



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro Biomédico

Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes

Suyene Rocha Pinto

**Desenvolvimento e Avaliação Pré-Clínica de Nanopartículas
Poliméricas Decoradas com Bevacizumab, Carregadas com Paclitaxel
e Docetaxel Radiomarcadas com Tecnécio-99 Metaestável como
Nanoteragnóstico do Câncer de Mama**

Rio de Janeiro

2024

Suyene Rocha Pinto

**Desenvolvimento e Avaliação Pré-Clínica de Nanopartículas Poliméricas
Decoradas com Bevacizumab, Carregadas com Paclitaxel e Docetaxel
Radiomarcadas com Tecnécio-99 Metaestável como Nanoteragnóstico do Câncer
de Mama**

Tese apresentada, como requisito parcial para
obtenção do título de Doutor, ao Programa de
Pós-Graduação em Biociências, da
Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientador: Prof. Dr. Ralph Santos-Oliveira

Rio de Janeiro

2024

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/BIBLIOTECA CB-A

P659 Pinto, Suyene Rocha.

Desenvolvimento e Avaliação Pré-Clínica de Nanopartículas Poliméricas Decoradas com Bevacizumab, Carregadas com Paclitaxel e Docetaxel Radiomarcadas com Tecnécio-99 Metaestável como Nanoteragnóstico do Câncer de Mama / Suyene Rocha Pinto. - 2024.

122 f.

Orientador: Prof. Dr. Ralph Santos-Oliveira

Tese (Doutorado) - Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes. Pós-graduação em Biociências.

1. Neoplasias da Mama – Tratamento farmacológico – Teses. 2. Nanotecnologia – Métodos – Teses. 3. Anticorpos Monoclonais – Farmacocinética – Teses. I. Santos-Oliveira, Ralph. II. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes. III. Título.

CDU 618.19-006

Bibliotecário: Felipe Caldonazzo CRB7/7341

Autorizo apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta tese, desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Suyene Rocha Pinto

**Desenvolvimento e Avaliação Pré-Clínica de Nanopartículas Poliméricas
Decoradas com Bevacizumab, Carregadas com Paclitaxel e Docetaxel
Radiomarcadas com Tecnécio-99 Metaestável como Nanoteragnóstico do Câncer
de Mama**

Tese apresentada, como requisito parcial para
obtenção do título de Doutor, ao Programa de
Pós-Graduação em Biociências, da
Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em 05 de julho de 2024.

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Ralph Santos-Oliveira (Orientador)

Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes - UERJ

Prof. Dr. André Luiz Mencialha

Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes - UERJ

Prof. Dr. Eduardo Ricci Júnior

Universidade Federal do Rio de Janeiro

Dra. Ana Paula dos Santos Matos

Fundação Oswaldo Cruz

Rio de Janeiro

2024

AGRADECIMENTOS

Agradeço em primeiro lugar a Deus e Nossa Senhora Aparecida que iluminaram o meu caminho durante toda a minha trajetória acadêmica, o que seria de mim sem a fé que eu tenho neles.

A minha mãe, Eliane Rocha, pelo incentivo, paciência, compreensão e amor incondicional. Obrigada por estar ao meu lado em todos os momentos me mostrando que eu seria capaz mesmo diante de todas as adversidades. Obrigada por nunca desistir, mesmo quando tudo parecia perdido. Sem você e sem suas valorosas orações eu não estaria aqui.

Aos meus irmãos, por serem os melhores irmãos que eu poderia ter e por terem me presenteado com a dádiva de ser tia. Ao Yuri, obrigada especialmente por ter sido tudo que eu precisava naquele momento, obrigada pelo abraço, pelo colo e pelos incentivos.

Ao meu orientador Prof. Ralph Santos-Oliveira, ao qual coloco do rol de amigos, que desde que nos conhecemos, sempre esteve ao meu lado. Obrigado por nunca ter duvidado da minha capacidade e de acreditar que eu poderia estar aqui para finalizar esse lindo trabalho.

A amiga querida Marta Albernaz, meu espelho de profissional e dedicação ao trabalho, em especial a área que tanto amamos, a Radiofamácia.

A minha querida amiga Claudiana, desde o momento que nos conhecemos e nos conectamos jamais imaginaria a importância que você poderia ter na minha vida e na continuidade dela. Obrigada por estar comigo, por cuidar de mim e ser minha confidente. Apesar de tudo que passamos, seguimos nos apoiando e divertindo em meio as adversidades.

Aos amigos do laboratório e de vida, Vivian, Sara, Thamires e Luís Filipe pela ajuda durante o caminho, por todo apoio e pela parceria em todas as horas.

Aos médicos, enfermeiros, auxiliares de enfermagem, fisioterapeutas, cirurgiões e a todos os profissionais do CTI do Hospital Prontonil em Nova Iguaçu, em especial Dr Sergio, Dra Camila e Dra Carol, aos fisioterapeutas Fernando e Rafael, a enfermeira Priscila e aos técnicos em enfermagem Guilherme, Tamires, Fernanda, Laís e Allison por total dedicação durante o tempo em que permaneci sobre seus cuidados. Obrigada a cada um por não terem desistido e por terem me permitido chegar até aqui.

À CAPES-CNPQ, pelo suporte financeiro e pelo auxílio a manutenção do programa ao qual realizei essa tese e por permitir que o Brasil continue sua trajetória de ensino-pesquisa.

À FAPERJ, pela verba para a compra de equipamentos e insumos para a realização do projeto de pesquisa.

Por fim agradeço imensamente a todos que me apoiaram neste trabalho, acreditaram na minha capacidade e me incentivaram a seguir em frente.

Deus costuma usar a solidão para nos ensinar sobre a convivência. Outras vezes usa a morte, quando quer nos mostrar a importância da vida.

Paulo Coelho

RESUMO

PINTO, Suyene Rocha. **Desenvolvimento e Avaliação Pré-Clínica de Nanopartículas Poliméricas Decoradas com Bevacizumab, Carregadas com Paclitaxel e Docetaxel Radiomarcadas com Tecnécio-99 Metaestável como Nanoteragnóstico do Câncer de Mama**. 2024. 122 f. Tese (Doutorado em Biociências) - Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2024.

O câncer de mama é o câncer mais comum em mulheres em todo o mundo. No Brasil, o câncer de mama é responsável por 14 mil óbitos/ano com uma incidência de 277,3 casos por 100 mil mulheres. Existem vários tipos de câncer de mama e atualmente é utilizado a classificação molecular para diferenciar os subtipos, e o crescimento é um adicional nessa classificação. Entre as principais limitações relacionados ao câncer de mama, encontra-se seu diagnóstico preciso e seu tratamento efetivo. Nesse contexto, o desenvolvimento de medicamentos mais eficazes, seguros e eficientes se torna vital. Neste âmbito, o uso da nanotecnologia representa o desenvolvimento e um avanço estratégico, uma vez que as nanopartículas podem ser desenvolvidas para aumentar o perfil de liberação dos fármacos, assim como aperfeiçoar o direcionamento para um sítio específico (tumor) ou até mesmo para alvos intracelulares a fim de reduzir a toxicidade. Atualmente dois medicamentos se destacam na terapia do câncer de mama: o Paclitaxel® e o Docetaxel®. Embora sejam muito similares no mecanismo de ação: i) impedem a divisão descontrolada das células cancerosas e ii) induzem a apoptose, o comportamento farmacoterapêutico é bastante distinto, visto que o Docetaxel® é um fármaco independente de programação (biologia molecular e engenharia genética combinadas no design de sistemas para criar organismos vivos com características desejadas ou novas funcionalidades, com uma variedade de potenciais aplicações), resultando em perfis toxicológicos bastante distintos. Por fim, e visando a melhoria do direcionamento dos fármacos, técnicas modernas de decoração de nanopartículas poliméricas vêm sendo empregadas, com destaque para o uso de anticorpos monoclonais como agentes decoradores, ou seja, agentes responsáveis pela ligação dos anticorpos ao sítio de interesse devido as suas propriedades superficiais. Baseado nisso, o uso do Bevacizumab (Avastin®), um anticorpo monoclonal com capacidade de ligar-se especificamente ao VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor* ou *Fator de Crescimento Endotelial*), uma proteína que desempenha um papel crucial no crescimento e na formação de novos vasos sanguíneos (angiogênese). Ou seja, o Bevacizumab reduz a formação de novos vasos sanguíneos dentro do tumor, o que limita seu suprimento de nutrientes e oxigênio que pode levar à diminuição do crescimento tumoral e até mesmo à regressão do tumor em alguns casos, tem sido amplamente utilizado como complementação em terapias. Baseado nestas características foi desenvolvida uma nanopartícula contendo os fármacos Paclitaxel® e Docetaxel® através da metodologia de dupla emulsão e posteriormente realizada a funcionalização das nanopartículas com Bevacizumab com a reação de carbodiimida. As nanopartículas apresentaram resultados significativos e uma alta eficiência de encapsulação, observados na concentração terapêutica nos tecidos-alvo. Os resultados das análises realizadas forneceram informações sobre a eficácia e segurança, otimizando as aplicações terapêuticas e diagnósticas no tratamento do câncer. Com base nesses resultados, foi possível avaliar o potencial clínico das nanopartículas de paclitaxel e docetaxel decoradas com Bevacizumab.

Palavras-chave: nanopartícula; citotoxicidade; nanopartículas poliméricas; tecnécio-99m.

ABSTRACT

PINTO, Suyene Rocha. *Development and evaluation of polymeric nanoparticles decorated with bevacizumab and loaded with paclitaxel and docetaxel radiolabeled with metastable technetium-99 as a nanodiagnostic for breast cancer*. 2024. 122 f. Tese (Doutorado em Biociências) - Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2024.

