



NANOPARTÍCULAS EMPREGADAS NO TRATAMENTO DO CÂNCER COLORRETAL – UMA REVISÃO

MARIA CLARA LINO JUSTINO; GRACIELE NÓBREGA NASCIMENTO; RAFAELLA MORENO BARROS

RESUMO

O câncer é causado pela mitose sucessiva das células de forma desenfreada. O câncer colorretal é uma neoplasia maligna que ocorre no intestino grosso e reto, muito comum no tubo digestivo. Muitas vezes, o neoplasma maligno é resistente ao tratamento convencional devido ao aumento da expressão de genes relacionados ao efluxo destes medicamentos do interior para o meio ambiente extracelular. Devido os efeitos colaterais decorrentes dos tratamentos convencionais como quimioterapia e/ou radioterapia, muitos pacientes apresentam dificuldade em aderir corretamente a terapia farmacológica. Diante desta premissa, pesquisadores de diferentes áreas desenvolvem pesquisas na área da Nano-oncologia. De acordo com esta nova metodologia, as nanopartículas são utilizadas no tratamento da célula neoplásica sem causar nenhum ou poucos danos nas células normais, garantindo uma terapêutica mais idônea. Portanto, o presente estudo realizou uma revisão narrativa da literatura para analisar as características de nanopartículas como um sistema de liberação de IFA no tratamento do câncer colorretal. A pesquisa foi realizada utilizando bases de dados Google Scholar, Lilacs, PubMed e Scielo, com artigos científicos publicados no período de 2018 a 2022. Através dos resultados obtidos, destacou-se as nanopartículas poliméricas e as nanopartículas lipossomais, evidenciou-se PZ teve uma grande variação (~179), os valores de PDI obtidos (~0,25) mostram que as nanopartículas apresentam homogeneidade relativa de tamanho. A curcumina e o 5-fluorouracil (5-FU) foram os principais princípios ativos mais citados, sendo que a curcumina inibe o maior número de vias de sinalização, mostrando efeitos benéficos na prevenção do câncer de cólon. Diante disso, a caracterização físico-química das nanopartículas (tamanho da partícula, PDI, PZ, EE%) apresentaram resultados animadores, sendo um potencial escolha para o desenvolvimento de novos sistemas de liberação de IFA para o tratamento de cancer colorretal.

Palavras-chave: Nanocarreadores; Antineoplásicos; Neoplasias Colorretais; Tecnologia Farmacêutica.

1 INTRODUÇÃO

O câncer colorretal (CC) é uma neoplasia maligna que ocorre no intestino grosso e reto, sendo a mais comum do tubo digestivo e atinge cerca de 1 em 23 (4,3%) homens e 1 em 25 (4%) mulheres. Atualmente nos Estados Unidos, o CC é a terceira principal causa de mortes relacionadas ao câncer em homens e mulheres, porém, a taxa de mortalidade vem caindo para ambos os sexos (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2020).

O Instituto Nacional de Câncer estimou que para cada ano do triênio 2020/2022, seriam diagnosticados no Brasil 41.010 novos casos de CC, sendo 20.540 (50,09 %) em homens e 20.470 (49,91 %) em mulheres. Tais valores correspondem a um risco estimado de 19,63 casos novos a cada 100 mil homens e 19,63 para cada 100 mil mulheres (INCA, 2020).

O paciente diagnosticado com CC pode ser submetido à cirurgia de ressecção, quimioterapia pré-operatória (neoadjuvante) ou pós-operatória (adjuvante). Para os pacientes com câncer retal localmente avançado, o tratamento preconizado é a radioterapia, associada à quimioterapia e a cirurgia do mesorreto. Na quimioterapia leva-se em consideração a toxicidade apresentada pelo paciente durante o uso da terapia (PAPPEN, PAPPEM, MENDES, 2022).

Geralmente, o tratamento quimioterápico promove efeitos colaterais que dificultam a adesão ao tratamento e, conseqüentemente, a recuperação do bem-estar do paciente. Contudo, novos sistemas de liberação de insumo farmacêutico ativo (IFA) vêm sendo explorados no tratamento de diferentes tipos de câncer. Dentre eles, as nanopartículas (NPs) para uso na oncologia estão colaborando com a efetividade do tratamento (MACHADO et al., 2019).

