort study in Japan (WJOG12519B). **Breast cancer**, [S. l.], v. 28, n. 3, p. 581-591, maio 2021. DOI 10.1007 / s12282-020-01192-y. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33389616/>. Acesso em: 10 dez. 2021.