Breast cancer is the most common cancer in women worldwide. In Brazil, breast cancer is responsible for 14 thousand deaths/year with an incidence of 277,3 cases per 100 thousand women. several types of breast cancer and molecular classification is currently used to differentiate subtypes, and growth is an additional factor in this classification. Among the main limitations related to breast cancer is its accurate diagnosis and effective treatment. In this context, the development of more effective, safe and efficient medicines becomes vital. In this context, the use of nanotechnology represents development and a strategic advance, since nanoparticles can be developed to increase the drug release profile, as well as improve targeting to a specific site (tumor) or even to intracellular targets to reduce toxicity. Currently, two drugs stand out in breast cancer therapy: Paclitaxel® and Docetaxel®. Although they are very similar in their mechanism of action: i) they prevent the uncontrolled division of cancer cells and ii) they induce apoptosis, the pharmacotherapeutic behavior is quite different, since Docetaxel® is a programming-independent drug (molecular biology and genetic engineering combined in the design of systems to create living organisms with desired characteristics or new functionalities, with a variety of potential applications), resulting in very distinct toxicological profiles. Finally, and aiming to improve drug targeting, modern techniques for decorating polymeric nanoparticles have been used, with emphasis on the use of monoclonal antibodies as decorating agents, that is, agents responsible for binding antibodies to the site of interest due to its surface properties. Based on this, the use of Bevacizumab (Avastin®), a monoclonal antibody with the ability to specifically bind to VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), a protein that presents a crucial role in the growth and formation of new blood vessels (angiogenesis). In other words, Bevacizumab reduces the formation of new blood vessels within the tumor, which limits its supply of nutrients and oxygen, which can lead to a decrease in tumor growth and even tumor regression in some cases in therapies. Based on these characteristics, a nanoparticle containing the drugs Paclitaxel® and Docetaxel® was developed using the double emulsion methodology and the nanoparticles were subsequently functionalized with Bevacizumab with the carbodiimide reaction. The nanoparticles showed significant results and high encapsulation efficiency, observed at therapeutic concentrations in target tissues. The results of the analyzes carried out provided information on efficacy, safety, optimizing therapeutic and diagnostic applications in cancer treatment. Based on these results, it was possible to evaluate the clinical potential of paclitaxel and docetaxel nanoparticles decorated with Bevacizumab.

Keywords: nanoparticle; cytotoxicity; polymeric nanoparticles; technetium-99m.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Esquema anatômico da mama e comparativo do desenvolvimento do câncer nas células	19
Figura 2 -	Demonstração do processo de infiltração de células cancerígenas em tecidos saudáveis	22
Figura 3 -	Imagem de Mamografia	35
Figura 4 -	Estrutura química da molécula de Paclitaxel	39
Figura 5 -	Estrutura química da molécula de Docetaxel	40
Figura 6 -	Mecanismo de Ação do Avastin® (Bevacizumab)	43
Figura 7 -	Esquema de um Gerador de Molibdênio/ Tecnécio	46
Figura 8 -	Resultado da Microscopia de Força Atômica (AFM)	62
Figura 9 -	Microscopia Eletrônica de Varredura das Nanopartículas de Paclitaxel e Docetaxel	65

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Classificação Molecular dos carcinomas de mama por imuno-histoquímica.	25
Tabela 2 -	Estadiamento de Câncer de Mama – T: Tamanho e Localização do Tumor...	26
Tabela 3 -	Estadiamento de Câncer de Mama – N: Gânglios Linfáticos	27
Tabela 4 -	Estadiamento de Câncer de Mama – M: Metástase	28
Tabela 5 -	Estadiamento do Câncer de Mama	28
Tabela 6 -	Classificação BI-RADS	33
Tabela 7 -	Sufixo dos anticorpos monoclonais de acordo com sua origem	41
Tabela 8 -	Sufixo do anticorpo monoclonal de acordo com seu alvo terapêutico	42
Tabela 9 -	Resultado da análise bioquímica das Nanopartícula	67
Tabela 10 -	Controle de qualidade da marcação das Nanopartícula	68
Tabela 11 -	Avaliação da Estabilidade da marcação das Nanopartícula	69

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 -	Taxa de mortalidade por câncer de mama, ajustada por idade pela população mundial, por 100 mil mulheres. Brasil e regiões 2000 a 2021.....	19
Gráfico 2 -	Gráfico de DLS (<i>Dynamic Light Scattering</i>)	61
Gráfico 3 -	Gráfico de MTT com diferentes concentrações de Nanopartícula	63
Gráfico 4 -	Resultado de FTIR realizado na Nanopartícula contendo os dois fármacos de interesse	66
Gráfico 5 -	Biodistribuição das Nanopartícula em animais saudáveis	70

LISTA DE ABREVIATURAS

ACR	American College Of Radiology
AFM	Microscopia De Força Atômica
ALP	Fosfatase Alcalina
ALT	Alanina Aminotransferase
AMS	Amilase
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AST	Aspartato Aminotransferase
ATP	Trifosfato De Adenosina
BI-RADS	Sistema De Laudos E Registro De Dados De Imagem Da Mama
CEUA	Comitê De Ética No Uso De Animais
CRE	Creatinina
DCM	Diclorometano
DCX	Docetaxel
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DLS	Espalhamento Dinâmico De Luz
DMSO	Dimetilsulfóxido
DP	Desvio Padrão
EE	Eficiência De Encapsulação
EPR	Efeito De Permeação E Retenção
ER	Receptores De Estrogênio
FTIR	Espectroscopia De Infravermelho Por Transformada De Fourier
<i>HER2</i>	Receptor Tipo 2 Do Fator De Crescimento Epidérmico Humano
IARC	Agência Internacional De Pesquisas Em Câncer
IgG	Imunoglobulina G
LDH	Lactato Desidrogenase
mAbs	Anticorpos Monoclonais
MBq	Megabequerel
MEV	Microscopia Eletrônica De Varredura
MTT	3-(4,5-Dimethylthiazol-2-Yl)-2,5-Diphenyltetrazolium Bromide
NCI	National Cancer Institute
nm	Nanometro
NP's	Nanoparticulas
PCX	Paclitaxel
PDI	Índice De Polidispersidade
PET CT	Tomografia Por Emissão De Positron
PLGA	Poli-Ácido Lático-Co-Ácido Glicólico
PR	Receptores De Progesterona
PVA	Poli-Álcool Vinílico
RPM	Rotações Por Minuto
SPET	Tomografia Computadorizada Por Emissão De Fóton Único
TGO	Transaminase Glutâmico-Oxalacética

TGP	Transaminase Glutâmico-Pirúvica
USDA	Departamento De Agricultura Dos Estados Unidos
VEGF	Fator De Crescimento Endotelial Vascular

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	15
1	CÂNCER	18
1.1	Carcinogênese	20
1.2	Câncer de Mama	22
1.2.1	<u>Estadiamento</u>	25
1.2.2	<u>Classificação BI-RADS.....</u>	31
1.2.3	<u>Diagnóstico.....</u>	34
1.2.4	<u>Tratamento</u>	35
1.2.4.1	Hormonioterapia	36
1.2.4.2	Quimioterapia	37
1.2.4.3	Imunoterapia	37
1.3	Paclitaxel	37
1.4	Docetaxel.....	39
1.5	Anticorpo Monoclonal	41
1.5.1	<u>Bevacizumabe</u>	42
1.6	Radiofármacos	43
1.7	Nanotecnologia	46
1.7.1	<u>Propriedades das Nanopartículas</u>	47
1.7.2	<u>Nanopartícula Poliméricas</u>	48
1.7.3	<u>Aplicações das Nanopartículas</u>	50
2	JUSTIFICATIVA.....	52
3	OBJETIVO.....	53
3.1	Objetivos Específicos	53
4	MATERIAIS E MÉTODOS.....	54
4.1	Materiais	54
4.2	Equipamentos	54
4.3	Desenvolvimento das Nanopartículas (NP's).....	55
4.3.1	<u>Decoração das Nanopartículas com Anticorpo Monoclonal</u>	55

4.4	Caracterização da Nanopartícula	55
4.4.1	<u>Determinação do diâmetro médio por espectroscopia de correlação de fótons..</u>	55
4.4.2	<u>Análise morfológica e dimensional por Microscopia de Força Atômica (AFM).</u>	56
4.5	Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)	56
4.6	Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR)..	56
4.7	Avaliação da Citotoxicidade das NP's (MTT)	57
4.8	Experimentação in vivo	58
4.8.1	<u>Animais</u>	58
4.8.2	<u>Preparação dos Animais</u>	58
4.9	Avaliação Bioquímica	58
4.10	Marcação Radioativa	59
4.11	Controle de Qualidade da Marcação	59
4.12	Estabilidade da Marcação	59
4.13	Biodistribuição in vivo	60
5	RESULTADOS	61
5.1	Desenvolvimento das Nanopartículas	61
5.2	Caracterização da Nanopartícula	61
5.3	Avaliação da Citotoxicidade das NP's (MTT)	62
5.4	Análise da Eficiência de Encapsulação (EE%)	63
5.5	Avaliação da Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)	64
5.6	Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR) .	65
5.7	Avaliação Bioquímica	66
5.8	Marcação Radioativa e Controle de Qualidade	67
5.9	Estabilidade da Marcação	69
5.10	Biodistribuição in vivo	69
6	DISCUSSÃO	72
	CONCLUSÃO	81
	REFERÊNCIAS	83

INTRODUÇÃO

O câncer é caracterizado como um conjunto de doenças cujo o crescimento anormal de células, sendo estas capazes de invadir vários tipos de tecidos e órgãos (INCA, 2023). O câncer pode ser classificado como uma das principais causas de morte reconhecidas mundialmente. As estatísticas mostram que o número de novos casos em 2024, somente nos Estados Unidos, pode chegar a quase 2 milhões e ainda, que o aumento exponencial está diretamente relacionado ao crescimento populacional (SIEGEL MPH et al., 2023). Nos últimos anos, o câncer se tornou uma epidemia global e apresenta uma prospecção de aproximadamente 25 milhões de novos casos e cerca de 12 milhões de mortes até 2025 (CRONIN et al., 2022; JU et al., 2023).

Devido a pandemia de Coronavírus 2019 (COVID-19), os dados estatísticos sofreram um grande atraso em razão da sobrecarga dos sistemas de atendimento à saúde que levaram a uma indisponibilidade de condições efetivas para diagnóstico e tratamento do câncer (CAO et al., 2021; WOOLF et al., 2021; YABROFF et al., 2022). Grande parte de atraso se concentrou nos períodos de pico da doença nos anos de 2020 e 2021, os sistemas de prestação de serviços à saúde ainda se recuperam a passos curtos do grande impacto causado pela pandemia (NAHHAT et al., 2023; STANIZZO et al., 2022). Os atrasos de diagnóstico e tratamento causaram um aumento de casos de câncer em fase avançada e consequentemente nos números relacionados a mortalidade (CAVALCANTE et al., 2020; HOXHA et al., 2024; MARINGE et al., 2020).