A engenharia do nanocarreador é utilizada para aumentar a estabilidade, especificidade e eficiência de sistemas de entrega de ácido nucleico não viral. Esta técnica tem por vantagem favorecer a utilização de materiais de ocorrência natural ou sintéticos que podem eliminar as respostas imunes, como fármacos e genes, apresentando baixa toxicidade a células saudáveis e alta especificidade ao tumor, direcionando então a liberação dos agentes terapêuticos (PITTA et al., 2021).

Devido à superfície das nanopartículas imune serem quimicamente inerte, o tempo de retenção da formulação in vivo é aumentado em consequência da diminuição na enzima de degradação e sequestro por fagócitos, favorecendo à utilização destes sistemas. Como também, possuem a capacidade, por exemplo, de direcionar o IFA para o sítio específico, aumentar a permeação cutânea, melhorar sua absorção pelo trato gastrointestinal, proteger contra degradação física, química e enzimática, entre outros (KHOSA; REDDI; SAHA, 2018; PITTA et al., 2021).

Vale ressaltar que de acordo com a resolução 288 de 1996 (Conselho Federal de Farmácia) informa que “é atribuição privativa do farmacêutico a competência para o exercício da atividade de manipulação de drogas antineoplásicas e similares nos estabelecimentos de saúde”. A farmácia oncológica sujeita-se a compreensão avançada do tratamento e manejo de pacientes com doenças malignas, assim, o Farmacêutico participa ativamente de todas as etapas do processo de tratamento do paciente, desde o seu desenvolvimento (SANTOS et al., 2021).

Diante do exposto, o objetivo desse trabalho foi realizar uma revisão narrativa da literatura, publicados entre os anos 2018 a 2022 para analisar as características de nanocarreadores como um sistema de liberação de IFA no tratamento do câncer colorretal

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica exploratória, na modalidade de revisão narrativa, que de acordo com Cordeiro e colaboradores (2007) possui uma temática aberta e não possui um protocolo rígido de execução. Os artigos foram pesquisados manualmente, a fim de analisar as características de nanocarreadores como um sistema de liberação de IFA no tratamento do câncer colorretal. Para isso, as buscas foram realizadas em bases de dados como Google acadêmico, Lilacs, PubMed e Scielo através de descritores "*Nanocarriers, Nanoparticles and colorectal cancer*" e "*Physicochemical characterization and colorectal cancer*", respeitando os princípios éticos durante a busca, bem como os direitos autorais e referências.

Durante a seleção dos artigos, os critérios de inclusão utilizados foram os artigos publicados entre os últimos 5 (cinco) anos (2018-2022), ter livre acesso, avaliação das características da nanopartícula como a composição das nanopartículas, o tipo de insumo farmacêutico, tamanho das partículas, potencial zeta, índice de polidispersividade (PDI) e a

eficiência em encapsulamento; foram considerados critérios de exclusão: não se referir ao tema proposto pela pesquisa e não abordar as características da nanopartícula.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após a aplicação das palavras chaves e dos parâmetros de inclusão e exclusão foram incluídos na pesquisa 15 estudos que atenderam aos critérios. A Tabela I apresenta os artigos selecionados para a revisão narrativa da literatura, com destaque das características de nanocarreadores como um sistema de entrega no tratamento do câncer colorretal.

Tabela 1. Artigos selecionados e características físico-químicas das nanopartículas (NPs) desenvolvidas para o tratamento do câncer colorretal;

Autor	Composição da nanopartícula	Insumo farmacêutico	Tamanho da partícula (nm)	Potencial zeta (mV)	Índice de polidispersividade (PDI)	Eficiência em encapsulamento (%)
Rashediet al., 2019.	NPs de quitosana	Quercetina	179 ± 28	+53,5 ± 5	0,508	~96
Almoshar et al., 2022	Nanocubossomo	Curcumina (CUR) e Temozolomida (TMZ)	150,8 ± 5,6	- 35,2 ± 2,3	0,152	67,43 ± 2,16 e 75,55 ± 3,25
Bakar; Turk, 2022.	Nanotransportadores de polietilenoglicol-bloco- poli(ε-caprolactona) (PEG-block-PCL)	Lonidamina	< 200	-16,2 ± - 27,8	0,201 - - 0,671	>85
Behzad et al., 2019	NPs lipossômicas decoradas com ácido hialurônico	5-fluorouracil (5-FU)	144±77	-19	0,2	91
Pool et al., 2018	NPs de sílica peguilada (PEG-SiNPs)	Genisteína	35,66 ± 2,05	+ 9,54 ± 0,994	0,303 ± 0,07	51
Radu, et al., 2019	NPs de poli (3-hidroxi-butilato-co-3-hidroxi-valerato) (PHBHV)	5-FU	420 ± 10	-2,31	0,39	35

