



Ministério da Saúde

FIOCRUZ  
Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA POLITÉCNICA DE SAÚDE  
JOAQUIM VENÂNCIO

**Júlia Daltro Koppe**

**NANOTECNOLOGIA APLICADA AO TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA FEMININO**

**Rio de Janeiro**

**2022**

**Júlia Daltro Koppe**

**Nanotecnologia aplicada ao tratamento do câncer de mama feminino**

**Projeto de monografia apresentado à Escola  
Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio –  
Fundação Oswaldo Cruz (EPSJV-Fiocruz) como  
requisito parcial para aprovação no Curso Técnico  
em Análises Clínicas**

**Orientador(a):** Marcos Vinicius Mota Machado

**Rio de Janeiro**

**2022**

**Júlia Daltro Koppe**

**Nanotecnologia aplicada ao tratamento do câncer de mama feminino**

Projeto de Monografia apresentado como requisito parcial para aprovação no Curso Técnico em Análises Clínicas.

Aprovado em \_\_/\_\_/\_\_.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Marcos Vinicius Mota Machado  
EPSJV/FIOCRUZ

---

Karla Martins Bezerra  
EPSJV/FIOCRUZ

---

Wallace Lopez Silva  
EPSJV/FIOCRUZ

Rio de Janeiro

2022



*Dedico esse trabalho principalmente a minha avó por ter conseguido vencer essa doença e a todas as mulheres que sofrem ou já sofreram com o câncer de mama.*

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus primeiramente por todas as bênçãos concedidas, por ter me ajudado a não desistir em frente aos obstáculos e por ter me permitido chegar até aqui. Nada seria possível sem a ajuda Dele.

Aos meus pais e a minha irmã por sempre me apoiarem e torcerem pelas minhas conquistas e nunca duvidarem da minha capacidade. Agradeço principalmente a minha mãe e meu pai que sempre fizeram esforços para que eu tivesse o que eles não tiveram a oportunidade de ter, uma educação de qualidade e oportunidades que eles nunca tiveram.

Ao Guilherme, meu namorado, por sempre ter estado presente nos momentos que eu mais precisei, me dando consolo e apoio, e por nunca ter me deixado desistir desse projeto, por me ensinar a lidar com os obstáculos e me ensinar a verdadeira forma do companheirismo e da cumplicidade.

Ao meu orientador professor Marcos Vinicius Mota Machado por toda dedicação e carinho com o meu trabalho, por ter aceitado meu pedido de ser meu orientador e se debruçado nesse projeto para que se tornasse realidade, pelo tempo investido em mim e por depositar sua confiança e me dar total liberdade para a criação desse projeto.

Aos amigos que tive a oportunidade e o grande prazer de ter conhecido na Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio, especialmente: Raphaela dos Santos, minha melhor amiga, agradeço pela amizade e cumplicidade que construímos nesses 4 anos e por sempre me apoiar e estar presente em todos os momentos; Gabriel Barros; Giovanna Rech; João Pedro Vianna; Julia Pessoa e Thayanne Pereira, ao longo desses quatro anos passamos por momentos e trocas incríveis, que eu possa acompanhá-los de perto em cada conquista.

Ao Laboratório de Hanseníase por ter me acolhido e pela oportunidade de aprendizado e incríveis experiências nesses cinco meses de estágio.

Aos membros da banca examinadora por terem cedido seu tempo e aceitado o convite, colaborando para a melhoria deste trabalho.

A minha pessoa por nunca ter desistido deste projeto mesmo com todas as dificuldades que tive ao longo desse ano, todo o cansaço físico e mental, e a noites mal dormidas para que este trabalho tenha tudo de mim.

Por fim, agradeço a Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio – Fundação Oswaldo Cruz (EPSJV-Fiocruz) pelo apoio institucional, por ter me proporcionado um ensino excepcional, imprescindível para a construção de um bom profissional da saúde, pelo incentivo durante esses quatro anos de indagar e fazer questionamentos, e por ter feito parte da minha formação como pessoa e me tornado quem sou hoje.

*“O grande ganho seria a liberdade de pensamento. As mulheres, mais do que os homens, estão presas à tradição e à autoridade. O que o pai, o irmão, o médico e o ministro falam é aceito sem questionamentos. Até que as mulheres abandonem essa reverência pela autoridade, elas não se desenvolverão. Quando fizerem isso, quando chegarem à verdade por meio de suas investigações, quando a dúvida as levar à descoberta, a verdade que obtiverem será delas, e suas mentes trabalharão sem restrições.”* **Maria Mitchell**

## RESUMO

Este projeto tem como objetivo falar sobre como a nanotecnologia tem ajudado em desenvolvimentos para o tratamento do câncer, especificamente o câncer de mama feminino. A nanotecnologia tem como propriedade que determinados materiais sejam construídos átomo a átomo, ou seja, utiliza-se dessas moléculas como peças fundamentais, de maneira que tais materiais tenham propriedades construídas de forma desejada, com características divergentes da escala macroscópica. A área no qual engloba os conhecimentos interdisciplinares da aplicação da nanotecnologia na área médica, conhecido como nanomedicina, consiste em utilizar de ferramentas e meios nanométricos para auxiliar no tratamento e se obter bons resultados, para que a incidência de mortes de pessoas causadas pelos tumores malignos da mama, mais especificamente mulheres, diminua de acordo com esses tratamentos. Dessa forma, que o presente estudo será desenvolvido com fundamento em como a nanotecnologia vem sendo aplicada através de novos métodos terapêuticos acerca do câncer de mama feminino e sua importância no avanço do tratamento da doença, apesar de na atualidade existirem novas pesquisas, ainda é uma temática que está sendo estudada e em fase de testes.

**Palavras-chave:** Nanotecnologia, tratamento do câncer de mama, câncer de mama.

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

**AFM** – Microscópio de Força Atômica.

**BRCA** – Gene do câncer de mama.

**DNA** – Ácido desoxirribonucleico.

**ERP** – Efeito de retenção e permeabilidade aumentadas.

**FDA** – Food and Drug Administration.

**HER 2** – Receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano.

**IBM** – International Business Machine.

**INCA** – Instituto Nacional do Câncer.

**MIT** – Instituto de Tecnologia de Massachusetts.

**NEC** – Nippon Electric Company.

**NM** – Nanômetro.

**NLS** – Nanopartículas Lipídicas Sólidas.

**NP** – Nanopartículas.

**RE** – Receptor de estrogênio.

**RP** – Receptor de progesterona.

**STM** – Microscópio de Varredura por Tunelamento.

**TNM** – Sistema de classificação de tumores malignos.

**UICC** – União Internacional Contra o Câncer.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> – Câncer -----	15
<b>Figura 2</b> – Surgimento do Câncer -----	16
<b>Figura 3</b> – Representação espacial das taxas ajustadas de incidência por neoplasia maligna da mama -----	17
<b>Figura 4</b> - Representação gráfica da escala nanométrica -----	19
<b>Figura 5</b> – Arquitetura da mama feminina-----	23
<b>Figura 6</b> – Interior da mama feminina -----	24
<b>Figura 7</b> – Processo de oncogênese -----	28
<b>Figura 8</b> – Classificação do câncer de mama: tumores primários e linfonodos -----	30
<b>Figura 9</b> – Classificação do câncer de mama: metástases -----	31
<b>Figura 10</b> – Representação do microscópio de tunelamento com varredura (STM) -----	34
<b>Figura 11</b> – Fotografia de Richard Feynman -----	37
<b>Figura 12</b> – Marcos históricos da nanotecnologia -----	38
<b>Figura 13</b> – Representação dos mecanismos da captação celular específica e do efeito EPR ---	40
<b>Figura 14</b> – Representação da vetorização passiva -----	41
<b>Figura 15</b> – Estrutura e composição de uma nanopartícula lipossoma -----	43
<b>Figura 16</b> – Representação esquemática das nanopartículas poliméricas -----	45

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> – Sistema TNM .....	30
-------------------------------------	----

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b>	<b>14</b>
1.1 O QUE É CÂNCER	14
1.2 COMO SURGE O CÂNCER	15
1.3. CÂNCER DE MAMA	16
1.4. O QUE É NANOTECNOLOGIA	18
<b>1.5. JUSTIFICATIVA</b>	<b>20</b>
<b>2. OBJETIVOS</b>	<b>21</b>
2.1. OBJETIVO GERAL	21
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	21
<b>3. METODOLOGIA</b>	<b>22</b>
<b>4. CAPÍTULO 1</b>	<b>23</b>
4.1. ANATOMIA DA MAMA FEMININA	23
4.2. FORMAÇÃO DO CARCINOMA MAMÁRIO	25
4.3. ESTÁGIOS DO CÂNCER DE MAMA	29
4.4. TRATAMENTOS CONVENCIONAIS MAIS UTILIZADOS	32
<b>5. CAPÍTULO 2</b>	<b>33</b>
5.1. DEFINIÇÃO NANOTECNOLOGIA	33
5.2. HISTÓRICO E EVOLUÇÃO DA NANOTECNOLOGIA	35
<b>6. CAPÍTULO 3</b>	<b>39</b>
6.1. NANOPARTÍCULAS COMO OPÇÃO DE TERAPIAS PARA O CÂNCER DE MAMA	42
<b>7. CONCLUSÕES</b>	<b>46</b>
<b>8. CRONOGRAMA</b>	<b>47</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>48</b>

# 1. INTRODUÇÃO

## 1.1 O que é câncer

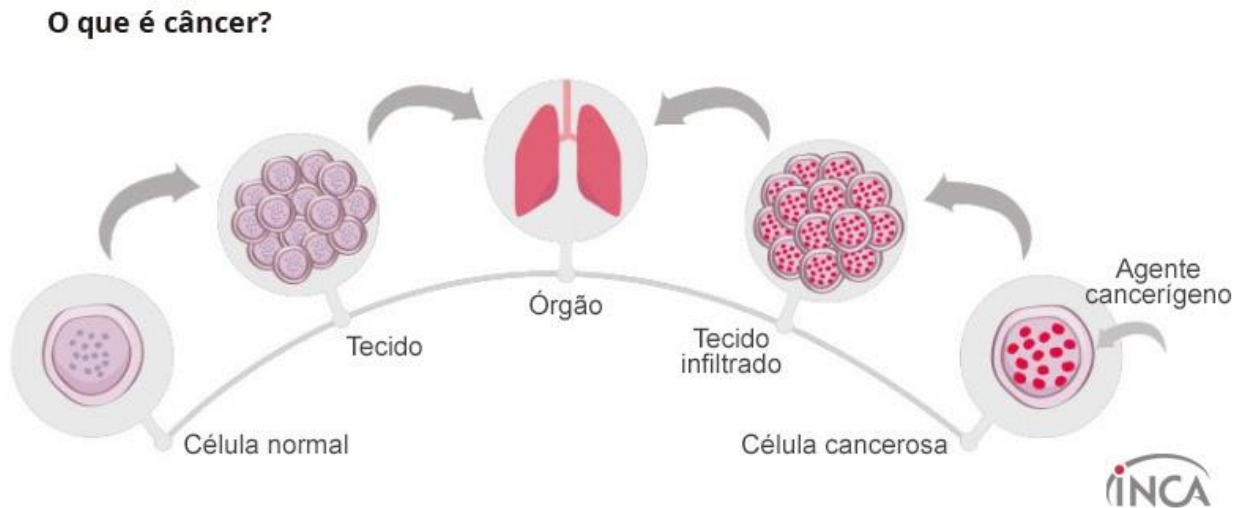
O câncer é uma das principais causas de morte no mundo, sendo responsável por cerca de 10 milhões de mortes em 2020. A nível global, “mais de uma em cada seis mortes estão relacionadas à doença e ainda se estipula que hoje, no mundo, uma em cada cinco pessoas desenvolverá tumores malignos durante a vida” (Organização Mundial da Saúde- OMS, 2021). Já no Brasil, de acordo com o Real Instituto de Oncologia e Hematologia, no ano de 2020, o número de novos casos foi de 522.212, com aproximadamente 260.000 mortes devido aos tumores malignos. É possível verificar que muitas pessoas no país, cerca de meio milhão, sofrem com a doença e metade delas não sobrevivem e acabam falecendo. (Real Instituto de Oncologia e Hematologia, 2021).