Entre os diversos tipos de câncer, o câncer de mama se destaca como o mais incidente entre mulheres sendo a causa de morte mais frequente por câncer nesta população (DYBA et al., 2021; NAHHAT et al., 2023). Assim como na maioria dos países do mundo, o Brasil também apresenta um número significativo de casos de câncer de mama na população feminina. Não menos importante, se faz necessário ressaltar, que embora grande, o número de câncer de mama deve ser maior devido ao grande número de casos subnotificados (CRONIN et al., 2022; DYBA et al., 2021; JU et al., 2023; NAHHAT et al., 2023; XIA et al., 2022).

Estatísticas mostram que a taxa de mortalidade por câncer de mama ajustada pela população mundial no ano de 2021 foi de 11,73 óbitos/100.000 mulheres (NONBOE et al., 2023). No Brasil estes números são ainda maiores, 12,69

óbitos/100.000 mulheres. A queda dos números observados se deve a pandemia de COVID-19 (CAVALCANTE et al., 2020; MARINGE et al., 2020). Por este motivo, quando comparado proporcionalmente aos números de morte por câncer, a mortalidade por câncer de mama ocupa o primeiro lugar no país, representando em números 16,1% do total de mortes (CAIRNS et al., 2023; SCHOMMER et al., 2023).

O câncer de mama apresenta um comportamento heterogêneo que pode ser observado através das diversas manifestações clínicas e morfológicas que caracterizam suas assinaturas genética e, conseqüentemente, suas diferentes respostas terapêuticas (SI; LANG, 2018; SON, 2020). Os prognósticos comuns ao câncer de mama são o surgimento de nódulos, em sua maioria indolor, duro e irregular. Porém, há nódulos de consistência branda, globulosa e bem definida (ALI HASSAN; IBRAHIM; JASSEN, 2019a; PARK; HAN, 2019; SUN et al., 2019). Manifestações como edema cutâneo, retração cutânea, dor, inversão do mamilo, hiperemia, descamação, secreções e ulcerações, especialmente quando unilateral são indicativos de câncer de mama. Além dos sinais observados diretamente nas mamas, também é possível observar o surgimento de linfonodos palpáveis nas axilas (DE MELO GAGLIATO et al., 2020; LIU et al., 2019; MARANDA; SUNSTRUM; DROUIN, 2019; THORAT; BALASUBRAMANIAN, 2020; WU; CHU, 2021; XIONG et al., 2019).

Os fatores de risco associados ao câncer de mama estão relacionados diretamente a alterações genéticas e a fatores endógenos que podem ser estimuladas pelos fatores ambientais, tais como: tabagismo, uso de hormônios em terapia de reposição hormonal por tempo prolongado, obesidade, fumo e alcoolismo (WU; CHU, 2021). Outros fatores associados ao surgimento de câncer de mama são início da menstruação precoce e menopausa tardia. Cerca de 10% dos tumores são decorrentes de mutações genéticas provenientes de grupos familiares em determinados grupos étnicos (BAIRD; CALDAS, 2013; NAGINI, 2017a; ODLE, 2017a; ROULOT et al., 2016a; TSANG; TSE, 2020a).

O diagnóstico dos casos de câncer de mama, são em sua maioria, feitos a partir da realização de exames como mamografia e ultrassonografia (RIBNIKAR et al., 2015; TAN et al., 2018a). Quando realizados em conjunto, representam o diagnóstico de 95% dos casos uma vez que a mamografia evidencia microcalcificações pré nodulares enquanto a ultrassonografia complementa o exame diferenciando áreas sólidas e císticas (MATSEN; NEUMAYER, 2013; ROSSI; MAZZARA; PAGANI,

2018a). A realização destes exames devem seguir uma periodicidade adequada e não ser negligenciada (SHAH et al., 2019; SUN et al., 2019; TAN et al., 2018a).

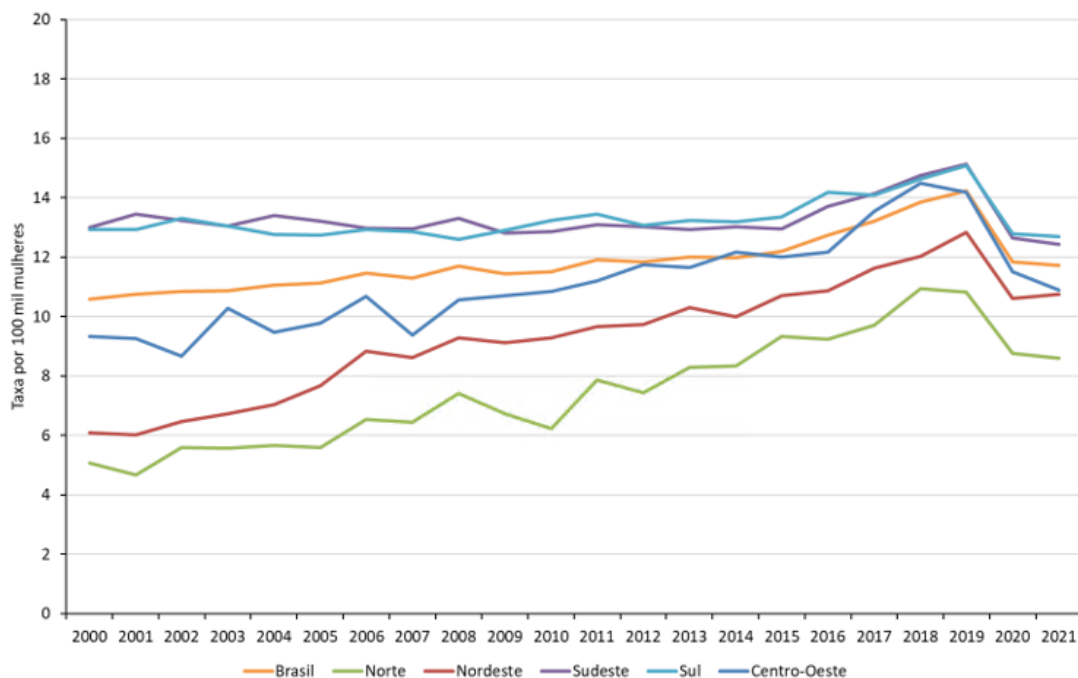
1 CÂNCER

O câncer é uma doença que se caracteriza pelo crescimento irregular de células que são capazes de acometer diversos tecidos e órgãos (MATSEN; NEUMAYER, 2013; ODLE, 2017a; SUN et al., 2019). O processo de metástase é resultado da disseminação de células cancerígenas capazes de formar novos tumores distantes do local de origem. Estas células tendem a se movimentar através da corrente sanguínea ou do sistema linfático e desta forma invadem tecidos saudáveis se estabelecendo e dando origem a novos tumores (Figura 1) (MATTIUZZI; LIPPI, 2019). A ocorrência do câncer é multifatorial e pode estar relacionadas a fatores genéticos, endógenos e ambientais. Desta forma, mudanças sucessivas nos processos de interação celular, multiplicação e diferenciação são observadas na sobrevivência da célula (Gráfico 1) (FIDLER; SOERJOMATARAM; BRAY, 2016; OLVER, 2017).

O câncer se desenvolve a partir de uma série de eventos complexos, dos quais uma célula sofre alterações em seu material genético, que levam a alterações em seus mecanismos de divisão celular e/ou apoptose, podendo ocorrer de forma espontânea ou devido a eventos aleatórios como exposição a substâncias carcinogênicas (Figura 2) (PARK; HAN, 2019; RIBNIKAR et al., 2015; ROSSI; MAZZARA; PAGANI, 2018a). As neoplasias malignas se destacam por possuir mecanismos próprios para se proliferarem independentemente através da formação de novos vasos sanguíneos que garantem o fornecimento de nutrientes e possibilitam que estas invadam outros tecidos e órgãos (DESANTIS et al., 2016; TORRE et al., 2017; ZHANG et al., 2020a, 2019c).

Apesar do câncer, na sua maioria, ser assintomático, em alguns quadros é possível observar o surgimento de sintomas que podem ser percebidos dependendo da região a qual o tumor esteja se desenvolvendo (DALGLEISH; STERN, 2018; KURUBA; GOLLAPALLI, 2018; MATUSZEWSKI et al., 2018; STANKOVIC et al., 2019). Dentre estes sintomas, podemos destacar: perda de peso, fadiga crônica, mudança na pele, febre e dor. O processo de desenvolvimento do câncer pode ser leniente (BATTELLI et al., 2019; KOTCHERLAKOTA; RAHAMAN; PATRA, 2019; LUO et al., 2017; SILVER et al., 2018; UEDA et al., 2019).

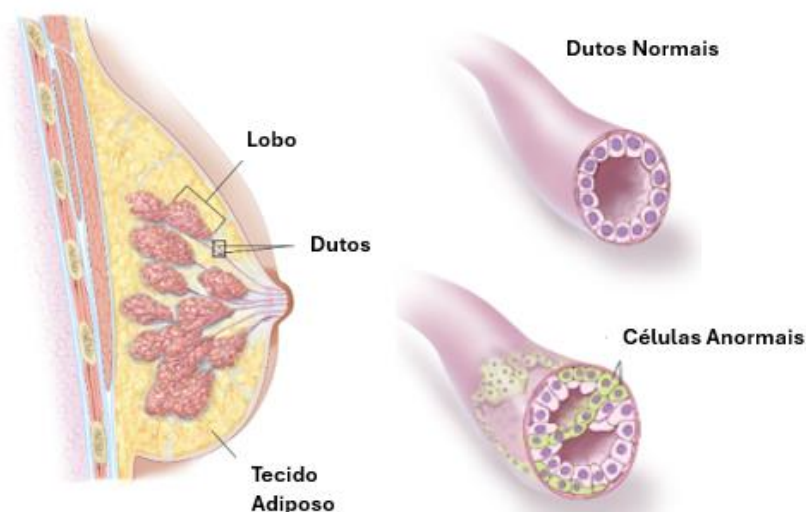
Gráfico 1: Taxa de mortalidade por câncer de mama, ajustada por idade pela população mundial, por 100 mil mulheres. Brasil e regiões 2000 a 2021



Nota: O gráfico mostra a taxa de mortalidade por câncer de mama, ajustada por regiões. É possível observar que as regiões Sudeste e Sul têm as maiores taxas de óbitos a cada 100 mil mulheres, seguidas do Nordeste, Centro-Oeste e Norte. Ainda é possível observar uma queda nos anos de 2020 e 2021 possivelmente relacionada à pandemia por Covid19 e a subnotificação de casos nestes anos devido à alta demanda do sistema de saúde.