Liu et al., 2022	NPs compostas de polissacarídeo-zeína	CUR	188,8–346,4	-30,0, -56,9 e -34,4	0,13, 0,33 e 0,25	17 – 22
Ibrahim et al., 2022	NPs sensíveis ao pH	5-FU e leucovorina (LV)	405,0	-20,0	0,33	85,4 5 e 74,0 4
Kotla et al., 2021	Sistema NPs híbrido polimérico funcionalizado com hialuronano (HA) (NPs de Cur-HA)	CUR	187,7±3,35	- 51,7±0,4	0,174±0,025	8,6
Andima et al., 2018	NPs de poli(ácido láctico-glicólico) (PLGA) e copolímeros em bloco de poli(etileno)glicol)- bloco-poli(ácido láctico) (PEG-PLA)	β-Sitosterol (β-Sit)	215,0±29,7 e 240,6±23,3	-13,8±1,61 e -23,5±0,27	< 0,2	62,89 ±4,66 e 51,83 ±19,72
Kansom et al., 2021	NPs de N-naftil-N,O-succinil quitosano (NSCS)	Doxorrubicina	193,83 ± 1,65	(-) 31,40 ± 0,43	0,207 ± 0,054	76,4 2 ± 1,4 5
Alomrani et al., 2019	Lipossomas, Quitossomas e CSNPS	5-FU	234, 146 e 108	28,8	0,26, 0,23 e 0,31	37,46 e 42%
Alshetaili et al., 2018	NPs à base de ácido poliláctico-glicólico (PLGA)	Malato de sunitinibe	132,9	-38,12	0,115	52,42
Samy et al., 2022	NPs de poli(ácido D, L-láctico-co-glicólico)	5-FU	212,3±48,2	- 48,3±2,7	0,448	24,8 ±0,21

Ruman et al., 2021	Sistemas de Nanoentrega à base de Quitosana	Oxaliplatin	76,3±13,7	31,5±0,6	0,28	83,7±2,4
--------------------	---	-------------	-----------	----------	------	----------

Consideram-se como nanopartículas, partículas com diâmetro médio de até 1000 nm. As nanopartículas podem ser caracterizadas conforme seu diâmetro hidrodinâmico, índice de polidispersão (PDI), tamanho da partícula, potencial zeta (PZ), potencial hidrogeniônico (pH) e eficiência de encapsulação (EE%). O PDI é importante para determinar o grau de homogeneidade quanto ao tamanho de partícula, logo, valores menores que 0,3 indicam homogeneidade. O PZ indica a carga elétrica da superfície da nanopartícula. Os valores ideais são acima de +30 mV ou -30 mV, indicando a estabilidade elétrica das nanopartículas e a capacidade de evitar a aglomeração entre elas (MIODUSKI; FERRARI, 2017). Os resultados obtidos do PZ nos estudos tiveram uma grande variação já os valores de PDI obtidos nos trabalhos nos mostram que as nanopartículas apresentam homogeneidade relativa de tamanho. A EE% descrita nos trabalhos são variáveis no geral apresentando melhores índices nas nanopartículas lipossômicas.

Atualmente tem sido muito utilizado no tratamento de alguns tipos de câncer, dentre as nanopartículas conduzidas a utilização no câncer colorretal destacam-se nesta pesquisa, as nanopartículas poliméricas e as nanopartículas lipossomais.