“A palavra câncer é originada do latim “câncer”, que significa caranguejo, por causa da semelhança entre as pernas do crustáceo e os vasos sanguíneos do tumor que acaba se infiltrando nos tecidos saudáveis do corpo” (VARELLA, 2010, p. 3). Essa neoplasia é denominada por um conjunto de doenças que têm em comum o crescimento indevido das células tumorais, ou seja, ele não é caracterizado apenas como uma única doença (VARELLA, 2010 apud FREITAS et al 2011).

Sendo assim, é denominado pelo crescimento desordenado das células do corpo, invadindo tecidos próximos ou também podendo invadir órgãos e tecidos com uma maior distância de onde essas células se originam. De modo que, tais células podem ser muito agressivas e incontroláveis, uma vez que se dividem rapidamente, ocasionando a formação de tumores nos quais se espalham para outras regiões do corpo onde as células são saudáveis, ocasionando a infecção dessas células pelas células malignas, formando as metástases (INCA, 2020).

Outro aspecto que cabe salientar, é que existem diferentes tipos de tumores malignos, isso se dá pelos distintos tipos de células que constituem o nosso corpo humano, tendo em vista que essas células possuem características e funcionalidades diferentes. Além disso, os diversos tipos de câncer possuem distintas formas de se reproduzirem e possuem uma capacidade de evolução ao qual atingem diretamente demais órgãos e tecidos, denominada metástase (INCA,2021).

FIGURA 1 – CÂNCER



Fonte: Instituto Nacional do Câncer

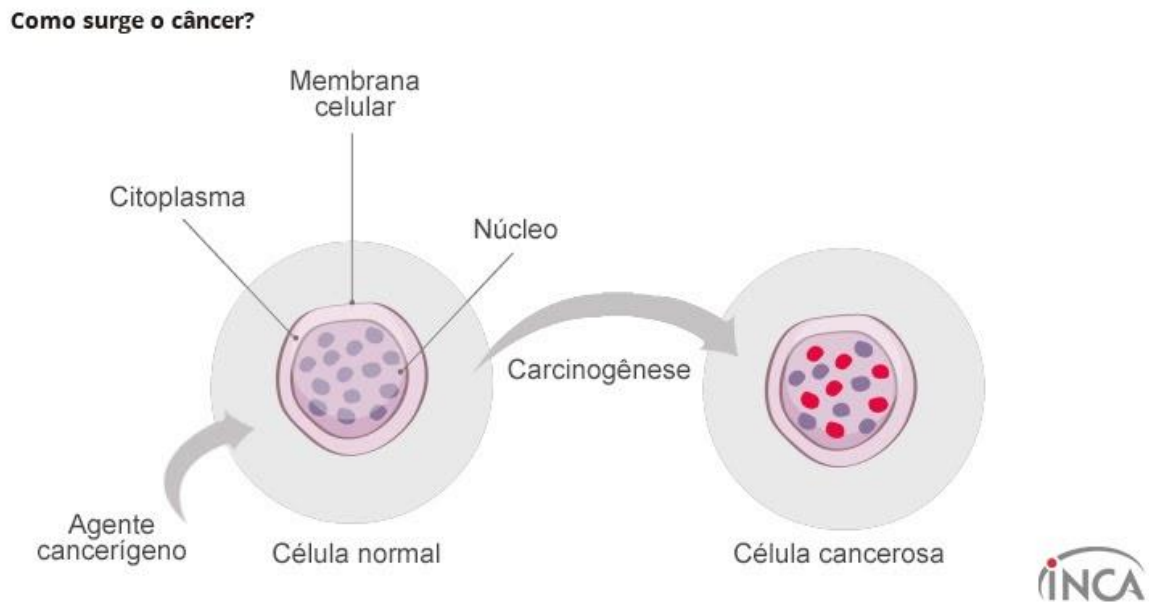
## 1.2 Como surge o câncer

Também é importante ressaltar como essa neoplasia que acomete muitas pessoas no Brasil se manifesta nas células desses indivíduos. O câncer irrompe a partir da unidade básica do corpo humano, as células, no qual têm a função de designar o crescimento e a subsistência dos indivíduos, apresentando atividades que são fundamentais para seu desenvolvimento, onde elas amadurecem, se fragmentam, operam até um determinado período, executam suas funções e morrem. Contudo, quando essas atividades não são realizadas de maneira correta ou algum desses processos apresenta um erro, abre margem para o surgimento de uma célula alterada, que posteriormente pode se tornar uma célula cancerosa (INCA, 2020).

Ademais, segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), a doença se manifesta a partir da alteração no DNA das células normais, denominado de mutação genética, essa mutação é quando as células passam a receber instruções erradas para suas atividades. As alterações ocorrem nos proto-oncogenes, chamados de genes especiais, aos quais são inativos em células normais. Quando despertados, os proto-oncogenes transformam-se em oncogenes, que tem como função modificar as células normais em células cancerígenas (INCA, 2021). Um marco dessas células cancerígenas é ignorar os pontos de checagem e outros meios de verificação da qualidade do ciclo

celular e, essas células se dividem muitas vezes mais do que uma célula normal do corpo. Sendo assim, pode-se concluir que o tumor se forma a partir da proliferação e crescimento anormal dessa célula/unidade básica do organismo humano (STIVAROU; PATSAVOUDI, 2015 apud SILVA, 2020).

**FIGURA 2 – SURGIMENTO DO CÂNCER**



**Fonte: Instituto Nacional do Câncer**

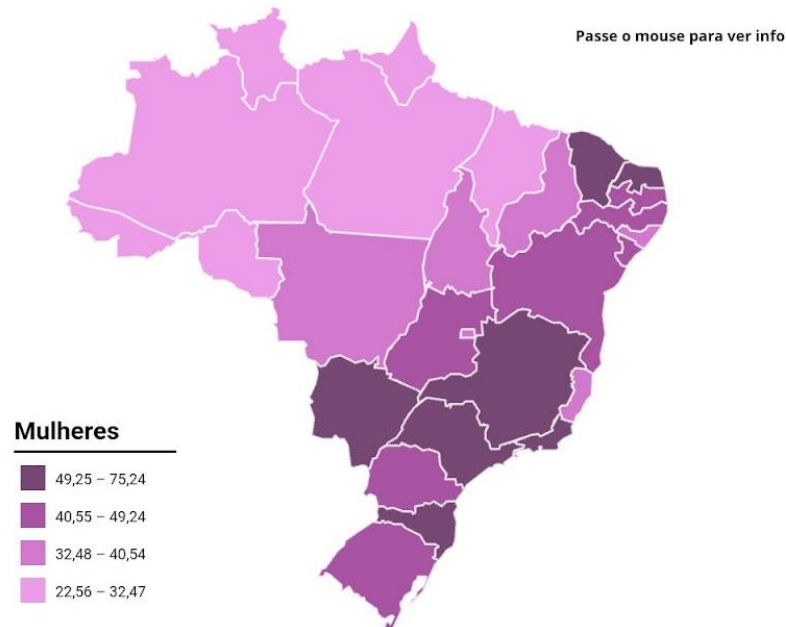
### 1.3 Câncer de mama

Embora existam diversos tipos de câncer este projeto visa abordar sobre um tumor em específico, o câncer de mama. Tal qual, é um dos tipos de câncer que mais acomete mulheres no Brasil, embora seja um câncer que pode acontecer tanto em mulheres quanto em homens, sua incidência é maior em mulheres, em homens especificamente há uma taxa de cerca de somente 1% dos casos (INCA, 2021). Com isso, este projeto terá seu foco no carcinoma mamário feminino.

De acordo com o Instituto Nacional do Câncer, o INCA, o índice de incidência estimada de mulheres acometidas ao câncer de mama é de 66.280 novos casos em 2021, no país. Quanto ao conceito de câncer de mama, o INCA afirma que:

O câncer de mama é uma doença causada pela multiplicação desordenada de células anormais da mama, que forma um tumor com potencial de invadir outros órgãos (INCA,2021).

**FIGURA 3 – Representação espacial das taxas de incidência por neoplasia maligna da mama, por 100 mil mulheres, estimadas para o ano de 2021, para cada unidade da Federação.**



**Fonte: Instituto Nacional do Câncer**

Esse tipo de tumor é resultado de interações entre fatores ambientais e mutações de vários genes, por isso é uma doença multifatorial. Existem diversos tipos de câncer de mama, no qual sua divergência se dá através da sua forma de se desenvolver, seja em um ritmo acelerado ou em um ritmo lento (INCA,2021).

No mundo hodierno existem tratamentos convencionais, que são os mais utilizados no tratamento e no combate da doença, nos quais são eles: quimioterapia, radioterapia, hormonioterapia, cirurgia e terapia biológica. Entretanto, convém ressaltar que tais tratamentos não possuem 100% de eficácia, ou seja, não apresentam cura para a doença, além de que a maioria possui diversos efeitos colaterais aos pacientes, nos quais são eles: cansaço, falta de apetite, inchaço, diarreia, quedos dos fios, dores, náuseas e vômitos, entre outros (INCA,2016 apud ALMEIDA, 2018).

Visto que muitos tratamentos contra o câncer de mama atualmente possuem diversos pontos negativos, com a evolução da ciência e o surgimento de novas tecnologias para se obter

novos tratamentos, muitos estudos estão sendo realizados para que se possa alcançar diagnósticos e tratamentos antitumorais mais categóricos e positivos. (ALMEIDA, 2018, p. 16)

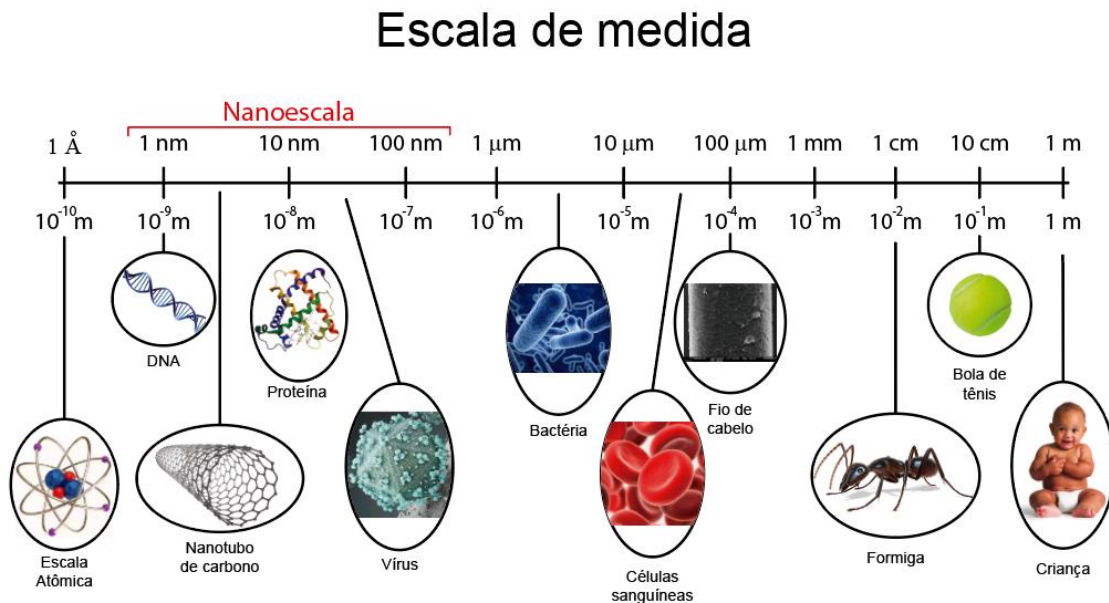
Com isso, de acordo com essas demandas e em busca de resultados eficientes para novos métodos terapêuticos no combate ao câncer de mama, esse trabalho traz como uma revisão bibliográfica a nanotecnologia aplicada no tratamento e diagnóstico do câncer de mama, pois atualmente a nanotecnologia vem apresentando uma abordagem muito efetiva com relação aos tratamentos desses tumores malignos, a chamada nano medicina, que implica na aplicação da nanotecnologia na área médica (SILVA, DE MORAES, MARUM, 2019).

Para a compreensão desse trabalho é válido ressaltar o significado de nanotecnologia e o seu histórico, de como essa ciência tecnológica bastante avançada vem sendo empregada nos tratamentos de tumores malignos de mama.

#### **1.4 O QUE É NANOTECNOLOGIA**

A nanotecnologia pode ser compreendida pela manipulação da matéria em escala nanométrica, a fim de originar estruturas que em sua forma molecular se divergem da escala macroscópica. Dessa forma, a nanotecnologia tem como propriedade que determinados materiais sejam construídos átomo a átomo, ou seja, utiliza-se dessas moléculas como peças fundamentais, de maneira que tais materiais tenham propriedades construídas de forma desejada, com características divergentes da escala macro (JACOBI, 2014).