Fonte: Adaptado de Instituto Nacional do Câncer, 2022 .

Figura 1: Esquema anatômico da mama e comparativo do desenvolvimento do câncer nas células.



Nota: A figura mostra um comparativo entre células normais e células que estão sofrendo o processo de infiltração de células cancerígenas. Nesta figura é possível observar como o agente cancerígeno invade tecidos adjacentes.

Fonte: National Cancer Institute, 2012.

1.1.Carcinogênese

A carcinogênese compreende o processo de formação do câncer (Figura 3) (PETERS; GONZALEZ, 2018). O processo de carcinogênese ocorre de forma lenta e pode levar anos até que células cancerosas se proliferem e formem um tumor visível (SI; LANG, 2018; SONNENSCHNEIN; SOTO, 2016). A carcinogênese se caracteriza não só pelas mutações genéticas herdadas ou adquiridas, mas também pela ação de agentes ambientais, químicos, hormonais e virais. Os alvos de alterações genéticas são os genes de crescimento celular (SON, 2020). Os genes de crescimento celular são supressores tumorais e responsáveis pelo controle dos processos de crescimento, diferenciação celular, divisão mitótica e apoptose (ONORATI et al., 2018; UPADHYAY et al., 2018).

Os genes de crescimento celular desempenham papéis importantes no controle do crescimento celular, na regulação da morte celular programada (apoptose), na reparação do DNA e na regulação dos processos celulares normais (ONORATI et al., 2018; UPADHYAY et al., 2018). Estes podem ser transformados em oncogenes através de ativações anormais dos genes ou de mutações genéticas que aumentam a atividade de um gene de crescimento celular que pode levar à produção excessiva de proteínas capazes de promover o crescimento celular ou impedir a apoptose, favorecendo assim a formação de tumores. Estas ativações aumentam a produção de oncoproteínas através da estimulação da tradução ou rearranjo genéticos (PETERS; GONZALEZ, 2018; SHIOTANI; FUKUSHIMA; MATSUMOTO, 2019; SI; LANG, 2018).

A proliferação celular é resultado da ação de fatores estimulantes ou inibitórios durante o processo de divisão celular e podem ser produzidos no meio intracelular ou extracelular (PATTERSON et al., 2018; SONNENSCHNEIN; SOTO, 2016). O controle do crescimento celular é complexo e totalmente dependente da expressão de uma grande variedade de genes, principalmente os genes responsáveis pela codificação de fatores de crescimento e seus receptores (BONKHOF, 2018; SHIOTANI; FUKUSHIMA; MATSUMOTO, 2019; SMITH; SMITH, 2016).

Em geral, a carcinogênese se divide em quatro estágios: iniciação, promoção, conversão maligna e progressão tumoral (CALADO et al., [s.d.]; LIU; SANIN; WANG, 2017; SAK, 2017; SUN et al., 2019).

O estágio inicial é caracterizado por um período onde ocorrem modificações irreversíveis (LEDFORD, 2017; QIN et al., 2017). Tais modificações são causadas em sua maioria por agentes externos ou internos que causam modificações estruturais durante a síntese do DNA. Essas modificações causam mutações que resultam em alterações genética e formações de clones celulares anômalos (HUSSAIN et al., 2019; HUSSAIN; KHAN; MURTAZA, 2018).

O estágio de promoção é o momento em que ocorrem expansões dos clones das células anteriormente modificadas. Até este momento as células não apresentam características de malignidade, para tal, necessitam de um ativador metabólico que será o responsável pela conversão celular em maligna (CHEN; DESMARAIS; COSTA, 2019; MATSUI et al., 2017; RAHMAN et al., 2017; SCHMIDT et al., 2018).

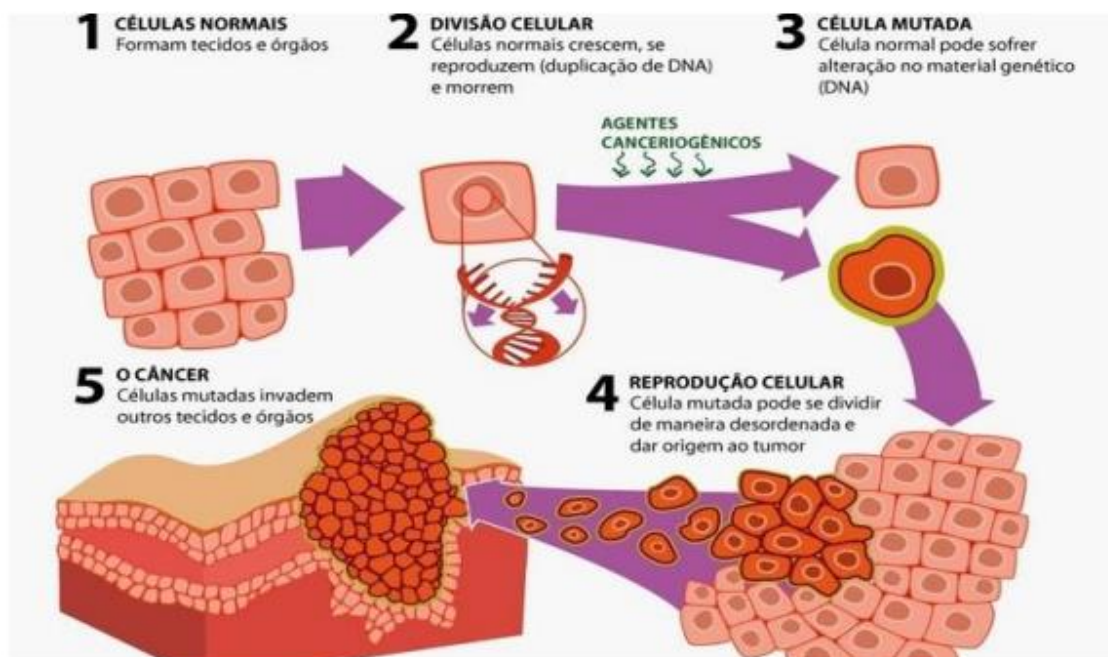
O estágio de conversão maligna é o momento em que as células convertidas passam a expressar um fenótipo maligno. Uma parte destas células poderão sofrer divisões em tumores benignos ou lesões neoplásicas (WATANABE, 2015). Fatores externos, como alimentação e a exposição excessivas a hormônios, por exemplo, são fatores que influenciam diretamente a transformação de células em malignas (JIA et al., 2015; LENS; MEDEMA, 2019; PORPORATO et al., 2018).

O estágio de progressão tumoral é caracterizado pela capacidade das células malignas adquirirem características agressivas ao longo do tempo. Neste estágio, as células adquirem a capacidade de realizar metástase, processo que envolve a secreção de protease, que permeiam tecidos e permitem que as células malignas invadam outros tecidos próximo e/ou distantes do tumor primário, quando atingem a corrente sanguínea, e desta se instalam e evoluem até as primeiras manifestações clínicas da doença (BALCER-KUBICZEK, 2016; NEAGU et al., 2016; SINJAB et al., 2020; ZHANG; WEINBERG, 2018).

A multiplicação acelerada de células proporciona o desenvolvimento de novos vasos sanguíneos que são os responsáveis pela nutrição das células cancerígenas, processo conhecido como angiogênese. Em muitos casos, estas células podem se desprender do tumor e invadir tecidos próximos e até mesmo a corrente sanguínea e desta forma atingir órgãos distintos contribuindo assim para o processo de metástase (LÓPEZ-

LÁZARO, 2018; MILLER; CONOLLY; KIMBELL, 2017; PIOTROWSKI et al., 2017; SCHOTTENFELD, 2017; YANG et al., 2017).

Figura 2: Demonstração do processo de infiltração de células cancerígenas em tecidos saudáveis



Nota: A figura mostra o processo de divisão celular e a proliferação de células cancerígenas, processo ao qual é chamado de carcinogênese, ou seja, a formação do câncer.

Fonte: Inca – Instituto Nacional de Câncer – Ministério da Saúde.

1.2.Câncer de mama

O câncer de mama é o tipo de câncer que mais acomete mulheres, considerado como um importante problema de saúde pública em todo o mundo (BARZAMAN et al., 2020a; FARIVAR et al., 2023; KASHYAP et al., 2022; KATSURA et al., 2022). Caracterizado por alterações genéticas nas glândulas e células mamária que se multiplicam de forma desordenada e proliferam até a formação de nódulos nas mamas ou tecidos adjacentes (DESANTIS et al., 2016; FIDLER; SOERJOMATARAM; BRAY, 2016; LIBSON; LIPPMAN, 2014a; MATTIUZZI; LIPPI, 2019; PILLERON et al., 2019; SIEGEL; MILLER; JEMAL, 2019). Segundo os últimos dados divulgados pela Agência Internacional de Pesquisas em Câncer (IARC) (Disponível em: <https://www.iarc.who.int/>. Acesso em: 05 jan 2024), o câncer de mama é um dos três tipos de câncer mais incidentes

no mundo e é o câncer que mais afeta mulheres conforme dados de 154 países dos 185 analisados (ANDERSON et al., 2021; CARDONA; RUDEL, 2021; DE MARTEL et al., 2020; OLVER, 2017; YANG et al., 2017).