Os lipossomas são nanocarreadores que podem ser associados a anticorpos monoclonais que tem na sua composição uma ou mais bicamadas lipídicas concêntricas, sendo possível carrear fármacos hidrofílicos e hidrofóbicos, levando a bons resultados terapêuticos quando direcionados a tipos celulares específicos que constituem tumores sólidos. Sendo o desenvolvimento desses sistemas de liberação uma estratégia terapêutica crescente mantendo uma concentração do ativo por um tempo maior na concentração desejada, garantindo uma comodidade posológica ao paciente e reduzindo toxicidades (ANDRADE et al., 2022)

As nanopartículas poliméricas diminuem acentuadamente o lado sistêmico dos efeitos de drogas anticancerígenas altamente tóxicas e podem aumentar a biodisponibilidade de produtos pouco solúveis, como algumas drogas e fornecer sua liberação sustentada. Como principais materiais para a síntese de nanopartículas poliméricas biodegradáveis temos o poli (ácido lático e ácido glicólico) –PLGA, poli (ácido lático) –PLA, quitosana e policaprolactona. Apresentam vantagem em relação às demais nanopartículas, pois suas propriedades físico-químicas podem ser controladas de acordo com a composição dos monômeros constituintes (NEVES et al., 2022). As nanopartículas de quitosana exibem melhor performance da capacidade de adsorção de metais pesados devido ao tamanho, estabilidade físicoquímica e a alta área de superfície específica (KOBASHIGAVA, 2021).

As nanopartículas poliméricas têm sido empregadas também no tratamento do câncer colorretal, por apresentarem mucoadesão, essa qualidade pode prolongar o tempo de permanência do sistema no local alvo, contribuindo na interação com a membrana biológica e, portanto, proporcionando um aumento da concentração do fármaco no local de ação (SILVA; DIAS, 2021).

Uma gama de quimioterápicos é empregada no tratamento do CC, sejam eles sozinhos ou combinados com outros Insumos Farmacêuticos Ativos (IFA) (LISZBINSKI, 2018). As IFA antineoplásicas são utilizados para destruir as células tumorais e, a combinação de vários agentes terapêuticos com diferentes mecanismos de ação, é uma estratégia eficaz no tratamento do câncer, oferecendo muitos benefícios (GULART, et al. 2021). Dentre as principais IFA, evidenciou-se que a Curcumina e o 5-fluorouracil (5-FU) foram os principais IFA mais citadas.

A Curcumina possui uma ampla gama de propriedades farmacológicas e é um potente inibidor da proliferação de células cancerosas, inibindo a bomba ATPase-Cálcio, aumentando a concentração de cálcio citosólico, causando assim, estresse no retículo endoplasmático e levando a morte celular programada, apoptose (GANASSIN, 2020). De acordo com Amad e colaboradores (2019) a curcumina mostra efeitos benéficos na prevenção do câncer de cólon, pois é um fitoquímico que inibe o maior número de vias de sinalização, transdução e transcrição, tendo como potente efeito no câncer, a ação antiproliferativa, apoptótica, anti-angiogênica e anti-metastática, pois, através da apoptose de diversas células malignas vai inibir o crescimento tumoral e vai agir conforme os mecanismos da maioria dos agentes quimioterápicos, mas sem prejudicar as células normais.

O 5-FU é um fármaco que atua na via do folato, essencial para a síntese de DNA e divisão celular, promovendo quebra do material genético, porém, assim como os demais quimioterápicos anti tumorais, apresenta muitos efeitos colaterais, relacionados à toxicidade renal, cardíaca, hepática e mucosite, usualmente manifestadas como alterações cutâneas e de mucosa, e disfunções gastrintestinais, cardiovasculares e hematopoiéticas, sendo necessário uma pausa entre as aplicações para que seja detoxificada pela via hepática e excretada pela urina (LISZBINSKI, 2018; JORNADA, 2018).

Apesar do avanço científico e tecnológico, diversos países discutem a regulamentação global ou unificada sobre nanotecnologia, pois ainda são desconhecidas as potencialidades danosas que podem causar ao corpo humano e a natureza. Agências internacionais como a Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OCDE), a União Europeia, as normas ISO, Food and Drug Administration (FDA), ANF-Asia Nano Forum, entre outras, são exemplos de órgãos que estão discutindo essa problemática. Atualmente, cada país avalia de forma individual os nanoproductos e registra através de agências sanitárias e reguladoras locais (HUPFFER; LAZZARETTI, 2019).