FIGURA 4 – REPRESENTAÇÃO GRÁFICA DA ESCALA NANOMÉTRICA



Fonte: ANCHIETA,2020

Essa ciência tecnológica abrange diferentes áreas do conhecimento, uma delas é a medicina, que atualmente possui muitos avanços e desenvolvimentos de estudos englobando a nanotecnologia, por conta disso o conhecimento interdisciplinar que envolve a aplicação da nanotecnologia na medicina é denominado de nanomedicina. Com o intuito de criar soluções para problemas como o tratamento do câncer de mama, cabe às nanopartículas com suas diferentes propriedades, por intermédio de sua manipulação, buscar superar as barreiras celulares e fisiológicas que ainda são encontradas (CDTN - Centro de Desenvolvimento da Tecnologia Nuclear, 2018).

Diante de tal exposto, vale destacar que o presente estudo será desenvolvido com fundamento em como a nanotecnologia vem sendo aplicada como forma de tratamento do câncer de mama, com a diferença na sua forma de lidar com os materiais e a partir do uso de ferramentas e meios nanométrico, de forma que a incidência de mortes de pessoas causadas pelos tumores malignos de mama, mais especificamente mulheres, diminua de acordo com esses tratamentos.

## 1.5. JUSTIFICATIVA

A princípio, a escolha do tema para o desenvolvimento desta monografia foi questionada diversas vezes pela autora, se seria o tema certo e se ela conseguiria desenvolvê-lo. Posteriormente, o interesse desse estudo surgiu através da decisão da autora de investir em falar sobre um tema que futuramente possa ser uma possível escolha de graduação. Do mesmo modo, com o desejo de tratar de algo que falasse sobre uma doença que acomete muitas pessoas e que ainda não tem cura e nem tratamentos que sejam efetivos, uma doença maligna que pode causar dor e perda a muitas famílias brasileiras e ao redor do mundo. Também há uma escolha pessoal da autora de escolher o câncer, por sua avó materna a alguns anos ter sido acometida pela doença, de forma que surgiu curiosidade em pesquisar sobre o assunto. Particularmente foi escolhido a neoplasia da mama, já que no mundo esse câncer é o mais incidente entre as mulheres.

Levando isso em conta, foi de grande interesse expressar como a doença funciona e como a nanotecnologia, através da nanomedicina, possa tornar possíveis terapias mais eficazes aos pacientes, trazendo melhores condições de vida para as pessoas acometidas pelo câncer de mama.

O presente projeto de pesquisa tem o intuito de encontrar melhores tratamentos para a doença maligna da mama através da nanotecnologia, residindo na importância que o tema possui para a sociedade brasileira hodierna. No qual, a nível global, é estipulado que uma em cada cinco pessoas desenvolverão tumores malignos durante a vida. Já no Brasil, é estimado que os novos casos de câncer de mama sejam de 61,61 casos a cada 100 mil mulheres.

Muitas das vezes as pessoas acometidas pelo câncer de mama morrem, não pela doença, mas sim pelo seu tratamento ser muito agressivo e por suas complicações, além de que o paciente acaba ficando muito imunodeprimido. Tendo em vista esse problema, a intenção deste estudo, é ter a compreensão de como a nanotecnologia está aplicada no tratamento da neoplasia maligna da mama feminina e seus avanços tecnológicos, e como o seu uso pode melhorar as condições desses pacientes, terapias mais eficazes.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1. OBJETIVO GERAL**

Estudar a nanotecnologia aplicada aos novos métodos de tratamento de câncer de mama e sua importância no avanço do tratamento da doença.

### **2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- 1) Apresentar a anatomia da mama feminina, características celulares, e quanto ao câncer de mama, seu processo de formação, estadiamento e os métodos de tratamento utilizados;
- 2) Falar sobre o histórico da nanotecnologia e sua definição;
- 3) Relacionar a nanotecnologia como uma opção ao diagnóstico e terapia de câncer de mama, determinando eficácia e viabilidade da nano medicina para fins clínicos.

### **3. METODOLOGIA**

O projeto estará baseado na abordagem qualitativa. Usará como estratégias de pesquisa a revisão da literatura por meio da busca nas bases de dados Lilacs, Scielo e Google Acadêmico, tendo como referência os descritores nanotecnologia e câncer de mama, nanotecnologia no tratamento do câncer, nanotecnologia aplicada no tratamento do câncer de mama.

Também fará uso da revisão de literatura dos seguintes documentos, como artigos, reportagens, periódicos, entre outros, referentes ao estudo da nanotecnologia e de como pode ser aplicada no tratamento do câncer de mama.

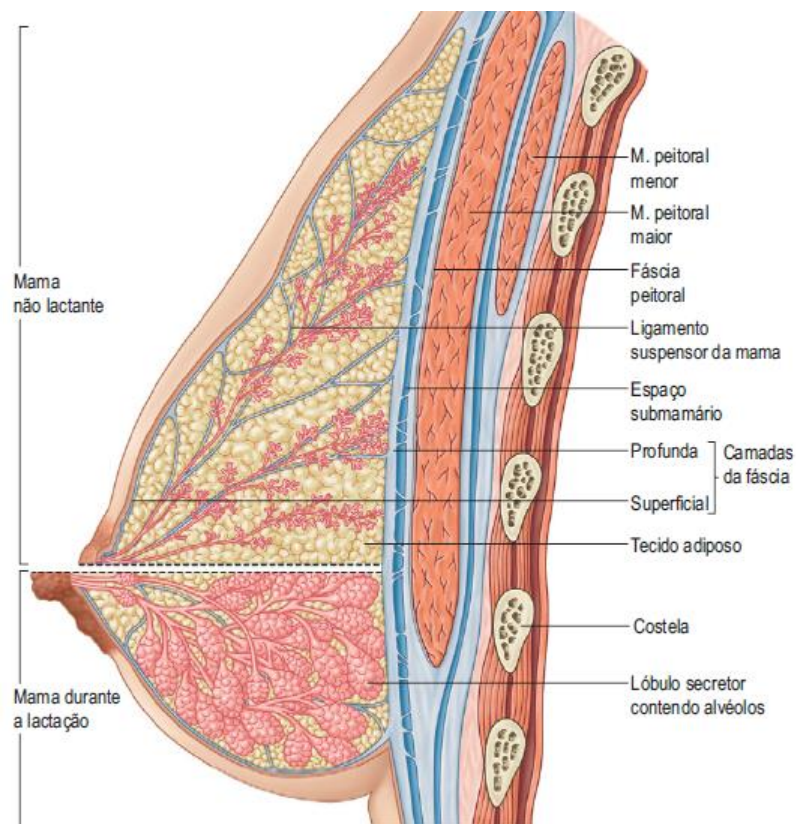
O primeiro capítulo é focado em apresentar o que é câncer e quanto sua anatomia, através da evolução no diagnóstico do câncer de mama. No segundo, abordará histórico da nanotecnologia e sua definição utilizando a evolução da nanotecnologia nos tratamentos contra o câncer. E por fim, o terceiro capítulo que tem como foco a nano medicina na sua aplicabilidade e viabilidade para o tratamento do câncer de mama.

## 4. CAPÍTULO 1

### 4.1 ANATOMIA DA MAMA FEMININA

As mamas são órgãos que estão situados na fáscia, na parte anterior do tórax, sobre os músculos peitorais maiores e sobre as costelas superiores (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2021). Possuem três tecidos principais que fazem parte da sua constituição: são sustentadas por uma camada de tecido conjuntivo, possuem produção de leite como sua principal função através do tecido glandular e o tecido adiposo (Figura 1). Além disso, elas apresentam também funções sexuais suplementares, e sua aparência e sua dimensão estão diretamente relacionados com a genética, a idade e a quantidade de partos que a mulher tem, de acordo com o nível da menopausa e fatores raciais (DA SILVA; FELIPE, 2021; TORTORA, 2012 apud FONSECA, 2017).

**FIGURA 5 – ARQUITETURA DA MAMA FEMININA**

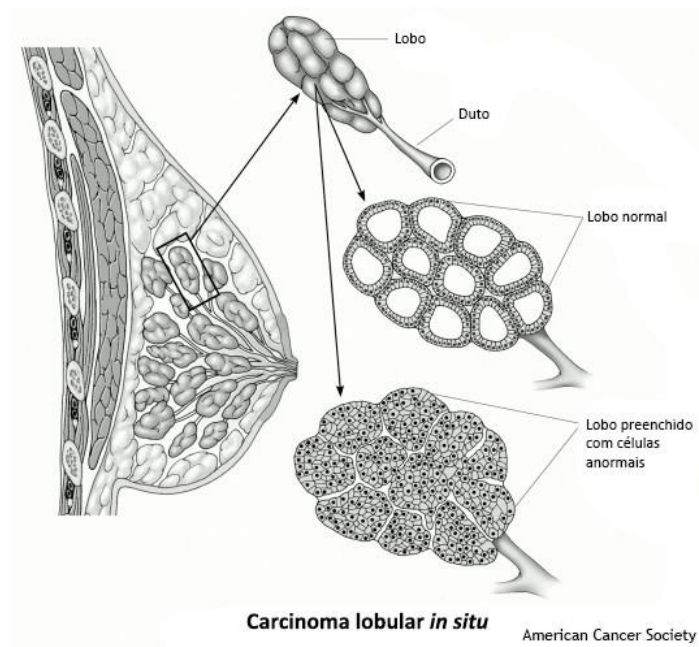


**Fig. 6.** Figura da arquitetura de uma mama feminina e comparação com uma mama durante a lactação.

Fonte: SILVA, Kelly; FELIPE, Marina. Disponível em: <<https://anatomiaefisioterapia.com/15-anatomia-das-mamas/#:~:text=A%20superf%C3%ADcie%20das%20mamas%20se,inferiormente%20limitadas%20pelo%20sulco%20inframam%C3%A1rio>>.

Cada uma delas em sua região exterior possui uma parte central, em que está situada a aréola e a papila. A região da aréola dispõe de 10 a 15 minúsculos nódulos que ficam localizados sob a pele, chamados de tubérculos de Morgagni. Esses mesmos tubérculos no período em que a mulher está amamentando são chamados de tubérculos de Montgomery, onde encontram-se as glândulas sebáceas. Possuem essa distinção pois quando estão nesse período de amamentação servem para auxiliar na lactação, facilitando na sucção do leite e no aumento da lubrificação da mama (BAUAB, 2015). Além disso, cada uma possui uma papila mamária em formato cilíndrico e, também é nessa região que é encontrado o parênquima, a glândula mamária, que é a células específica da mama. Possui uma via de retirada do líquido das células para o seu exterior por onde o leite será ejetado, a rede de ductos lactíferos. Ainda nesses ductos existem os lobos mamários independentes, que são isolados por tecido fibroso, divididos em 15 a 20 lobos. Os ductos se ramificam no interior desses lobos que são denominados de lóbulos mamários (Figura 7), no qual formam o conjunto de células, as glândulas mamárias, responsáveis pela produção do leite (MINISTÉRIO DA SAÚDE; INCA, 2002; TORTORA, 2012 apud FONSECA, 2017). Essas duas regiões possuem um tom de pele mais escuro do que outras partes da mama, pois essa região possui uma grande quantidade de melanócitos que fazem com que o grau de pigmentação seja maior nessa área (DA SILVA; FELIPE, 2021).

**FIGURA 6 – INTERIOR DA MAMA FEMININA**



**Fig. 7.** Interior da mama feminina e uma comparação entre os lóbulos saudáveis e o carcinoma lobular *in situ*.

Fonte: American Cancer Society.

A mama apresenta uma estrutura que tem como função a sua sustentação, que é o tecido conjuntivo, também conhecido como estroma mamário. O estroma mamário se refere a tecido adiposo e fibroso que cercam todo o parênquima, ou seja, as células secretoras fisiológicas da mama e os lóbulos, os lobos e os ductos. O estroma fibroso é um ligamento responsável por fixar a mama ao tecido da pele sobrejacente, é nomeado de ligamento de Cooper ou suspensores da mama (BAUAB, 2015; DA SILVA; FELIPE, 2021).

Ademais, o tecido mamário possui um tecido denominado celuloadiposo. Ele possui duas repartições, onde um trecho está situado na parte anterior e superficial e o outro na parte posterior e profunda (BAUAB, 2015; DA SILVA; FELIPE, 2021).