O número de casos de câncer de mama anualmente corresponde a quase 12% do total de novos casos de câncer no mundo. O câncer de mama é heterogêneo e apresentam diversas características biológicas e morfológicas variáveis, bem como o comportamento clínico e as respostas aos tratamentos proposto (COUGHLIN, 2019; ROULOT et al., 2016b; SIEGEL; MILLER; JEMAL, 2019; TSANG; TSE, 2020b). Os nódulos de câncer de mama possuem uma grande variedade e podem ser desde nódulos palpáveis a pequenas formações com característica irregulares em sua conformação que só são observáveis através de exames de imagem (LENS; MEDEMA, 2019; ONORATI et al., 2018; SHIOTANI; FUKUSHIMA; MATSUMOTO, 2019; SON, 2020).

A classificação histológica dos tipos de câncer de mama fornece um diagnóstico preciso e permite prever o comportamento do tumor diante de determinado tratamentos (PETERS; GONZALEZ, 2018; SI; LANG, 2018; SONNENSCHNIG; SOTO, 2016). Dentre os tipos de câncer de mama mais comuns, é possível destacar os carcinomas ductais e os carcinomas lobulares (BROOK et al., 2018; SMITH; SMITH, 2016; TAHARA et al., 2019). Os carcinomas ductais representam a maior porcentagem de casos da doença, sendo responsáveis por 76% dos diagnósticos. Enquanto que os carcinomas lobulares representam cerca de 8% dos diagnósticos (DA COSTA VIEIRA et al., 2017; KHROUF et al., 2020; PINKER et al., 2018).

O grau histológico é avaliado através de comparações dos aspectos de células tumorais e células normais (DA COSTA VIEIRA et al., 2017; PROVENZANO; ULANER; CHIN, 2018). O prognóstico se baseia na similaridade das células cancerígenas contidas no tecido com células normais, neste caso se elas apresentarem um crescimento lento melhor será o prognóstico (BUDNY et al., 2019a; JACKSON et al., 2020; KHROUF et al., 2020; SANCHO-GARNIER; COLONNA, 2019). Células pouco diferenciadas possuem a capacidade de se dividir e se disseminar com maior facilidade (ERIC et al., 2018; PINKER et al., 2018; SOLANKI; VISSCHER, 2020).

As células que formam o tecido mamário são diferenciadas, ou seja, são células que passaram por um processo de especialização ou maturação, adquirindo características específicas que as tornam adequadas para desempenhar funções especializadas dentro de um organismo multicelular (EZZATI et al., 2020; JACKSON et al., 2020; SOLANKI; VISSCHER, 2020). Entretanto, células cancerígenas perdem a capacidade de

diferenciação e passam a se dividir de forma descontrolada fazendo com que o seu núcleo deixe de ser uniforme ao invés de se alinharem para a formação dos canais mamários (REDDY et al., 2020; RUSSNES et al., 2017; STACHS et al., 2019).

A classificação dos tumores é feita a partir do grau de diferenciação, onde: Grau 1 – Diferenciados; Grau 2 – Moderadamente diferenciados e Grau 3 – Pouco diferenciado (BROOK et al., 2018; HENRY; CANNON-ALBRIGHT, 2019; LIBSON; LIPPMAN, 2014b; ODLE, 2017a).

Além da avaliação histológica, as análises dos receptores hormonais da superfície das células também são utilizadas para classificação do câncer de mama (RUSSNES et al., 2017; STACHS et al., 2019). Para tal avaliação, dois receptores específicos são avaliados, os receptores de estrogênio (ER) e os receptores de progesterona (PR). As células também passam por uma avaliação que visa identificar proteínas em excesso como a *HER2* e a presença de cópias extras do gene *HER2* (HENRY; CANNON-ALBRIGHT, 2019; IWAMOTO et al., 2016; KUMAR; AGGARWAL, 2016; MAROTTI et al., 2017).

A partir destas identificações o câncer de mama pode ser denominado ER positivo (ER+), ER negativo (ER-), PR positivo (PR+), PR negativo (PR-), *HER2* positivo (*HER2*+) ou *HER2* negativo (*HER2*-). Tal classificação é necessária para determinação do tipo de tratamento empregado, uma vez que cada tipo de câncer de mama apresenta uma resposta diferenciada ao tratamento (Tabela 1) (DUMITRU et al., 2018; FRANK et al., 2018; HENG et al., 2017; REDDY et al., 2020; REED et al., 2015).

Tumores em que os receptores hormonais são identificados podem ser classificados como “sensíveis a hormônios”, são eles ER+ e PR+ (AHN et al., 2019; JUNG et al., 2018). Nestes casos, os tumores podem ser tratados com a utilização de terapias hormonais que podem diminuir ou bloquear a produção destes hormônios (HUSSEIN et al., 2020; JAIN et al., 2020). Estes tipos de câncer de mama são mais comuns em mulheres após o período de menopausa e apresentam um crescimento mais lento com um prognóstico melhor a longo prazo (DIBABA et al., 2019; HOWLADER et al., 2018; JOHANSSON et al., 2019).

Ainda há tumores que apresentam excesso de proteína *HER2* ou cópias extras do gene *HER2*, neste caso, o câncer apresenta uma característica mais agressiva e pode ser tratado com fármacos que tenham como alvo principal a *HER2*, como por exemplo os anticorpos monoclonais (HILTON; CLARKE; GRAHAM, 2018; HORTOBAGYI; EDGE; GIULIANO, 2018; NICOLINI; FERRARI; DUFFY, 2018). Nos casos em que o câncer de mama não apresenta receptores hormonais ou proteínas e cópias genéticas em

excesso (ER-, PR- e HER2-) ele é classificado como “triplo-negativo”. Este tipo de câncer apresenta uma evolução mais rápida que os demais e não possui resposta eficaz ao tratamento hormonal ou a utilização de anticorpos monoclonais (HEFTI et al., 2013; LEE; LEE; TAN, 2013; YIP; RHODES, 2014; ZHANG; TANG, 2017).

Tabela 1 : Classificação Molecular dos carcinomas de mama por imuno-histoquímica

<u>Subtipos Moleculares</u>	<u>Marcadores Classificatórios</u>
Luminal A	ER+ e/ou PR+ ; HER2-
Luminal B (HER2 negativo)	ER+ e/ou PR+ ; HER2-
Luminal B (HER2 positivo)	ER+ e/ou PR+ ; HER2+
Super-expressão de HER2 (HER2+)	ER- ; PR- ; HER2+
Triplonegativo	ER- ; PR- ; HER2-

Nota : A tabela mostra a classificação molecular dos carcinomas de mama por imuno-histoquímica. Esta classificação atua como um dos indicadores do estado proliferativo de células cancerosa.
Fonte: Adaptado de Fulawka e Halon 2017

1.2.1. Estadiamento

O estadiamento do câncer de mama usa como referência a avaliação do local, a dimensão, a extensão do tumor, se houve proliferação para os gânglios linfático e se houve metástase em decorrência do tumor primário para outros órgãos (OZSARAN; ALANYALI, 2013; PEAIRS et al., 2017; WAPNIR; KHAN, 2019). A determinação do estadiamento tumoral permite um tratamento mais adequado melhorando o prognóstico da doença. O sistema de estadiamento é conhecido como sistema TNM, nele é avaliado a localização (T) (Tabela 2), o grau de propagação para os gânglios linfáticos (N) (Tabela 3) e a metástase (M) (Tabela 4) (CANCER RESEARCH UK, 2016). O resultado dos três parâmetros é combinado para determinação do estágio do câncer de mama (Tabela 5) (CSERNI et al., 2018; LI et al., 2015; SAWAKI; SHIEN; IWATA, 2019).

Tabela 2: Estadiamento de Câncer de Mama – T: Tamanho e Localização do Tumor Primário

T: Tamanho e localização do tumor primário		
T0	Sem evidências de tumor primário.	
Tis	Carcinoma in situ, condição maligna em que o tumor está limitado aos ductos ou lóbulos do tecido mamário. Neste momento ainda não há propagação para os tecidos circundantes.	
T1	Tumor invasivo medindo até 20 mm.	
T2	Tumor invasivo medindo entre 20 e 50 mm.	
T3	Tumor invasivo medindo mais de 50 mm.	
T4	Pode ser classificado dentre os seguintes grupos:	T4a: Tumor além da parede torácica.
		T4b: Tumor cresceu para a pele
		T4c: Tumor se encontra na parede torácica e na pele
		T4d: Carcinoma inflamatório da mama

Nota: O quadro demonstra a classificação quanto ao tamanho e localização do câncer de mama nos seus diversos estágios de manifestação da doença.

Fonte: Adaptação de Cancer Research UK, 2016

Tabela 3: Estadiamento de Câncer de Mama – N: Gânglios Linfáticos

N: Gânglios linfáticos		
N0	Sem evidências de câncer nos gânglios linfáticos.	
N0(i+)	É possível observar áreas pequenas de células tumorais isoladas (<0,2 mm ou <200 mm).	
N1mic	O câncer nos gânglios linfáticos das axilas é maior que 0,2 mm, mas menor do que 2 mm e só é possível ser observado com auxílio de microscópio.	
N2	O câncer se espalhou em 4 ou 9 gânglios:	N2a: Axila ou sob o braço
		N2b: Internos da mama e não estão presentes nas axilas
N3	O câncer se espalhou em 10 ou mais gânglios:	N3a: Sob o braço, sob a clavícula ou sob o esterno
		N3b: Internos da mama e axilas
		N3c: Acima da clavícula

Nota: O quadro demonstra a classificação quanto a infiltração ao não do câncer nos gânglios linfáticos

Fonte: Adaptação de Cancer Research UK, 2016

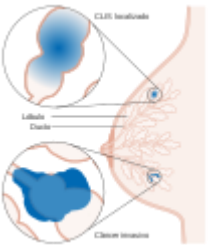
Tabela 4: Estadiamento de Câncer de Mama – M: Metástase

M: Metástases	
M0	Sem metástases
M0 (i+)	Evidências microscópicas de células tumorais no sangue, medula óssea ou gânglios linfáticos.
M1	Há evidências de metástases e células de câncer da mama crescendo em outros órgãos

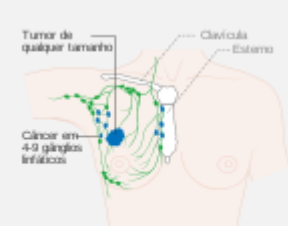
Nota: O quadro demonstra a classificação quanto a evidência ou não de processos metastáticos.