4 CONCLUSÃO

O desenvolvimento de nanocarreadores de IFA ou substâncias tóxicas para as células tumorais pode representar um caminho para favorecer o ataque às células cancerígenas com redução de efeitos colaterais. Destacaram-se as nanopartículas poliméricas e as nanopartículas lipossomais como sistemas de escolha para liberação de IFA usados no tratamento quimioterápico, evidenciando-se a Curcumina e o 5-fluorouracil (5-FU). Dentre os estudos analisados, alguns possuem resultados significativos em relação a caracterização físico-química (tamanho da partícula, PDI, PZ, EE%) de nanocarreadores utilizados no tratamento de CC. Apesar da variação observada nos diferentes trabalhos, as nanopartículas desenvolvidas apresentam-se promissoras e eficazes para futura aplicação na oncologia colorretal. Entretanto, a regulamentação mundial da nanotecnologia ainda é um tema que precisa ser bastante discutido.

REFERÊNCIAS

ALMOSHARI, Y. *et al.* Development of nanocubosomes co-loaded with dual anticancer agents curcumin and temozolomide for effective Colon cancer therapy. **Drug Delivery**, v. 29, n. 1, p. 2633-2643, 2022.

ALOMRANI, A, *et al.* The use of chitosan-coated flexible liposomes as a remarkable carrier to enhance the antitumor efficacy of 5-fluorouracil against colorectal cancer. **Saudi Pharmaceutical Journal**. v, 27. p. 603-611. 2019.

ALSHETAILI, A. *et al.* Characteristics and anticancer properties of Sunitinib malate-loaded poly-lactic-co-glycolic acid nanoparticles against human colon cancer HT-29 cells lines.

Tropical Journal of Pharmaceutical Research July. v.7 n.17, p. 1263-1269. 2018. AMAD, P.S. *et al.* Os efeitos preventivos da curcumina e dos micronutrientes no câncer de cólon e reto. **Brazilian Journal of Health Review**. v. 2, n. 2, p. 1438-1443. 2019.

AMERICAN CANCER SOCIETY. **Key Statistics for Colorectal Cancer**. Last Revised: January 12, 2022. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/colon-rectal-cancer/about/key-statistics.html>. Acesso em: 26 ago. 2022.

ANDIMA, M. *et al.* Evaluation of β -Sitosterol loaded PLGA and PEG-PLA nanoparticles for effective treatment of breast cancer: Preparation, physicochemical characterization, and antitumor activity. **Pharmaceutics**, v. 10, n. 4, p. 232, 2018.

BAKAR, F.; TURK, C.T.S. Lonidamine Loaded Poly (Ethylene Glycol)–Block–Poly (ϵ -Caprolacton) Nanocarriers Inhibited the Proliferation of Colorectal Cancer Cells Through G0/G1 Cell Cycle Arrest. **Social Science Research Network**. 2022. Disponível em: https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=4139206 . Acesso em: 29 de agosto de 2022.

GANASSIN, R. **Desenvolvimento de nanopartículas lipídicas sólidas para carregamento de curcumina e análise de sua atividade contra células de câncer colorretal murino CT26**. Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Nanociência e Nanobiotecnologia, do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade de Brasília, como parte integrante dos requisitos para a obtenção de título de Doutor em Nanociência e Nanobiotecnologia. Orientador: Luis Alexandre Muehlmann. 2020.

GOMES, K.G.S; NETA, M.S.B.S; MARTINS, M.E.P. Perspectivas de tratamento do câncer colorretal a partir da crisina. **Revista Multidisciplinar e de Psicologia**. v.12, n.40. 2018.

GULART, B.D.; SARI, M.H.M; FERREIRA, L.M. A associação do cetuximabe na terapia do câncer colorretal: uma revisão da literatura. **Disciplinarum Scientia.Série: Ciências da Saúde**. v. 22, n. 1, p. 333-352. 2021.

HUPFFER, H. M.; LAZZARETTI, L. L. Nanotecnologia E Sua Regulamentação No Brasil. **Revista Gestão e Desenvolvimento**, v. 16, n. 3, p. 153, 2019.

IBRAHIM, B. *et al.* pH-Sensitive nanoparticles containing 5-fluorouracil and leucovorin as an improved anti-cancer option for colon cancer. **Nanomedicine**, v. 17, n. 6, p. 367-381, 2022.

INCA, Instituto Oncoguia. **Estatística para Câncer Colorretal**. Atualização: set 15, 2020. <http://www.oncoguia.org.br/conteudo/estatistica-para-cancer-colorretal>. Acesso em: 26 ago. 2022.