A primeira está localizada entre os lobos mamários, preenchendo os espaços que separam os lobos e alcançando a profundidade. Já a segunda parte encontra-se no espaço retromamário, entre a base da glândula e a aponeurose do músculo peitoral maior. (ANATOMIA E FISIOTERAPIA; DA SILVA; FELIPE, 2021)

## **4.2 FORMAÇÃO DO CARCINOMA MAMÁRIO**

As mamas são órgãos que estão situados na parte anterior do tórax, sobre os músculos peitorais e sobre as costelas superiores (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2021). São consideradas glândulas mamárias sudoríparas apócrinas modificadas, ou seja, sua estrutura é suscetível a modificações de acordo com a fase do ciclo menstrual, a idade da mulher e de acordo com a situação reprodutiva. As glândulas começam a funcionar na mulher após o período do puerpério, quando o parto já foi realizado, neste caso, as glândulas mamárias recebem estímulos neuro-hormonais destinados à produção e ejeção do leite (BAUAB, 2015).

O câncer irrompe a partir da unidade básica do corpo humano, as células, no qual têm a função de designar o crescimento e a subsistência dos indivíduos, apresentando atividades que são fundamentais para seu desenvolvimento, onde elas amadurecem, se fragmentam, operam até um determinado período, executam suas funções e morrem. Contudo, quando essas atividades não são realizadas de maneira correta ou algum desses processos apresenta um erro, abre margem para o surgimento de uma célula alterada, que posteriormente pode se tornar uma célula cancerosa (INCA, 2020).

Os carcinomas mamários têm potencial de se iniciarem em diferentes células da mama, resultando em células cancerígenas em razão de lesões no seu DNA (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2019 apud INSTITUTO ONCOGUIA, 2020). Eles são divididos entre os que herdaram pelos pais genes anormais que levam o indivíduo a obter uma predisposição genética, denominados hereditários (herdados), que de acordo com o American Cancer Society (2021), são cerca de 10% dos casos. E a maior parte, que são os cânceres de mama esporádicos (adquiridos), igualmente chamados de não herdados, que não são causados por alterações herdadas, mas sim por modificações em sua carga genética, conforme o American Cancer Society (2021) são cerca de 90% dos casos (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2021).

“O processo de formação do câncer é chamado de carcinogênese ou oncogênese e, em geral, acontece lentamente e podendo levar vários anos para que uma célula cancerosa se prolifere e dê origem a um tumor visível” (MINISTÉRIO DA SAÚDE; INCA, 2012. p.22). O desenvolvimento da oncogênese mamária (Figura 8) pode ser considerado contínuo ou pode haver interrupções, e esse desenvolvimento é feito através de uma única via. Os agentes responsáveis pelos três estágios do tumor são denominados agentes cancerígenos ou carcinógenos, isso se dá por causa da acumulação de diferentes agentes ao longo do tempo, que operam promovendo alterações no interior dos genes das células (MINISTÉRIO DA SAÚDE; INCA, 2012; BAUAB, 2015).

O processo de oncogênese, ou carcinogênese, é desenvolvido por três fases:

- Fase de iniciação:

Para que aconteça esse primeiro estágio do processo de formação do carcinoma mamário, causados por modificações genéticas, é necessário a ação de dois mecanismos iniciadores: a ativação dos oncogenes, que se originam a partir de genes proto-oncogenes das células normais da mama, responsáveis pelo controle de suas atividades fundamentais, uma vez que esses proto-oncogenes são modificados tornam-se oncogenes; e a mais frequente, que é a inativação dos genes supressores de tumor, que são responsáveis pela manutenção da divisão celular, reparação de falhas no material genético e monitoramento no processo de morte celular (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2021; BARROS.A.; BARROS.M.,2015).

Nesse primeiro estágio da iniciação neoplásica, a célula inicial sofre uma lesão no seu DNA através da indução de uma mutação por agentes carcinogênicos, ocorrendo a não correção dessa modificação. Dessa forma, a célula matriz transmite às células filhas na sua replicação o genótipo

alterado. A mutação iniciadora que ocorreu no material genético dessa célula pode se dá por meio de várias maneiras diferentes, mas existem as principais que são: translocação cromossômica, intensificação, deleção e alteração pontual. E para a causar uma ocorrência tumoral, é preciso um crescimento significativo das taxas de mutações, ou seja, uma instabilidade genômica, onde os genes alterados que foram alterados exercem a função de desativar os meios de reparo do DNA lesionado, como o gene supressor p53 (BARROS.A.; BARROS.M.,2015).

Mesmo em cânceres de mama esporádicos, a alteração genética mais prevalente é a perda de função de genes supressores, como CDH1, p53, p16, CHEK-2 e PTEN. O CDH1 é o gene mais comumente afetado; localiza-se no cromossomo 16 q 22.1 e codifica a expressão de E-caderina. Nos tumores hereditários, os genes supressores mais amiúde mutados são BRCA-1 e BRCA-2 (aproximadamente 30% dos casos de câncer de mama hereditários). (FOULKES, 2008 apud BARROS.A.; BARROS.M.,2015. p.31.)

Para que os genes supressores sejam desativados, necessitam de eventos que ocorram em dois genes alelos, demandam da mutação pontual, quando apenas uma base é alterada ou a perda total, ou parcial, de um segmento do cromossomo, a deleção. Com relação ao cenário do câncer hereditários, suas primeiras modificações são aquelas que foram herdadas, chamadas de germinativas, onde todas as células possuem essa alteração e a segunda modificação é aquela que é somática, ou seja, não é herdada e ocorre somente nas células tumorais. Já no caso de câncer adquirido, as duas modificações são somáticas e acontecem somente em células tumorais. (BARROS.A.; BARROS.M.,2015)

- Fase de promoção:

Após as células iniciadoras sofrerem alterações genéticas, começa o estágio de promoção, ou seja, passam a se multiplicar mais células alteradas através dos fatores promotores. É importante ressaltar que para que ocorra a formação de um tumor é necessário a ação de estímulos promotores. Assim, acontece a formação do câncer de forma lenta e gradual, que mesmo atingindo o estágio de promoção não necessariamente o câncer pode se desenvolver, esse é o processo chamado de

malignização. As células modificadas podem sofrer mais mutações ao longo da promoção (BARROS.A.; BARROS.M.,2015).

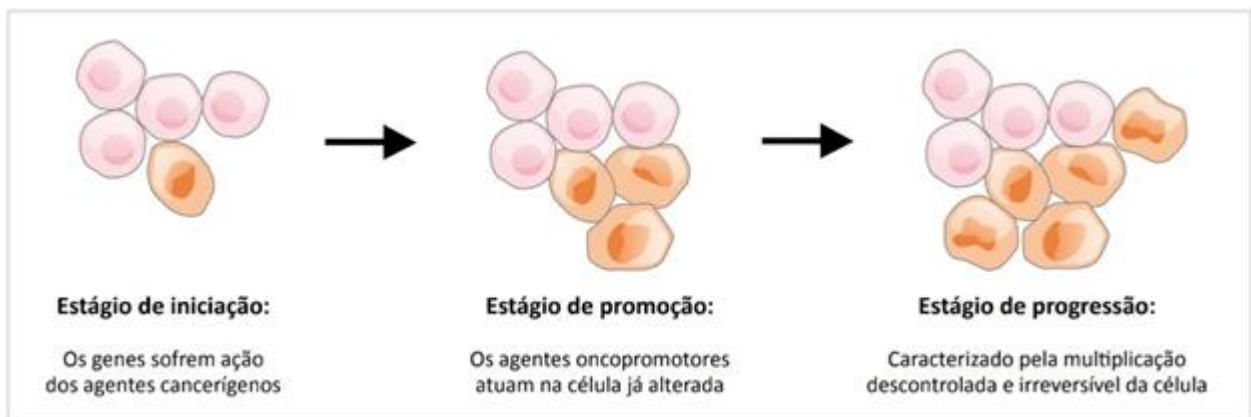
Existem os fatores promotores que são mais relevantes com relação à oncogênese mamária, que são os hormônios esteroides, no qual o seu domínio se dá a partir da fase de crescimento e distinção das células das glândulas mamárias (BARROS.A.; BARROS.M.,2015).

Destacam-se dois momentos na vida da mulher, que são consideradas janela de risco, onde as células estão mais suscetíveis à promoção do câncer de mama. O período primário em que acontece o crescimento mamário, corresponde ao intermédio entre os 10 anos de idade e a primeira gravidez a termo. E o período secundário, que corresponde a fase prevista após o evento da menopausa, onde ocorre a involução mamária. (BARROS.A.; BARROS.M.,2015)

- Fase de progressão:

Após os dois primeiros processos, as células multadas começam a passar por processo incontrolável de multiplicação das células neoplásicas, em que o câncer é instaurado dando origem ao tumor primário (MINISTÉRIO DA SAÚDE; INCA, 2012).

**FIGURA 7 – PROCESSO DE ONCOGÊNESE**



**Fig. 8.** Detalhamento do processo de formação do câncer de mama.  
Fonte: ABC do câncer.

### 4.3 ESTÁGIOS DO CÂNCER DE MAMA

O entendimento sobre a ampliação e a gravidade da neoplasia no corpo é denominado de estágios do câncer de mama, também chamado de estadiamento. Esse processo auxilia no acompanhamento das fases do tumor, para determinar o seu crescimento desde sua origem e identificar se o câncer se alastrou para outros órgãos. Além do mais, para que a identificação do estágio do câncer de mama seja realizada, é necessário a execução de alguns exames, como o raio-x, tomografia computadorizada, ressonância magnética e biópsias da região afetada e exames laborais (FEMAMA, 2021).

No momento que o carcinoma mamário é determinado, o câncer passa a ser classificado em estágios, de forma que seja possível compreender o local de origem e sua disseminação. Para esse objetivo, a UICC (União Internacional Contra o Câncer) propôs um sistema de identificação chamado de TNM, em que aspectos importantes devem ser estudados, como as características do tumor, os linfonodos próximos a essa região e se já atingiu ou não outros órgãos do corpo (INCA, 2018; ONCOGUIA, 2017 apud ALMEIDA, 2018). Segundo o site Oncoguia (2020), a sigla TNM, tem como definição os três critérios utilizados no sistema de estadiamento, nos quais são eles: T, significa o tamanho do tumor primário e se ocorreu disseminação para outras áreas; N, com relação aos linfonodos, se existe a disseminação das células cancerígenas para os linfonodos regionais; M, indica se existe a presença de metástases em outros órgãos. Ademais, ainda há informações adicionais que facilitam o estadiamento específico de cada tumor, são eles: RE, determinado que o tumor é receptor de estrogênio; RP, quando as células cancerígenas forem receptoras de progesterona; HER2, quando é encontrado no tumor a proteína HER2; e G, que significa o nível do câncer e o quanto as células tumorais se assemelham às células normais (ONCOGUIA, 2014).

Figura 8 – CLASSIFICAÇÃO DO CÂNCER DE MAMA: TUMORES PRIMÁRIOS E LINFONODOS.





**TNM - CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA DE TUMORES MALIGNOS DA MAMA**  
7ª EDIÇÃO - 2010

**T (TUMOR PRIMÁRIO)**

**Tx** - o tumor primário não pode ser avaliado.  
**T0** - não há evidência de tumor primário.

**Tis** - carcinoma *in situ*.  
Tis (CDIS) - carcinoma ductal *in situ*.  
Tis (CLIS) - carcinoma lobular *in situ*.  
Tis (Paget) - doença de Paget do mamilo sem tumor na mama.

**T1** - tumor  $\leq 2$ cm em sua maior dimensão.

T1<sub>mi</sub>(microinvasão)\*  $\leq 0,1$ cm →   
T1a  $> 0,1 \leq 0,5$ cm →   
T1b  $> 0,5 \leq 1,0$ cm →   
T1c  $> 1,0 \leq 2,0$ cm → 

**T2** - tumor  $> 2$ cm  $\leq 5$ cm em sua maior dimensão.

**T3** - tumor  $> 5$ cm em sua maior dimensão.

**T4** - tumor de qualquer tamanho, com extensão direta à parede torácica e/ou à pele.

T4a - extensão à parede torácica (costelas, músculos intercostais e serrátil anterior). Não inclui o músculo peitoral.  
T4b - edema (inclusive tipo casca de laranja), ulceração da pele ou nódulos cutâneos satélites confinados à mesma mama\*\*.  
T4c - associação de T4a e T4b.  
T4d - carcinoma inflamatório\*\*\*.