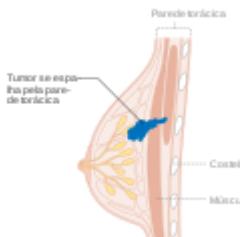
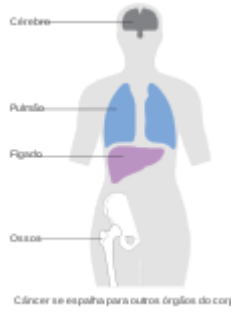
Fonte: Adaptação de Cancer Research UK, 2016

Tabela 5: Estadiamento do Câncer de Mama

Estádio do Câncer da Mama			
Estádio	Imagem	Avaliação TNM	Descrição
Estádio 0		Tis, N0, M0 (carcinoma ductal in situ)	O tumor se limita aos ductos e lóbulos do tecido mamário - Câncer não invasivo.
		Tis, N0, M0 (carcinoma lobular in situ)	

Estádio 1A	 Tumor mede menos de 2 cm Clavícula Esterno	T1, N0, M0	Tumor pequeno, invasivo, mas que não se espalhou para os gânglios linfáticos.
Estádio 1B	 Tumor mede 2 cm ou menos Clavícula Esterno Células cancerígenas nos gânglios linfáticos	T0 ou T1, N1mic, M0	O câncer apenas nos gânglios linfáticos, maior do que 0,2 mm e menor que 2 mm. Sem evidências de tumor na mama ou o tumor é menor ou igual a 20 mm.

Estádio 2A	 Tumor mede menos de 2 cm Câncer nos gânglios da axila ou próximo do osso esterno Clavícula Esterno	T0, N1, M0	Sem evidências de tumor na mama, mas o câncer se espalhou para os gânglios linfáticos na axila.
	 Tumor mede de 2 a 5 cm Clavícula Esterno	T1, N1, M0	O tumor é igual ou menor a 20 mm e se espalhou para os gânglios linfáticos nas axilas
	 Tumor mede de 2 a 5 cm Câncer em 1-3 gânglios linfáticos da axila ou próximos do osso esterno Clavícula Esterno	T2, N0, M0	O tumor é maior que 20 mm e menor que 50 mm e ainda não se espalhou para os gânglios linfáticos nas axilas
Estádio 2B	 Tumor mede de 2 a 5 cm Câncer em 1-3 gânglios linfáticos da axila ou próximos do osso esterno Clavícula Esterno	T2, N1, M0	O tumor é maior que 20 mm, menor que 50 mm e se espalhou para 1 a 3 gânglios linfáticos nas axilas
	 Tumor mede mais de 5 cm Mais de 3 gânglios linfáticos Clavícula Esterno	T3, N0, M0	O tumor é maior que 50 mm, mas ainda não se espalhou para os gânglios linfáticos nas axilas.
Estádio 3A	 Tumor de qualquer tamanho Câncer em 4-9 gânglios linfáticos Clavícula Esterno	T0, T1, T2 ou T3, N2, M0	O tumor de qualquer tamanho se espalhou para 4 a 9 gânglios linfáticos nas axilas, mas não para outras partes do corpo.

	 Tumor maior que 5 cm Clavícula Esterno Alguns células cancerígenas próximas dos gânglios	T3, N1, M0	Pode também corresponder a um tumor maior que 50 mm que se espalhou para 1 a 3 gânglios linfáticos
Estádio 3B	 Parede torácica Tumor se espalhou para a parede torácica Costelas Músculo	T4; N0, N1 ou N2; M0	O tumor se espalhou para a parede torácica ou causou inflamação e/ou ulcerações das mamas ou teve um diagnóstico como carcinoma inflamatório da mama. Pode ou não ter se espalhado para os gânglios linfáticos de baixo do braço, mas ainda não existem metástases.
Estádio 3C		Qualquer T, N3, M0	O tumor de qualquer tamanho que ainda não tenha metástases mas que tenha se espalhado para 10 ou mais gânglios linfáticos das axilas ou para os gânglios do grupo N3.
Estádio 4 (metastático)	 Cérebro Pulmão Fígado Ossos Câncer se espalha para outros órgãos do corpo	Qualquer T, Qualquer N, M1	Tumor de qualquer tamanho que tenha se espalhado para outros órgãos, como os ossos, pulmões, cérebro, fígado, gânglios linfáticos distantes ou parede torácica.

Nota: O quadro demonstra a classificação quanto ao tamanho, localização, grau de infiltração nos gânglios linfáticos e processo metastáticos do câncer de mama bem como a classificação final do paciente. Este conjunto de classificações apresenta importância significativa para determinação de tratamentos empregados na recuperação da paciente.

Fonte: Adaptação de Cancer Research UK, 2016

1.2.2. Classificação BI-RADS

O Sistema de Laudos e Registro de Dados de Imagem da Mama (do inglês *Breast Imaging Reporting and Data System*), também conhecida como BI-RADS é um sistema internacional de avaliação para padronização das estimativas de risco de câncer de mama em laudos de exames de imagem (BARZAMAN et al., 2020a; KASHYAP et al., 2022).

O sistema de classificação foi proposto em 1986 pelo American College of Radiology (ACR) após a implementação da mamografia como modelo de triagem anual para casos de câncer de mama (BARZAMAN et al., 2020a; CHLEBOWSKI; ARAGAKI; PAN, 2021; KATSURA et al., 2022). O BI-RADS tem como principal objetivo garantir um maior controle de qualidade das imagens geradas a partir de uma mamografia, fornecer uniformidade aos laudos e padronizar a avaliação de risco (KATSURA et al., 2022; LIBERMAN; MENELL, 2002; WILKINSON; GATHANI, 2022).

O sistema foi construído visando se adaptar a criação de novas técnicas, por esse motivo, em 2003 houve a inclusão dos léxicos relacionados a ultrassonografia e em 2006 a ressonância magnética (GUPTA et al., 2020; TÜRK et al., 2020). Os resultados obtidos dos exames tais como: mamografia, ultrassonografia e ressonância magnética são classificados quanto a sua avaliação global a partir dos achados nas imagens (BERG et al., 2020; P et al., 2022; SINHA et al., 2020). A partir da classificação, os resultados são categorizados de acordo com o risco aproximado de malignidade das lesões (HERNÁNDEZ et al., 2021; KARAKAYA et al., 2021; RAHIM et al., 2022; ZHANG et al., 2023a).

O sistema BI-RADS não é capaz de evidenciar o tipo de tumor ou o seu potencial de crescimento, mas ele proporciona um planejamento quanto as possibilidades do resultado obtido se tratar ou não de um câncer de mama (BERG, 2021; BERG et al., 2020). Após a classificação é possível definir se há necessidade de investigação através de novos exames ou se a hipótese deve ser descartada e novos exames serão realizados de maneira rotineira (ARIAN et al., 2022; MITTAL et al., 2021; P et al., 2022; SINGH; SINGH; TIWARI, 2022; SINGLA et al., 2024; WEISMANN, 2021).

Tabela 6: Classificação BI-RADS

Categoria	Impressão diagnóstica	Recomendação	Risco de câncer (%)
0	Exame inconclusivo	Complementar o estudo	Exame incompleto
1	Normal	Exame de rotina anual	0
2	Achado benigno	Exame de rotina anual	0
3	Achado provavelmente benigno	Realizar controle precoce (em 6, 12, 24 e 36 meses)	≤2
4	Achado suspeito	Prosseguir investigação: realizar biópsia	3 - 94%
5	Achado altamente suspeito	Prosseguir investigação: realizar biópsia	≥95
6	Achado investigado previamente e com resultado positivo (câncer)	Tratamento adequado	100

Nota: O quadro demonstra a classificação BI-RADS, sistema internacional para avaliação de achados em exames de mama possibilitando a interpretação de laudos. A classificação varia de 0 a 6 e embora não corresponda a um diagnóstico, o seu resultado é importante para a descrição dos riscos quantos aos achados serem considerados câncer de mama.

Fonte: AC Camargo Cancer Center, 2022

Uma avaliação BI-RADS 0 faz referência a uma avaliação incompleta onde há necessidade de imagens complementares. BI-RADS 1 faz referência a um resultado negativo onde não são observados massas, calcificações ou áreas distorcidas (XIAO et al., 2021; ZHANG et al., 2020b). BI-RADS 2 descreve achados benignos que incluem cistos simples, lesões que contenham gordura, fibroadenomas calcificados, implantes, linfonodos intramamários e calcificações secretoras (MORAES et al., 2022; NAVARRO-RUÍZ; REYNA-SEVILLA, 2021; OLARINOYE-AKOREDE; LAWAL; IBRAHIM, 2023).

BI-RADS 3 é classificado com probabilidades benignas e risco de malignidade inferior a 2%, no entanto, devem ser acompanhados em intervalos de tempos menores atestando a sua estabilidade (BODEWES et al., 2022; GULDOGAN et al., 2023). As características dos achados que evidenciam uma classificação BI-RADS 3 compreendem massas circunscrita e não palpável, assimetria focal em imagens de compreensão pontual e grupos isolados de calcificações pontilhadas. Achados com características diferentes destas não podem ser classificadas como BI-RADS 3 (LYNGE et al., 2023; RAJ et al., 2019).

BI-RADS 4 é classificado como anormalidade maligna suspeita e pode ser dividida em 3 subclasses. A subcategoria (A) representa baixa probabilidade, 2% a 10%

de chances de malignidade. A subcategoria (B) representa uma alteração de malignidade intermediária, 10% a 50% de chances. A subcategoria (C) representa alta probabilidade de malignidade, 50% a 95% de chances. BI-RADS 5 é classificado como altamente sugestivo de malignidade com mais de 95% de chance. Nesta categoria há recomendações cirúrgicas para achados patológicos benignos (GRAŻYŃSKA et al., 2023; HONDA et al., 2021; LUO et al., 2019; MOY, 2020; RAJ et al., 2019; YU et al., 2022b).