JORNADA, D.H. **Efeito da associação da taurina e do 5-fluorouracil em câncer de cólon induzido por DMH. Planejamento e síntese de pró-fármacos derivados**. Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Área de Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos da Faculdade de Ciências Farmacêuticas, como parte dos requisitos para a Defesa de Doutorado em Ciências Farmacêuticas. Orientadora: Chung Man Chin. 2018.

KANSOM, T. et al. Doxorubicin-loaded N-naphthyl-N,O-succinyl chitosan micelles for colon cancer treatment. **Science, Engineering and Health Studies**. 2015.

KHOSA, A.; REDDI, S.; SAHA, R. N. Nanostructured lipid carriers for site-specific drug delivery. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, v. 103, n. April, p. 598–613, 2018.

KOBASHIGAVA, R.S. **Síntese e caracterização de nanopartículas de quitosana para adsorção de metais pesados**. Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Engenharia de Bioprocessos e Biotecnologia da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara, da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, para obtenção do grau de Engenheiro(a) de Bioprocessos e Biotecnologia. Orientador: Prof. Dr. Fernando Lucas Primo. 2021.

KOTLA, N. G. *et al.* An orally administrated hyaluronan functionalized polymeric hybrid nanoparticle system for colon-specific drug delivery. **Nanomaterials**, v. 9, n. 9, p. 1246, 2019.

LIU, L. *et al.* Polysaccharide-Zein Composite Nanoparticles for Enhancing Cellular Uptake and Oral Bioavailability of Curcumin: Characterization, Anti-colorectal Cancer Effect, and Pharmacokinetics. **Frontiers in Nutrition**, v. 9, 2022.

MACHADO, F. C. et al. Effect of curcumin-nanoemulsion associated with photodynamic therapy in breast adenocarcinoma cell line. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 27, n. 9, p. 1882–1890, 2019.

MANSOORI, B. *et al.* Hyaluronic acid-decorated liposomal nanoparticles for targeted delivery of 5-fluorouracil into HT-29 colorectal cancer cells. **Journal of cellular physiology**, v. 235, n. 10, p. 6817-6830, 2020.

MIODUSKI, J.M; FERRARI, P.C.F. Desenvolvimento de nanopartículas poliméricas contendo ácidos graxos para tratamento de parasitoses. **EAIC**. 2017.

NEVES, K.J.S. *et al.* Sistemas de entrega de drogas baseados em nanotecnologia: nanopartículas poliméricas para tratamento de câncer. **Brazilian Journal of Development**. v.8, n.4, p.24770-24787. 2022.

PAPPEN, Emelin; PAPPEN, Morgana; MENDES, Cássia Regina Alves. Avaliação dos tratamentos quimioterápicos utilizados na terapia de câncer colorretal: Uma revisão narrativa. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 8, p. e27411830388-e27411830388, 2022.

PITTA, Marina Galdino da Rocha *et al.* Nanocarreadores aplicados ao tratamento do câncer de mama. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 10, p. e392101018966-e392101018966, 2021.

POOL, H. *et al.* Development of genistein-PEGylated silica hybrid nanomaterials with enhanced antioxidant and antiproliferative properties on HT29 human colon cancer cells. **American journal of translational research**, v. 10, n. 8, p. 2306, 2018.

RASHEDI, J. *et al.* Anti-tumor effect of quercetin loaded chitosan nanoparticles on induced colon cancer in wistar rats. **Advanced Pharmaceutical Bulletin**, v. 9, n. 3, p. 409, 2019.

RADU, I.C. *et al.* Poly (3-hydroxybutyrate-CO-3-hydroxyvalerate) PHBHV biocompatible

nanocarriers for 5-FU delivery targeting colorectal cancer. **Drug delivery**, v. 26, n. 1, p. 318-327, 2019.

RUMAN, U. *et al.* Synthesis and Characterization of Chitosan-Based Nanodelivery Systems to Enhance the Anticancer Effect of Sorafenib Drug in Hepatocellular Carcinoma and Colorectal Adenocarcinoma Cells. **Nanomaterials**. 2021.

SAMY, M. *et al.* Preparation, Characterization and In vitro Biological activity of 5-Fluorouracil Loaded onto poly (D, L-lactic-co-glycolic acid) Nanoparticles. 2022.

SANTOS, C.M.N. *et al.* Atuação e avanços do profissional farmacêutico no âmbito oncológico. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 9, p. e9210915794-e9210915794, 2021.