**N (LINFONODOS REGIONAIS)\***

**Nx** - linfonodos regionais não podem ser avaliados (ex.: por terem sido previamente removidos).  
**N0** - linfonodos regionais sem sinal(ais) de metástase(s).

**N1** - metástase(s) em linfonodo(s) axilar(es) regional(ais) níveis I e II, móvel(is).

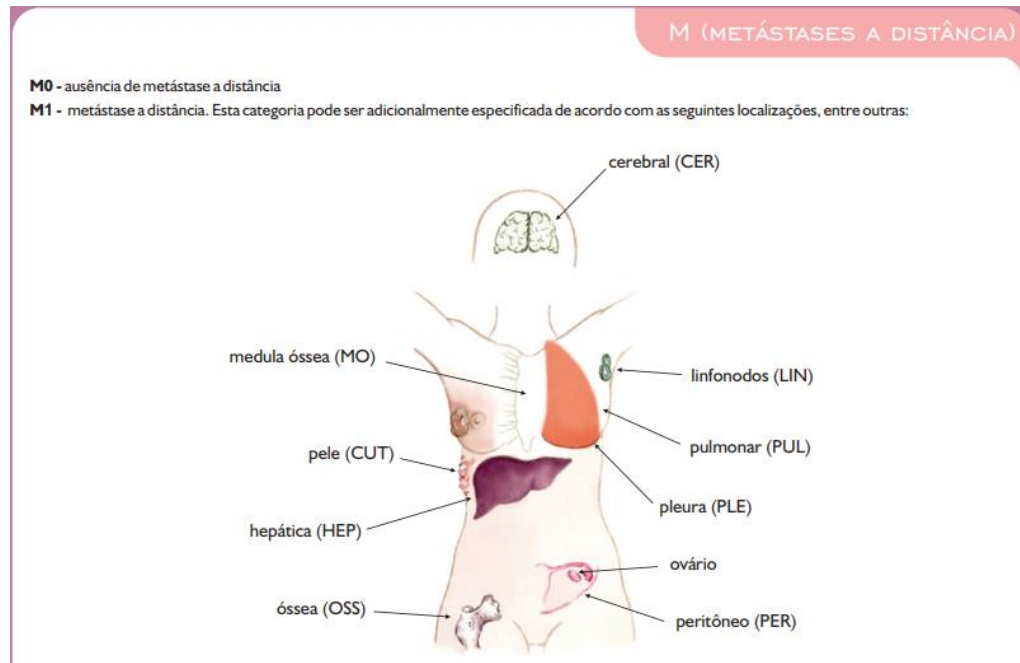
**N2** - metástase em linfonodo(s) regional(ais):  
N2a - axilar(es) nível(eis) I e II, fixos entre si ou a outras estruturas.  
N2b - da cadeia mamária interna, clinicamente detectada\*\*, sem evidência clínica de comprometimento de linfonodo(s) axilar(es).

**N3** - metástase(s) em linfonodo(s) regional(ais):  
N3a - infraclavicular(es) nível III, com ou sem comprometimento de linfonodo(s) axilar(es).  
N3b - da cadeia mamária interna, clinicamente detectada\*\*, com evidência clínica de comprometimento de linfonodo(s) axilar(es).  
N3c - supraclavicular(es), com ou sem comprometimento de linfonodo(s) axilar(es) ou da mamária interna.

**Notas:**  
\* Microinvasão - invasão das células neoplásicas além da membrana basal, para os tecidos adjacentes, com nenhum foco maior que 0,1cm em sua maior dimensão. Quando há vários focos, somente o tamanho do maior é usado para classificar a microinvasão.  
\*\* Invasão da derme - por si só não qualifica como T4.  
\*\*\* Carcinoma inflamatório - endurecimento difuso da pele, com borda erisipelóide e frequentemente sem massa subjacente.

**Notas:**  
\* Linfonodos regionais ou homolaterais - são aqueles localizados no mesmo lado do tumor na mama. Quando em outras localizações, são codificados como metástase(s) (M1), inclusive os cervicais, supra e infraclaviculares e mamários internos contralaterais.  
\*\* Metástase clinicamente detectada - é assim definida quando detectada por exame clínico ou por estudos de imagem (excluindo linfocintigrafia), com características altamente suspeitas de malignidade, identificadas no exame citológico de material, obtido por aspiração com agulha fina. É designada com o sufixo (f) [ex.: cN3a (f)].

**Figura 9 – CLASSIFICAÇÃO DO CÂNCER DE MAMA: METÁSTASES.**



Fonte: INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2010.

**Tabela 1 - SISTEMA TNM.**

<b>GRUPAMENTO POR ESTÁDIOS</b>			
<b>Estádio</b>	<b>Tumor</b>	<b>Linfonodo</b>	<b>Metástase</b>
<b>0</b>	Tis	N0	M0
<b>I</b>	<b>IA</b>	T1*	N0
	<b>IB</b>	T0	N1 mic
T1		N1 mic	
<b>II</b>	<b>IIA</b>	T0	N1
		T1*	N1
		T2	N0
	<b>IIB</b>	T2	N1
T3		N0	
<b>III</b>	<b>IIIA</b>	T0	N2
		T1*	N2
		T2	N2
		T3	N1
	<b>IIIB</b>	T3	N2
		T4	N0
		T4	N1
		T4	N2
<b>IIIC</b>	Qualquer T	N3	
<b>IV</b>	Qualquer T	Qualquer N	M1

\*T1 inclui T1 mic

**TNM 7ª edição - AJCC / UICC - 2010**

Fonte: INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2010.

#### 4.4 TRATAMENTOS CONVENCIONAIS MAIS UTILIZADOS

Com o passar dos anos e com a evolução do conhecimento científico, o tratamento para o câncer de mama progrediu muito, visando métodos de intervenções cada vez menos agressivas ao corpo. Como opções de abordagens terapêuticas, pode-se citar o tratamento cirúrgico, radioterapia, quimioterapia, hormonioterapia e terapia biológica. Para um maior progresso no tratamento, muitos oncologistas recomendam que sejam feitas combinações de mais de uma dessas intervenções, porém sempre prestando atenção ao conhecimento acerca dos receptores hormonais e das proteínas HER2, o nível de gravidade, a dimensão e a capacidade de propagação do tumor para outros órgãos (PEART, 2015 apud MARQUES, 2017).

Na intervenção cirúrgica, durante o procedimento há possibilidade de remover apenas uma parcela da mama que se encontra a neoplasia maligna ou a possibilidade de uma remoção por completo da mama (PEART, 2015 apud MARQUES, 2017).

Já na radioterapia, o processo de tratamento pode ser feito de forma externa ou interna, e baseia-se em expor a área do corpo do indivíduo que possui o tumor a uma radiação de alta energia, com o objetivo de destruir as células cancerígenas, além da possibilidade de ser combinada com o método cirúrgico, com a quimioterapia ou em conjunto com as duas formas de intervenção ao mesmo tempo para tratar resíduos de células cancerígenas. Também é válido evidenciar que o tratamento com radiação geralmente é feito depois da intervenção quimioterápica (GERVÁSIO et al, 2009, PEART, 2015 apud MARQUES, 2017).

Na abordagem quimioterápica, há uma variedade imensa de medicamentos que podem ser utilizados nesse tipo de tratamento que possuem objetivos como: fazer com que o tumor não se alastre para outras partes do corpo da pessoa, provocar uma diminuição no seu crescimento, “eliminar as células cancerígenas, de modo a impedir a propagação destas para outros tecidos e diminuir a taxa de recidivas”. O tratamento com quimioterapia pode ser feito antes ou depois do tratamento cirúrgico, também dando a possibilidade de agir juntamente com outros métodos, além de que muitas vezes, também há uma combinação de medicamentos nesse tipo de tratamento. O tratamento quimioterápico geralmente tem seus fármacos adaptados para cada tipo de situação, podendo variar muito de pessoa para pessoa (PEART, 2015, RAPOPORT et al, 2013 apud MARQUES, 2017).

Os fármacos utilizados na quimioterapia, conhecidos como citotóxicos, possuem como principal objetivo a destruição das células cancerígenas, porém por serem drogas sem seletividade,

acabam atingindo células cancerígenas juntamente com células normais/saudáveis do corpo, além de se fragmentarem e se expandirem, provocando efeitos colaterais nos pacientes. Alguns dos colaterais mais comuns são: náuseas, vômitos, cansaço, diarreia, entre outros. Também é válido ressaltar que os efeitos secundários mais comuns são efeitos que normalmente são temporários (LAÇO,2017 apud MARQUES, 2017).

As terapêuticas biológicas do tratamento de câncer de mama, normalmente são “agentes que visam como principal alvo o receptor HER2, além da inclusão de anticorpos monoclonais como o Trastuzumab e o Pertuzumab, inibidores de pequenas moléculas como o Lapatinib, além de conjugados de fármaco-anticorpo”. (AHMED et al, 2015, ARTEAGA et al, 2012 apud MARQUES, 2017).

Diferente de todas as práticas existentes e algumas que já foram citadas, existem muitas investigações acerca do potencial de tratamentos que utilizam das nanopartículas para o tratamento do câncer de mama, visando um tratamento mais humanizado, seguro e menos agressivo ao corpo do paciente.

## **5. CAPÍTULO 2**

### **5.1 DEFINIÇÃO NANOTECNOLOGIA**

Segundo Marly Jacobi (2014, p. 1) “O prefixo nano surgiu do grego “nánnos” que significa “anão”, ou seja, algo que é muito pequeno”.

De acordo com Durán, Mattoso e De Moraes (2006) citado por Cadiolli et al (2015), tecnologia, de origem grega, representa um conjunto de saberes com aplicações de métodos científicos a fim de realizar objetivos específicos, como a fabricação e manipulação de objetos. Dessa forma, nanotecnologia pode ser definida pela capacidade de produção de materiais nanoestruturados e micro objetos, através da manipulação de átomos e moléculas, com aplicabilidade em diferentes ramos da ciência (MILLER,2005 apud BASTOS, 2006).

Em relação ao tamanho e a unidade de medida dessas partículas, suas dimensões são feitas através de uma escala nanométrica, sendo utilizado como unidade de medida o nanômetro, representado por “nm”. Um nanômetro é a bilionésima parte de um metro, isso corresponde que 1 nm é igual a  $10^{-9}$  m. Além disso, dentro de 1 nanômetro cabem, aproximadamente 10 átomos, isso significa que essa dimensão é direcionada a átomos e moléculas (JACOBI, 2014). O nanômetro é

considerado uma medida do sistema internacional de unidades, muito utilizado para medir os comprimentos de onda, como por exemplo, da luz branca, radiações eletromagnéticas e radiação infravermelha (BASTOS, 2006).

Também cabe destacar que a visibilidade humana só consegue detectar a escala das macromoléculas, para poder visualizar a escala nanométrica é preciso o uso de equipamentos específicos, denominados microscópios altamente sofisticados, como por exemplo o microscópio de Varredura por Tunelamento<sup>1</sup> e o microscópio de força atômica<sup>2</sup>. Ademais, há ainda outra denominação, as nanopartículas, nos quais são consideradas as partículas cujo tamanho localiza-se entre 1 e 100 nanômetros (JACOBI, 2014).

**FIGURA 10 – REPRESENTAÇÃO DE MICROSCÓPIO DE TUNELAMENTO COM VARREDURA (STM)**



Fonte: FOGAÇA, Jennifer. Disponível em: <<https://www.preparaenem.com/quimica/microscopio-tunelamento-com-varredura-stm.htm>>.

Vale destacar que, como já dito acima, as especificidades dos materiais na proporção nanométrica se divergem das propriedades dos materiais em escala macro. Os motivos pelos quais eles se diferenciam é porque quando comparado a uma massa do mesmo material na escala macroscópica possui uma área superficial muito maior. Essa característica faz com que os átomos

desta grande área superficial sejam muito mais reativos, fazendo assim com que materiais inativos na dimensão macroscópica tornam-se reativos na dimensão nanométrica, influenciando nas propriedades elétricas e na potência desses materiais. Outro motivo é a mudança de comportamento desses materiais, que na escala nano acabam sendo afetados por propriedades ópticas, elétricas e magnéticas (JACOBI,2014). Neste sentido, através da nanotecnologia é possível eventualmente modernizar o jeito como se trata, cria e manipula a formação de materiais (ATKINS, 2008 apud FREITAS et al 2011).