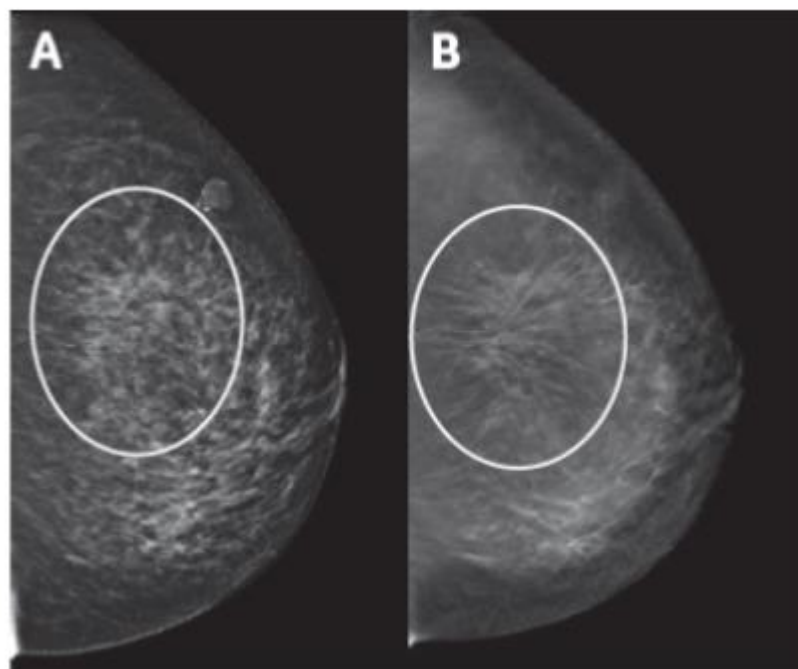
BI-RADS 6 é a classificação para casos onde o diagnóstico positivo de câncer de mama está estabelecido, paciente pode ter passado por cirurgia previa ou está em tratamento quimioterápico para diminuição da lesão para posterior cirurgia (CILOTTI et al., 2007; DE OLIVEIRA, 2023; GU et al., 2022; HACHENBERG et al., 2022; MOY, 2020; SPICK et al., 2018; TANG et al., 2022).

1.2.3. Diagnóstico

O diagnóstico do câncer de mama tem como principal objetivo identificar a presença de tumores em estágios iniciais, ou seja, antes que apareçam sintomas ou antes mesmo que o tumor se torne palpável e esteja ainda somente localizado nas mamas (JAFARI et al., 2018; SHAMSI; ISLAMIAN, 2017). Para isso, as sociedades médicas de diversos países fazem recomendações sobre a realização do exame de mamografia a cada 2 anos para mulheres acima dos 50 anos (Figura 3) (FAHAD ULLAH, 2019; ODLE, 2017b; WALKER-SMITH; PECK, 2019). Para mulheres mais jovens é recomendando o autoexame das mamas e a realização de ultrassonografia das mamas de rotina (BUDNY et al., 2019b; CARDOSO et al., 2019; MCDONALD et al., 2016; MILOSEVIC et al., 2018).

Quando sinais da presença da doença são identificados é recomendado que a mulher realize uma mamografia (GARDEZI et al., 2019; KOLAK et al., 2017). Na maioria dos casos, é recomendada uma segunda mamografia a ser realizada até 6 meses após o exame que identificou a suspeita de tumor (MARSDEN, 2017; WÖRMANN, 2017). Isso ocorre para que seja possível observar o eventual crescimento da lesão e se confirmado a presença de lesões uma biopsia é solicitada para o estadiamento da doença (MILOSEVIC et al., 2018; RAKHA; GREEN, 2017; WHARAM et al., 2018; YAN et al., 2020).

Figura 3 : Imagem de Mamografia



Nota: Imagem de mamografia digital convencional (A) evidência de nódulo com calcificação grosseira de aspecto benigno – compatível com fibroadenomas. (B) evidência de nódulo espiculado com centro transparente no quadrante superior, bem caracterizado como cicatriz radiada.

Fonte: Jornal da USP, 2023

1.2.4. Tratamento

O tratamento do câncer de mama é multifatorial e inclui a idade da pessoa e o estágio da lesão. Prognósticos menos favoráveis necessitam de tratamentos mais agressivos onde geralmente se opta por uma cirurgia local que pode ser seguida por quimioterapia e/ou radioterapia (ALIMIRZAI; BAGHERZADEH; AKBARI, 2019; GARDEZI et al., 2019; JOHNSON; MITCHELL, 2019; WALKER-SMITH; PECK, 2019). O Câncer de mama que apresentam receptores hormonais, muitas vezes são tratados diretamente com medicamentos que bloqueiam a produção de hormônio (NAGINI, 2017b; ROULOT et al., 2016c). A imunoterapia e anticorpos monoclonais também podem ser utilizados em estágios da doença onde o câncer já tenha se tornado metastático (CAIN et al., 2017; DENG et al., 2017; SUGIE, 2018; TOSELLO et al., 2018).

A cirurgia opta pela remoção física do tumor e em alguns casos pela remoção também do tecido adjacente (ROSSI; MAZZARA; PAGANI, 2018b; SHIEN; IWATA,

2020; WAKS; WINER, 2019). A cirurgia pode ser: Mastectomia, onde há a remoção completa da mama; Quadrantectomia, onde há a remoção de um quarto da mama e Lumpectomia, onde há remoção apenas de uma pequena parte da mama (BUTTI et al., 2019; CASTANEDA; STRASSER, 2017; EMENS, 2018; FISUSI; AKALA, 2019). Após a remoção do tumor é possível realizar a reconstrução mamaria para recuperação estética e ganho de autoestima pela paciente (MCDONALD et al., 2016; SHAMSI; ISLAMIAN, 2017; YAN et al., 2020).

A radioterapia é realizada após a remoção cirúrgica e consiste na emissão de radiação ionizante na região onde o tumor havia se formado e nos gânglios linfáticos (KWAPISZ, 2019; TOSELLO et al., 2018). Esta terapia tem o objetivo de destruir eventuais células tumorais de tamanho microscópico que possam ter restado na região após o procedimento cirúrgico (BRADLEY; MENDENHALL, 2018; KRUG et al., 2017).

O uso de medicação pode ser iniciado em conjunto ou logo após o procedimento cirúrgico como terapia adjuvante (HASSETT et al., 2020; MOO et al., 2018). A quimioterapia, a hormonioterapia e a imunoterapia são terapias neoadjuvante, ou seja, o uso destes medicamentos tem como objetivo reduzir o tamanho ou a extensão das lesões antes do tratamento intervencionista (BERGIN; LOI, 2019; CHAUDHARY; WILKINSON; KONG, 2018; IWAMOTO et al., 2020). Desta forma, as chances de êxito são aumentadas reduzindo ainda a aplicação de técnicas mais agressivas (DRĂGĂNESCU; CARMOCAN, 2017; SAKAI; UENO, 2020).

A terapia neoadjuvante também está relacionada com o aumento da sobrevida do paciente a longo prazo, uma vez que podem ser utilizadas de forma sistêmica em pacientes com quadros mais avançados onde o procedimento cirúrgico seja planejado em um momento mais tardio (BERGIN; LOI, 2019; HODIS; SARREL, 2018; KRUG et al., 2017; KWAPISZ, 2019; LAMBERT; BERKENBLIT, 2018; TRAIL; DUBOWCHIK; LOWINGER, 2018). O uso desta terapia de maneira sistêmica apresenta bons resultados na redução do progresso da doença e evita o uso de procedimentos mais invasivos (BUI et al., 2020; DELI; OROSZ; JAKAB, 2020; HODIS; SARREL, 2018).

1.2.4.1. Hormonioterapia

Terapia utilizada para tumores que apresentam em sua superfície receptores hormonais, como por exemplo, receptores de estrogênio (ER+) e receptores de

progesterona (PR+). Nestes casos são utilizados medicamentos que bloqueiam a produção destes hormônios impedindo o crescimento do câncer (BURSTEIN et al., 2019; VINOGRADOVA; COUPLAND; HIPPISEY-COX, 2020; WESTHOFF; PIKE, 2018). Esta terapia, em sua maioria, é indicada para mulheres após a menopausa, uma vez que o mecanismo de ação destes fármacos pode ser ineficiente em mulheres no período pré-menopausa (BARCHIESI et al., 2020; BOSZKIEWICZ; SAWICKA; PIWOWAR, 2020; BRUSSELAERS et al., 2018; MAO et al., 2020; MCANDREW; FINN, 2020).

1.2.4.2.Quimioterapia

A quimioterapia é indicada para tumores em estágio 2 e 4 do estadiamento tumoral apresentando um prognóstico mais favorável em tumores com receptores ER- (MCANDREW; FINN, 2020; PEART, 2015). A quimioterapia interfere diretamente no funcionamento celular e é a combinação de medicamentos que são administrados por via intravenosa no período de 3 a 6 meses com objetivo de impedir a mitose celular (divisão celular) e desta forma são fundamentais para evitar o crescimento e propagação da doença (GILMOUR; WILLIAMS, 2018; TRAPANI; RAJASEKAR; MATHEW, 2019; WANG; MAO, 2020).

1.2.4.3.Imunoterapia

A imunoterapia utiliza os anticorpos monoclonais como forma de tratamento (FRANZOI; ROMANO; PICCART, 2021; QUAGLINO; CONTI; CAVALLO, 2020). Neste caso, os anticorpos monoclonais estimulam uma reação do sistema imunológico contra as células do câncer (BASU et al., 2019; DE MELO GAGLIATO et al., 2020). Os anticorpos monoclonais também podem ser utilizados como carreadores de radioisótopos ou toxinas que farão sua ação diretamente na célula cancerosa (ESTEVA et al., 2019; LAMBERT; BERKENBLIT, 2018; MARRA; VIALE; CURIGLIANO, 2019; MIYASHITA; ISHIDA, 2020; TAN et al., 2018b).