De acordo com Brum (2002), citado por Cadiolli et al (2015), para que essa ciência tecnológica seja bem-sucedida, desde sua configuração científica até seu avanço na tecnologia, é necessário a dominação de algumas etapas, nos quais são: formação, pesquisa, especificação e manuseio de nanomateriais.

## **5.2 HISTÓRICO E EVOLUÇÃO DA NANOTECNOLOGIA**

A princípio não existe uma data definida para a criação da nanotecnologia, o período em que essa ciência começou a ser utilizada foi muito antes do físico Richard Feynman introduzi-la em sua palestra em 1959. Ainda no século IV, na idade antiga, em Roma, há resquícios da fabricação de artefatos com acréscimo de partículas coloidais de ouro e prata no vidro, como jarros de vidro, em que quando iluminado de seu exterior apresentava a cor verde opaca e quando iluminado internamente exibia uma cor vermelha translúcida. Já nos séculos VI a XV, na Europa, os relatos são da construção de vitrais das Catedrais com nanopartículas de cloreto de ouro, alguns óxidos e cloretos metálicos que davam origem às suas cores. E, no século XIX, mesmo sem a compreensão das propriedades das nanopartículas, o cientista inglês Michael Faraday, já fabricava partículas de ouro (JACOBI, 2014).

Contudo, a discussão sobre essa ciência tecnológica, mesmo que ainda não houvesse sido mencionado o termo “nanotecnologia”, foi inaugurada em 1959 no Instituto de Tecnologia da Califórnia, em uma palestra realizada pelo físico americano Richard Feynman que foi intitulada com “There is plenty of room at the bottom”, que a tradução para o português é “Há muito espaço lá embaixo”. Feynman em sua apresentação no encontro anual da Sociedade Americana de Física, despertou a curiosidade de seus colegas ao mencionar que seria possível escrever toda uma enciclopédia em uma cabeça de um alfinete. Ele no decorrer de sua palestra fala sobre como é

possível a manipulação de átomos e moléculas na escala nanométrica a fim de se criar novos materiais (INSTITUTO INOVAÇÃO, 2005).

As frases utilizadas pelo físico Richard Feynman (1959), apud Fargan (2005), apud Cadioli et al (2015) foram:

Não tenho receio em considerar como questão final se, por fim um futuro distante, nós pudermos arranjar os átomos da maneira que quisermos (...). O que aconteceria se pudéssemos arranjar os átomos um por um, do jeito que quiséssemos? (CADIOLI; SALLA, 2015, P. 99).

E ainda, segundo o autor, apud. Dal Silva (2005), apud. Cadioli et al (2015):

Os princípios da física, pelo que eu posso perceber, não falam contra a possibilidade de manipular as coisas átomo por átomo. Não seria uma violação da lei, é algo que teoricamente, pode ser feito, mas que na prática, nunca foi levado a cabo, porque somos grandes demais (CADIOLI; SALLA, 2015, P. 99).

Sendo assim, ele afirma que não é necessário que a humanidade aceite apenas as ferramentas dispostas na natureza, desde que as leis da física não sejam quebradas. Com isso, Feynman conseguiu provocar as pessoas que estavam assistindo a sua palestra com suas ideias modernas, que no início pareciam ficção, porém com o avanço da ciência e da tecnologia que no tempo presente se tornaram realidade. Atualmente, o físico Richard Feynman, é conhecido como o grande precursor da nanotecnologia, “Pai da nanotecnologia” (CADIOLI; SALLA, 2015).



Fonte: Site Unicentro. Disponível em: <<https://www3.unicentro.br/petfisica/2016/05/15/richard-feynman/>>.

A palavra “nanotecnologia” propriamente dita só foi criada no ano de 1974 na Universidade de ciência de Tóquio, pelo professor Norio Taniguchi, no qual a representava como o processo de fabricação e aplicações de objetos na escala nanométrica (INSTITUTO INOVAÇÃO, 2005).

Em 1981, na Suíça, no laboratório da *International Business Machine* (IBM) em Zurique, o primeiro Microscópio de Varredura por Tunelamento (STM) foi criado por Gerd Binnig e Heinrich Rohrer. O intuito do STM era ter habilidade de enxergar e manipular os átomos, nos quais nunca haviam sido visualizados antes. Esse feito rendeu para seus criadores o Prêmio Nobel de Física, em 1986 (CADIOLI; SALLA,2015).

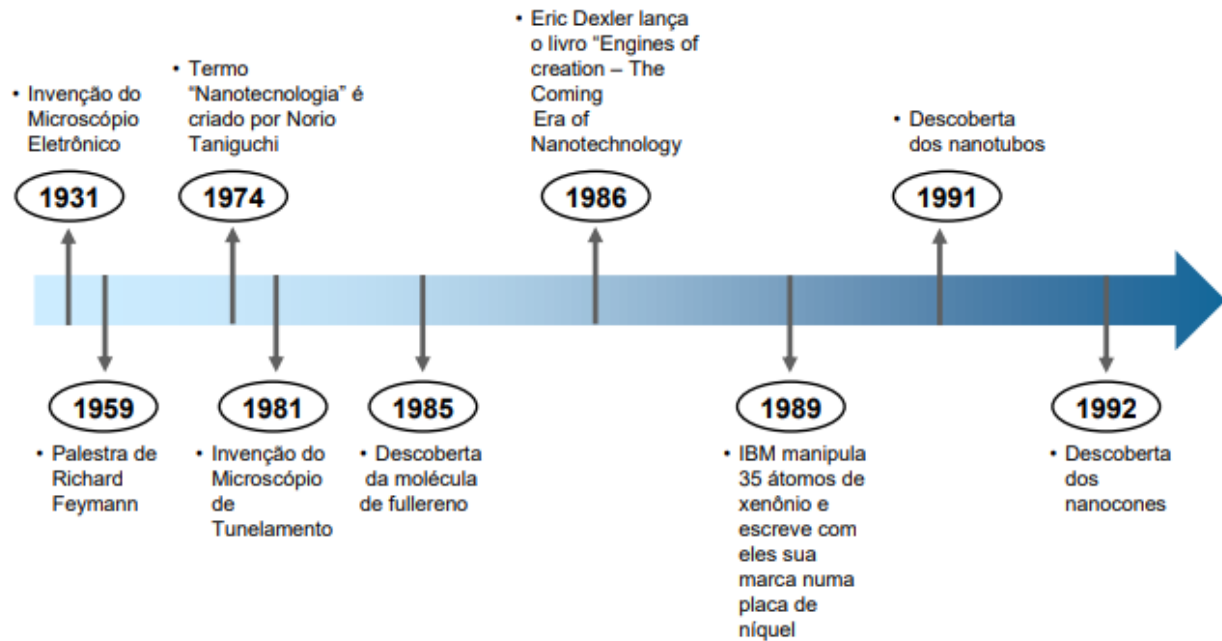
O professor do Instituto de Tecnologia de Massachusetts (MIT), K. Eric Drexler, em 1986, se torna o primeiro a ter um doutorado em nanotecnologia reformulando o conceito da palavra e expandindo o universo dessa nova ciência. Assim, graças ao seu livro com o título "*Engines of Creation – The Coming Era of Nanotechnology*", o termo foi popularizado (INSTITUTO INOVAÇÃO, 2005).

Ainda nesse período, em 1986, Gerd Bining arquiteta um outro microscópio capaz de enxergar átomos e moléculas na escala nano, AFM. Diferentemente do STM, esse novo microscópio em sua ponta foi fixado um pedaço de diamante diminuto, no qual cerca os átomos desempenhando uma pressão pequena o bastante para não os eliminar (CADIOLI; SALLA,2015). Segundo Cadioli e Salla (2015, P. 100), “O AFM possibilita ver os átomos além disso movê-los um a um, quando aplicada uma tensão elétrica extremamente forte entre a ponta do microscópio e a amostra, fazendo com que um átomo salte e grude na ponta.”

No ano de 1989, na Califórnia, nos Estados Unidos, Donald M. Eigler que trabalhava na IBM, consegue o feito de manipular 35 átomos de xenônio escrevendo com eles as letras do logotipo da empresa em uma placa de níquel. Esse acontecimento provou que era possível a construção de materiais átomo a átomo e molécula por molécula, ocasionando assim, a curiosidade e interesse dos cientistas em adquirir mais conhecimento e entendimento nos métodos de manusear os átomos (CADIOLI; SALLA,2015).

Em 1991, em Tsukuba, no Japão, o professor Sumio Iijama, da “*Nippon Electric Company*” (NEC) descobriu a existência dos nanotubos de carbono (CADIOLI; SALLA,2015).

**FIGURA 12 – MARCOS HISTÓRICOS DA NANOTECNOLOGIA**



Fonte: Instituto Inovação. Disponível em: <<http://www.brasil.abgi-group.com/wpcontent/uploads/2010/07/Nanotecnologia.pdf>>.

## 6. CAPÍTULO 3

As mulheres que são diagnosticadas com câncer de mama são submetidas a terapias muito agressivas e invasivas, nas quais geralmente são considerados a base do tratamento, a radioterapia e a quimioterapia, associada com prováveis cirurgias (SUN et al., 2015 apud ANDRADE et al., 2022). Contudo, esses tratamentos convencionais causam inúmeros efeitos colaterais desfavoráveis, visto que, esses métodos terapêuticos não agem exclusivamente para matar as células tumorais em multiplicação, mas também acomete as células normais (THARKAR et al., 2015 apud ANDRADE et al., 2022). Dessa forma, as limitações no tratamento oncológico convencional do carcinoma mamário podem ser superadas pela aplicação da nanotecnologia, com o uso dos chamados nanocarreadores, que são um sistema de entrega de fármacos, na busca principalmente que os efeitos colaterais sejam reduzidos e haja um aumento da sobrevida desses pacientes (ANDRADE et al., 2021).

A nanomedicina está progredindo cada vez mais acerca das terapias oncológicas, e sendo fundamental com relação ao prognóstico e à investigação dos tumores (DOU et al., 2021 apud ANDRADE et al., 2021). Em suma, a nano-imunoterapia procura amplificar o mecanismo de defesa do organismo referente ao câncer, por meio da intensificação e fortalecimento das etapas cruciais na cascata da resposta imune, ou seja, a nano-imunoterapia busca ampliar a imunidade do corpo humano contra a liberação, o desencadeamento e exibição dos antígenos, direcionando assim, as células tumorais a óbito por conta dessas células imunes (SUN et al., 2020 apud ANDRADE et al., 2021).

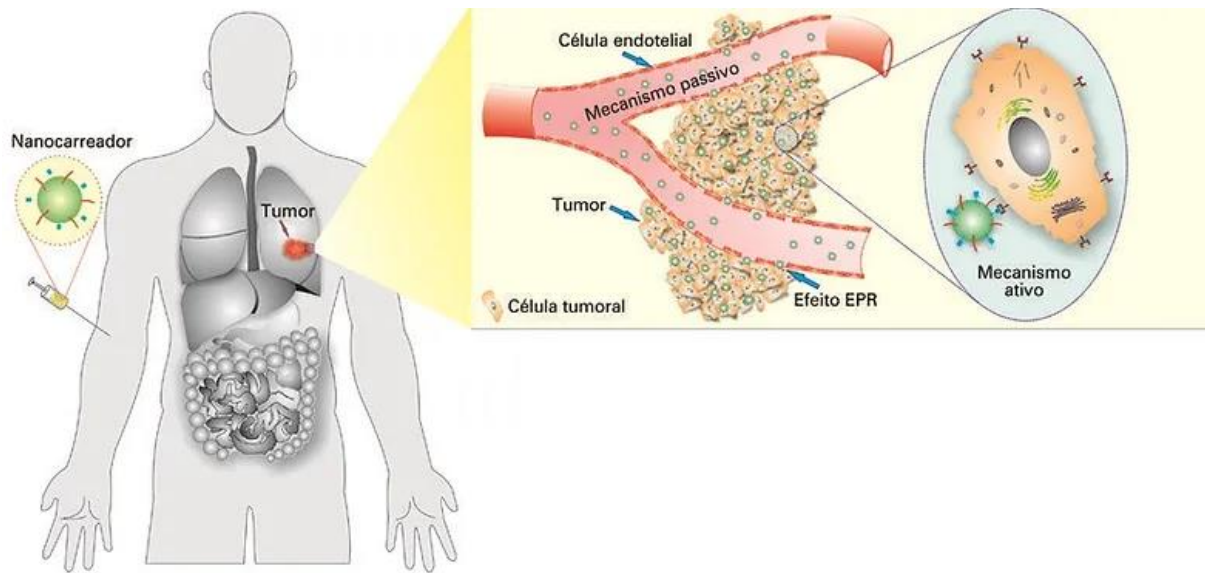
De acordo com SUN et al (2020) citado por ANDRADE et al (2021):

É importante destacar que a nano-imunoterapia é um grande marco para a oncologia pois além de ser bem menos lesiva que outros tipos de tratamento, ela pode atuar de três maneiras distintas de direcionamento, sendo: direcionada às células cancerosas, direcionada ao microambiente imunológico do tumor ou direcionada ao sistema imunológico periférico. (SUN et al., 2020 apud ANDRADE et al., 2021. p.3.)

A nanoformulação, técnica baseada em formulação, é empregada no depósito do fármaco anticâncer na concentração necessária nas células tumorais no sítio alvo, proporcionando uma

redução na citotoxicidade, eficácia favorável e reconhecimento assertivo das células anormais (ZAFAR et al., 2021). Esses nanossistemas terapêuticos podem ser direcionados de duas maneiras diferentes, a segmentação passiva ou segmentação ativa (COSTA; SILVA, 2017; SILVA, 2016 apud FREITAS; MUNIZ, 2020).

**Figura 13 – REPRESENTAÇÃO DOS MECANISMOS DE CAPTAÇÃO CELULAR ESPECÍFICA E DO EFEITO EPR.**



Fonte: ALMEIDA (2018. p.29.)

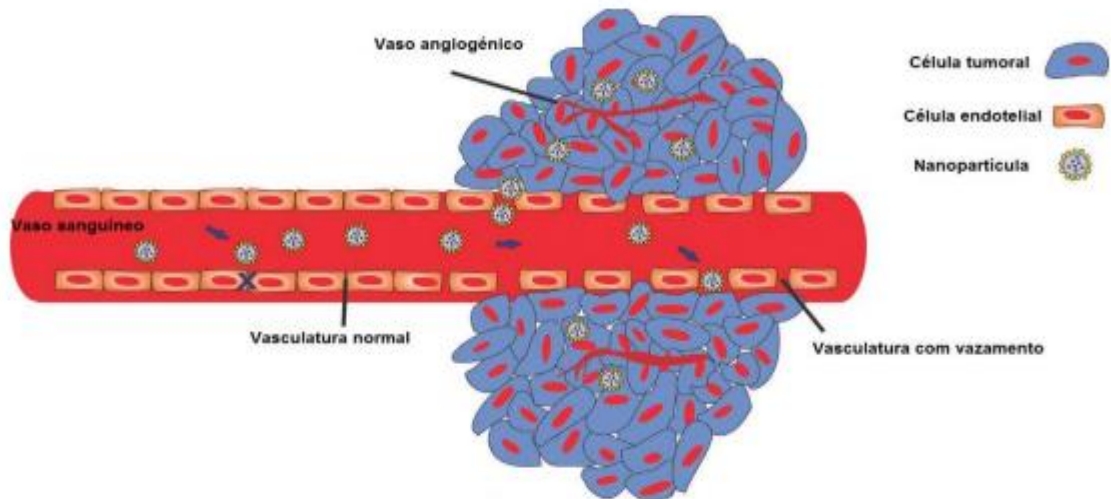
- **Vetorização passiva**

A segmentação passiva, também chamada de vetorização passiva, bem como classificada de permeabilidade e retenção aumentada (“Enhanced Permeability and Retention” - EPR), é o mecanismo fundamentado na dimensão das nanopartículas e no deslocamento do agente terapêutico sem o envolvimento de energia. É caracterizado pela aglomeração de nanoformulações nas células tumorais da mama, dada a fisiologia irregular dos neovasos que estão presentes nessas partículas anormais (MOREIRA, 2013). Normalmente, o endotélio vascular possui perfurações de 5 a 10 nm, mas quando está infectado com a neoplasia sua capacidade de perfuração pode atingir de 100 a 780 nm. (FREITAS; MUNIZ, 2020).

Segundo Moreira (2013. p.20.) “Dessa forma, as nanopartículas com tamanho médio de 200 nm, conseguem entrar nas fenestrações mais largas dos neovasos dos tumores sólidos, mas não

conseguem entrar nas fenestrações estreitas dos endotélios dos tecidos normais.” Por consequência, levará a um maior acúmulo do fármaco nas células específicas afetadas levando a um pequeno efeito colateral preocupante (Zafar et al., 2021).

**Figura 14 – REPRESENTAÇÃO DA VETORIZAÇÃO PASSIVA.**



Fonte: MARTINS (2017. p.21.)

- **Vetorização ativa**

A segmentação ativa, também denominada de vetorização ativa, tem o propósito de aperfeiçoar os critérios de ligação entre as nanopartículas e as células tumorais, ou seja, a utilização de agentes específicos capazes de se interligar com os receptores no sítio ativo dessas células (MOREIRA, 2013).

Como afirma Liechty (2011) citado por Moreira (2013) “Além de direcionar o sistema à massa tumoral, esses anticorpos interagem com receptores na superfície das células, interferindo na transdução de sinais, regulando a expressão de proto-oncogenes e alterando os mecanismos de proliferação celular.” No mecanismo ativo, as nanoformulações se introduzem principalmente através do processo de entrada de partículas na célula, denominada de endocitose (NOUNOU et al., 2015; ELIZABETH et al., 2017 apud MARTINS, 2017).

## 6.1 NANOPARTÍCULAS COMO OPÇÃO DE TERAPIAS PARA O CÂNCER DE MAMA

São diversos os nanocarreadores reconhecidos para o tratamento eficiente no combate ao câncer de mama, utilizando distintas linhagens celulares e modelos animais. Desses sistemas dos quais englobam, nanoformulação vesicular, NP à base de polímeros, de lipídios e NP inorgânicos (Zafar et al., 2021).

- **Nanopartículas Lipossomas**

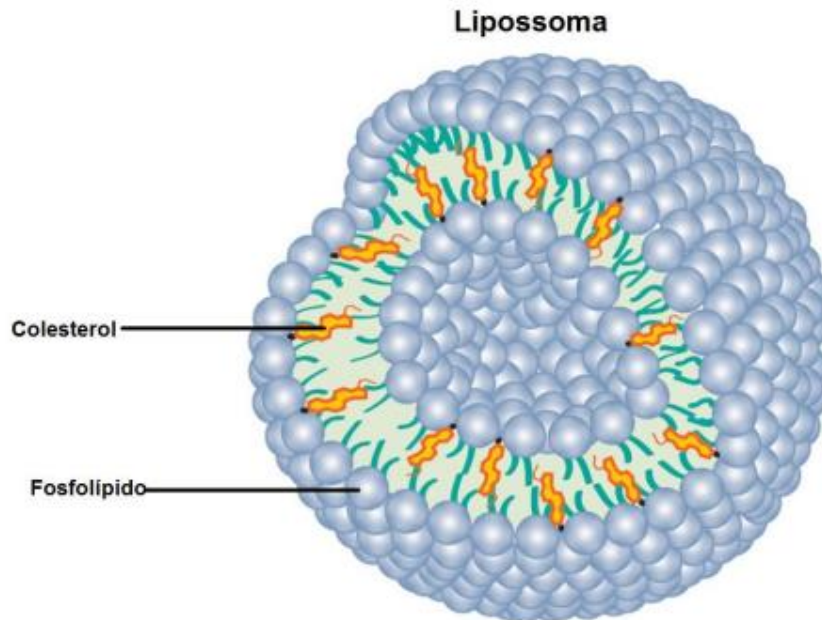
Os lipossomas são nanocarreadores microscópicos feitos à base de uma ou mais bicamadas lipídicas, podendo ser constituídos de colesterol e fosfolipídios naturais, gerando disposições em formato de vesículas, como é representado na figura 10 (S VAZE, 2016 apud MARTINS,2017).

Esse tipo de nanopartícula possui um caráter biocompatível e biodegradável, é considerado um carreador anfifílico, ou seja, possibilita o transporte de fármacos hidrofílicos, em que esses se encontram internamente na cavidade lipossomal, porção aquosa, e de fármacos hidrofóbicos, também chamados de lipossolúveis, onde são inseridos entre as bicamadas lipídicas (MOREIRA, 2013). Esse tipo de composição é favorável para o acúmulo dos lipossomas em sítios específicos e conseguem aumentar seu tempo de vida *in vivo*, por conseguinte das membranas celulares também possuem em sua formação a bicamada lipídica (HASAN et al., 2020 apud ANDRADE et al., 2022).

O uso de lipossomas apresenta várias vantagens: estas partículas possuem uma grande eficiência, alta estabilidade em circulação, cinética de liberação controlada e biocompatibilidade. Estas vantagens tornam os lipossomas ótimos transportadores com uma melhor farmacocinética e elevada biodisponibilidade. (XING et al., 2016 apud MARTINS, 2017. p.30.)

Essas nanopartículas já vêm sendo empregadas nas terapias dos tumores mamários que já se encontram com metástases, como o fármaco Doxil, um nanomedicamento alterado com polietilenoglicol que carrega a doxorubicina, no qual já está em comercialização e é aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) (THAKOR; GAMBHIR, 2013; WANG et al., 2008 apud MARTINS, 2017).

**Figura 15 – ESTRUTURA E COMPOSIÇÃO DE UMA NANOPARTÍCULA LIPOSSOMAL.**



Fonte: MONTEIRO et al., 2014 apud MARTINS, 2017. p.30.

- **Nanopartículas lipídicas sólidas**

As nanopartículas lipídicas sólidas (NLS), são um mecanismo de liberação de fármacos e possuem configurações usualmente esféricas. Diferentemente dos lipossomas, as NLS se constituem por uma camada de fosfolípidos e apresentam um centro lipossolúvel, ou seja, essas partículas possuem em sua matriz lipídios sólidos os quais são hidrofóbicos. Elas são consideradas mais constantes que as nanopartículas lipossomais, mostrando um grau de toxicidade menor, sendo biodegradáveis. Além disso, podem ser executadas pela vetorização ativa e passiva (THAKOR et al., 2013; AFFAIRS et al., 2015 apud MARTINS, 2017).

De acordo com Moreira (2013. p.26.) “A fabricação das NLS se dá através de triglicerídeos, glicerídeos parciais, ácidos graxos, esteróis e ceras.” Esses nanocarreadores se assemelham às nanoemulsões, se diferenciando apenas no tipo de gordura aplicado (MARTINS, 2017).

Dentre as várias vantagens que as nanopartículas lipídicas sólidas oferecem, existe a possibilidade de uma liberação controlada e alvo específica de fármacos nelas encapsuladas, o

aumento da estabilidade destes fármacos, a toxicidade de seus componentes, a não utilização de solventes orgânicos em sua produção, além da facilidade de produção em larga escala e de esterilização. (LIPPACHER, 2001; MAIA, 2000; WISSING, 2004 apud MOREIRA, 2013. p.26.)

Já as principais desvantagens são a ocorrência de possuírem uma baixa aplicação de incorporação de remédios e sensibilidade a variações de condições atmosféricas no armazenamento, ocasionando assim a antecipação da excreção do fármaco, em virtude de mutações polimórficas (THAKOR et al., 2013 apud MARTINS, 2017).

- **Nanopartículas poliméricas**

As nanopartículas poliméricas (NPs), estão exercendo uma função significativa nas terapias oncológicas, fornecendo uma liberação equilibrada por intervalos extensos. (EK LIM et al., 2018 apud A ZAFAR,2021). Esses nanocarreadores são determinados por nanoesferas, estruturas globulares e sólidas, que possuem partículas conectadas ou infiltradas pela sua superfície. E as nanocápsulas, mecanismos vesiculares que são compreendidos por uma cápsula sólida que envolve um núcleo líquido, de modo que pode conter uma matriz aquosa ou adiposa (THAKOR; GAMBHIR, 2013 apud MARTINS,2017).

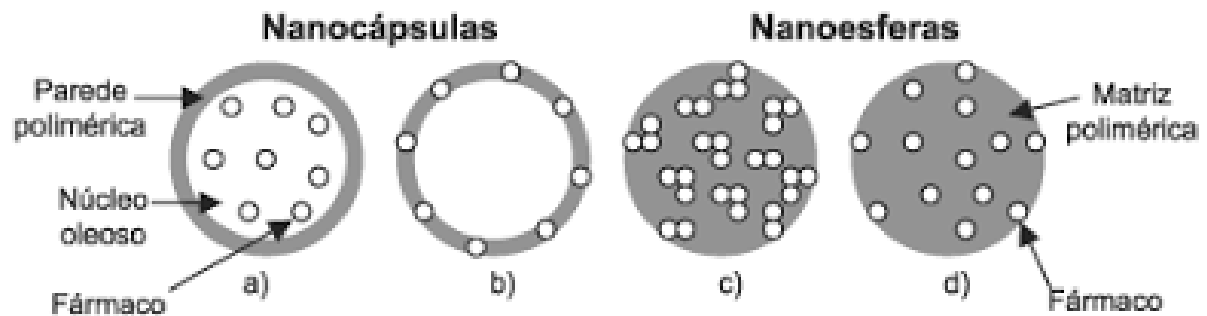
Sistemas de liberação nanoestruturados poliméricos agem como compartimentos transportadores de substâncias ativas e, apresentam vantagens quando comparados aos sistemas microemulsivos e lipossomais que justificam sua aplicação, dentre elas, a boa estabilidade física, química e biológica, fácil preparo, boa reprodutividade, além de serem aplicáveis a uma ampla variedade de substâncias visando melhorar suas propriedades químicas. (COCENZ, 2010 apud MOREIRA, 2013. p.27.)

As propriedades das NPs poliméricas podem ser modificadas para que a incorporação dos nanomedicamentos, a farmacocinética e a biodistribuição sejam aperfeiçoadas, por meio das distintas formas de construir essas partículas. Quando essas nanopartículas são revestidas com polímeros que possuem a capacidade de absorver o meio aquoso, existe a possibilidade de impedir que elas sejam capturadas pelos macrófagos (WANG et al., 2008 apud MARTINS, 2017).

Além disso, são apresentados dois tipos de polímeros, os naturais, que se originam de organismos vivos, exemplos de polímeros naturais são a heparina, albumina e quitosana; e existem os sintéticos, aqueles que foram preparados quimicamente (NOUNOU et al., 2015 apud MARTINS, 2017).

Diversas nanopartículas poliméricas já foram aprovadas para o tratamento de tumores, no caso do câncer de mama os fármacos já utilizados são a albumina ligada ao paclitaxel (THAKOR; GAMBHIR, 2013 apud MARTINS, 2017).

**Figura 16 - REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DAS NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS**



Fonte: SCHAFFAZICK et.al., 2003 apud BALEST, 2013. p. 15.

## 7. CONCLUSÕES

Este trabalho teve como principal objetivo apresentar aplicações da nanotecnologia como forma de tratamento para o câncer de mama feminino

Buscamos levantar no primeiro capítulo os conhecimentos necessários para um melhor entendimento sobre o câncer de mama, em que engloba informações sobre a anatomia da mama feminina, como é formado o carcinoma mamário, os estágios da doença, além dos tratamentos convencionais mais utilizados no combate ao câncer de mama.

No segundo capítulo, o objetivo foi compreender os conceitos e definições de nanotecnologia e um breve histórico sobre como essa ciência tecnológica surgiu, para assim obter um melhor entendimento sobre quais são os meios que a nanotecnologia utiliza para proporcionar melhores tratamentos para o câncer de mama.

No último e terceiro capítulo, procura englobar informações sobre como a nanotecnologia se aplica na estratégia de abordagem nos tratamentos das pessoas acometidas pelo câncer de mama, além de apresentar as vantagens nas opções de terapias da doença com base nas nanopartículas, e assim possuir uma melhor eficácia. Com isso, busca levantar como as nanopartículas possuem menos efeitos colaterais nos pacientes, com tratamentos menos agressivos e que atinjam o menor número possível de células saudáveis.

De acordo com as análises feitas a partir de artigos, livros, site e outros materiais que possibilitaram a construção desse trabalho, foi possível compreender que a nanotecnologia é uma forma de intervenção válida para ser utilizada no tratamento do câncer de mama feminino, e que também contribui para a diminuição dos diversos efeitos colaterais, por causa de sua melhor eficácia e menor porcentagem com relação ao número de celular normais mortas.

Por fim, pode-se concluir que é válido ressaltar a importância de uma maior atenção voltada para os tratamentos dessa neoplasia a base da nanotecnologia na sociedade contemporânea, visto que, mesmo muitos estudos ainda se encontrem na fase de testes, é um conhecimento muito promissor e com grandes expectativas desses estudos chegarem as fases finais, desse modo, o câncer de mama, doença que mais acomete mulheres no Brasil, poderá assim obter tratamentos mais eficazes e indolores para os pacientes.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMEIDA, T. M. de. **Nanopartículas magnéticas e sua aplicação no tratamento do câncer de mama**. 2018. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, Minas Gerais, 2018.

ARRAES, Cecília. Os dados sobre câncer no mundo e no Brasil em 2020 e projeção para 2040: dados do GLOBOCAN. Real Instituto de Oncologia e Hematologia, 2021. Disponível em: <<https://realinstitutedeoncologia.com.br/os-dados-sobre-cancer-no-mundo-e-no-brasil-em-2020-e-projecao-para-2040-dados-do-globocan/>>. Acesso em: 20 jan. 2022.

BALEST, Aiessa Pagliarini. Caracterização e estudo de estabilidade de suspensões de nanocápsulas poliméricas contendo óleo de pequi (Caryocar brasiliense Camb). 2013. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Universidade de Brasília, Faculdade de Ceilândia, Brasília, 2013.

BARROS, Alfredo; BARROS, Maria. Formação e desenvolvimento do carcinoma da mama. *In*: AGUILLAR, Vera; BAUAB, Selma; MARANHÃO, Norma. **Mama: Diagnóstico por Imagem: mamografia, ultrassonografia, ressonância magnética**. Rio de Janeiro: Revinter, 2009. p. 29-40.

BAUAB, Selma. Anatomia, histologia e fisiologia da mama feminina relacionadas com os aspectos de imagem. *In*: AGUILLAR, Vera; BAUAB, Selma; MARANHÃO, Norma. **Mama: Diagnóstico por Imagem: mamografia, ultrassonografia, ressonância magnética**. Rio de Janeiro: Revinter, 2009. p. 1-28.

CADIOLI, Luiz Paulo; SALLA, Luzia Dizulina. Nanotecnologia: um estudo sobre seu histórico, definição e principais aplicações desta inovadora tecnologia. **Revista de Ciências exatas e tecnologia**, v. 1, n. 1, p. 98-105, 2006.

CÂNCER DE MAMA. Instituto Nacional de Câncer, 2021. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-mama>>. Acesso em: 25 jan. 2022

CÂNCER DE MAMA AGORA NA FORMA MAIS COMUM DE CÂNCER: OMS tomando medidas. World Health Organization, 2021. Disponível em: <<https://www.who.int/pt/news/item/03-02-2021-breast-cancer-now-most-common-form-of-c>>. Acesso em: 20 jan. 2022

COMO O CÂNCER DE MAMA COMEÇA? **Oncoguia**, 2020. Disponível em: <<http://www.oncoguia.org.br/conteudo/como-o-cancer-de-mama-comeca/1384/34/>>. Acesso em: 5 jun. 2022

COMO SURGE O CÂNCER? Instituto Nacional de Câncer, 2021. Disponível em: <<https://www.inca.g>>. Acesso em: 20 jan. 2022

SILVA, A. L. L.; DE MORAES, P. R; MARUM, D. S. Desafio do tratamento de câncer aplicação de nanotecnologia: uma revisão sistemática. **Revista Transformar**, v. 14, n. 1, p. 528-539, 2020.

DE ANDRADE, Josenildo dos Santos et al. Revisão sistemática sobre nanopartículas carreadoras de fármacos: lipossomos, uma ferramenta em ascensão no tratamento do câncer de mama. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 5, n. 2, p. 5790-5805, 2022.

DE ANDRADE, Ketellyn Kássia Ferreira et al. MEDICINA TERANÓSTICA: INOVAÇÃO EM NANOTECNOLOGIA APLICADA AO TRATAMENTO ONCOLÓGICO. **Anais da Semana Universitária e Encontro de Iniciação Científica (ISSN: 2316-8226)**, v. 1, n. 1, 2021.

DE PAIVA BASTOS, Ricardo Martins. **Nanotecnologia: uma revolução no desenvolvimento de novos produtos**. 2006. Trabalho de Conclusão de Tese de Doutorado - Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, Minas Gerais, 2006.

ENTENDENDO O CÂNCER DE MAMA EM ESTÁGIO INICIAL. Femama, 2021. Disponível em: <<https://femama.org.br/site/noticias-recentes/entendendo-o-cancer-de-mama-em-estagio-inicial/#:~:text=Em%20geral%2C%20o%20c%2C%20A2ncer%20de,c%2C%20A2ncer%20de%20ma%20metast%2C%20A1tico%2C%20respectivamente.>>. Acesso em: 1 nov. 2022.

FONSECA, G. F. F. **Nanopartículas metálicas no diagnóstico e terapia de cânceres de mama**. 2017. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Biomedicina) - Centro Universitário Hermínio da Silveira, Barra da Tijuca, Rio de Janeiro, 2017.

FREITAS, Débora Cristina; MUNIZ, Bruno Vilela. Aplicações da nanotecnologia em fármacos para o tratamento do câncer de mama. **Revista Científica Eletrônica de Ciências aplicadas da FAIT**, n. 2, 2020.

FREITAS, F. J.; LIMA, A.A; ARÇARI, D.P. Nanotecnologia empregada no tratamento do câncer. **Gestão em Foco**, v. 4, n. 1, p. 1-6, 2011.

GOUVEIA, Rogério Mamão. A Nanomedicina Teranóstica para diagnósticos e tratamentos mais precisos do câncer. Centro de Desenvolvimento da Tecnologia Nuclear, 2018. Disponível em: <<https://antigo.cdtm.br/ultimas-noticias/121/newsletter/324-a-nanomedicina-teranostica-para-diagnosticos-e-tratamentos-mais-precisos-do-cancer>>. Acesso em: 13 mar. 2022.

Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação Geral de Ações Estratégicas. Coordenação de Educação. ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer. 2. ed. Rio de Janeiro: Inca, 2012.

Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de prevenção e Vigilância - (Conprev). Falando sobre câncer de mama. Rio de Janeiro: MS/INCA, 2002.

Instituto Nacional do Câncer. TNM- Classificação clínica dos tumores malignos da mama. 7. ed. Rio de Janeiro: INCA, 2010.

JACOBI, Marly Maldaner. O Admirável Mundo Nano: Nanociência e Nanotecnologia. **Organometallics**, Rio Grande do Sul, 2014. Disponível em: <<https://www.clubh.com.br/videos/mundonano.pdf>>. Acesso em: 13 mar. 2022.

MARTINS, Joana de Oliveira. **Nanotecnologias aplicadas ao diagnóstico e tratamento do cancro da mama**. 2018. Trabalho de Conclusão de Tese de Doutorado - Universidade do Algarve Faculdade de Ciências e Tecnologias, Portugal, 2017.

MOREIRA, José Ranclenison Lopes. **A nanotecnologia na liberação controlada de fármacos no tratamento do câncer de mama**. 2013. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Universidade de Brasília, Faculdade de Ceilândia, Brasília, 2013.

O QUE É CÂNCER? Instituto Nacional de Câncer, 2020. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/o-que-e-cancer>>. Acesso em: 20 jan. 2022

ONCOGUIA, E. Estadiamento do câncer de mama. Oncoguia, 2014. Disponível em: <<http://www.oncoguia.org.br/conteudo/estadiamento-do-cancer-de-mama/1394/264/>>. Acesso em: 1 nov, 2022.

SILVA, Kelly. E. R. da; FELIPE, Marina. G. P. Anatomia das mamas. **Anatomia & Fisioterapia**, 2021. Disponível em: <<https://anatomiaefisioterapia.com/15-anatomia-das-mamas/#:~:text=A%20superf%C3%ADcie%20das%20mamas%20se,inferiormente%20limitadas%20pelo%20sulco%20inframam%C3%A1rio>>. Acesso em: 28 jul. 2022

WHAT CAUSES BREAST CANCER? **American Cancer Society**, 2021. Disponível em: <<https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/about/how-does-breast-cancer-form.html>>. Acesso em: 29 jul. 2022

WHAT IS BREAST CANCER?. **American Cancer Society**, 2021. Disponível em: <<https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/about/what-is-breast-cancer.html#references>>. Acesso em: 29 jul. 2022

ZAFAR, Aameeduzzafar et al. Novel nanotechnology approaches for diagnosis and therapy of breast, ovarian and cervical cancer in female: A review. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, v. 61, p. 102198, 2021.