1.3.Paclitaxel

Entre 1960 e 1981 o National Cancer Institute (NCI) em colaboração com o Departamento de agricultura dos Estados Unidos (USDA) criaram um programa de triagem cuja finalidade era identificar compostos de origens naturais que apresentassem atividade anticâncer. Em 1962 o botânico Arthur Barclay do USDA obteve amostras da casca, galhos e frutos da árvore Teixo do Pacífico. Os testes realizados com os extratos

brutos comprovaram citotoxicidade elevada. O paclitaxel é um medicamento obtido de forma natural da casca de árvores da espécie Teixo do Pacífico (*Taxus brevifolia*) (ROWINSKY; CAZENAVE; DONEHOWER, 1990; SONG; DUMAIS, 1991).

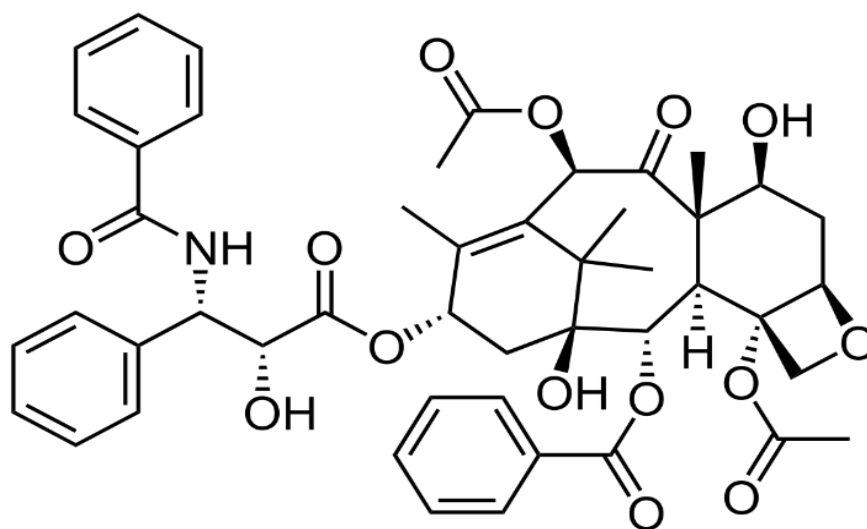
Em 1964, os pesquisadores Mansukh Wani e Monroe Wall do NCI trabalhavam em colaboração com o Research Triangle Institute (Research Triangle Park, NC) quando receberam amostras de *T. brevifolia* e iniciaram os estudos que foram responsáveis por isolar e identificar o princípio ativo da casca de *T. brevifolia*. Baseados na espécie originária e na presença de grupamentos hidroxila em sua estrutura o princípio ativo foi nomeado de taxol em 1967. Mais tarde, em 1971 foi publicada sua estrutura química, a partir disso o taxol entrou para o programa de desenvolvimento de drogas do NCI (Figura 4). Os resultados pré-clínicos iniciais apresentaram resultados mistos levando a crer que o produto não era promissor, principalmente porque o taxol não apresentava solubilidade em água exigindo que fosse empregado óleo de rícino polietoxilado que pode causar reações anafiláticas graves (MA et al., 1994; SOFIAS et al., 2017; WEAVER, 2014).

Em 1978 o taxol apresentou eficácia um estudo realizado com modelo de câncer e leucemia em animais levando-o para estudo clínico em 1984. Entretanto, diversos ensaios clínicos tiveram que ser adiados devido à falta de taxol e ao crescimento lento de *T. brevifolia* (ADAMS et al., 1993; ARBUCK et al., 1993; GALLEG0-JARA et al., 2020). Mesmo diante da falta de princípio ativo um estudo sobre câncer de ovário avançado apresentou resultado positivo (resposta a terapia). A partir disto a demanda por taxol aumentou, levando a uma queda severa de *T. brevifolia*, já que a retirada da casca matava as árvores. Em 1990 a *T. brevifolia* entrou para a lista de espécies ameaçadas de extinção (ESMAEILZADEH et al., 2020; NĚMCOVÁ-FÜRSTOVÁ et al., 2016; SZE; MILLER; NEILAN, 2008; YANG; HORWITZ, 2017).

Um esforço global foi necessário para que em 1994 a molécula do taxol fosse completamente sintetizada em laboratório. A tecnologia utilizada para o desenvolvimento da molécula sintética foi transferida para uma indústria farmacêutica que registrou o taxol como Paclitaxel. O Paclitaxel é considerado o medicamento quimioterápico mais lucrativo da história e o único medicamento em uso clínico identificado a partir da triagem de plantas (ALI HASSAN; IBRAHIM; JASSEN, 2019b; HENDERSON; BHATIA, 2007; PETRELLI; BORGONOVO; BARNI, 2010).

O mecanismo do Paclitaxel envolve uma interação na função normal do crescimento do microtúbulo celular impedindo a divisão descontrolada das células cancerígenas. Os microtúbulos servem como rotas de transporte de nutrientes para a célula, uma vez ligado ao Paclitaxel a ligação não pode ser desfeita e neste caso, a célula não segue o processo de mitose e a apoptose é induzida. Devido ao seu mecanismo, o Paclitaxel causa alterações no fígado, reações hipersensíveis e cardiotoxicidade (ABU SAMAAN et al., 2019; HOLTON et al., 1994; KAPLUN; STEPENSKY, 2014; LI et al., 2020c; NĚMCOVÁ-FŮRSTOVÁ et al., 2016; PELTIER et al., 2006).

Figura 4: Estrutura química da molécula de Paclitaxel



Nota: A imagem mostra a estrutura química de molécula de Paclitaxel. Nela é possível observar as ligações

Fonte: Holton, 1994

1.4.Docetaxel

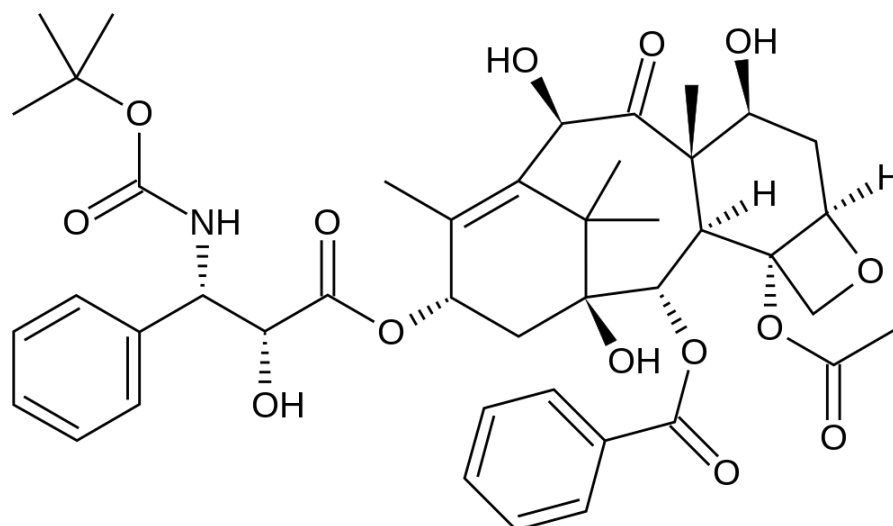
Os taxóides são compostos que possuem em sua estrutura molecular um taxano. Seu mecanismo de ação único o classifica como agente antineoplásico (ARBUCK et al., 1993; KRAYNAK, 1997; WEAVER, 2014). A nomenclatura taxol foi utilizada pela primeira vez em 1993 fazendo referência ao paclitaxel, primeira droga com aprovação comercial após resultados positivos contra tumores em animais e posteriormente registrada como Taxol. Os estudos realizados para o desenvolvimento sintético desta droga forneceram dados para o estudo subsequente do docetaxel (ARBUCK et al., 1993; BERGHAMMER et al., 2001; BURRIS, 2001; JU et al., 2018; WEAVER, 2014).

Em 1986 o Institut de Chimie des Substances Naturelles produziu semi sinteticamente o docetaxel, registrado como Taxotere (PAZDUR et al., 1993). Os primeiros estudos identificaram uma ação significativa contra vários tumores sólidos (mama, próstata, ovário, pulmão, adenocarcinoma gástrico e câncer de cabeça e pescoço) e leucemias. No entanto, a neutropenia associada ao uso de docetaxel é um importante efeito adverso diretamente relacionado a dose (BURRIS, 2001; HORTOBAGYI, 1999; PAZDUR et al., 1993; TAN et al., 2012; ZHANG et al., 2019a).

O Docetaxel é um medicamento antineoplásico semissintético com estrutura molecular muito próxima ao Paclitaxel, possuindo o mecanismo de ação e atividade antitumoral semelhante ao mesmo (Figura 5) (AN et al., 2019; LAVELLE et al., 1995; NABHOLTZ et al., 2000; RODALLEC et al., 2018; SINIBALDI, 2007).

Desta forma, este também atua nos microtúbulos de células cancerosas estabilizando sua formação e inibindo sua despolimerização. Diversos estudos demonstram que o Docetaxel é duas vezes mais eficiente que o Paclitaxel na estabilização dos microtubulos, uma vez que o Docetaxel se liga aos microtúbulos em regiões diferentes quando comparada a ligação do Paclitaxel, sendo responsável pela diferença na atividade estabilizante dos microtúbulos (ANDRIGUETTI et al., 2017; ASHRAFIZADEH et al., 2020; BI et al., 2020; FRANCIS et al., 1995). O Docetaxel possui um metabolismo que é mediado por enzimas hepáticas do citocromo P450 formando metabólitos com atividade citotóxica reduzida (BERGHAMMER et al., 2001; HENDRIKX et al., 2020; PICUS; SCHULTZ, 1999; SINIBALDI, 2007; WATABE; AMANO, 2020)

Figura 5: Estrutura química da molécula de Docetaxel



Nota: A imagem mostra a estrutura química de molécula de Docetaxel.
Fonte: Francis, 1995.

1.5. Anticorpo Monoclonal

Os anticorpos monoclonais (do inglês mAbs) são proteínas modificadas cujo alvo específico são as vias de tradução de sinais desreguladas apresentadas pelo tumor (HANACK; MESSERSCHMIDT; LISTEK, 2016; WOLSKA-WASHER; ROBAK, 2019). Desde sua produção inicial em 1975, os anticorpos avançaram, significativamente, e são considerados tratamento de escolha para aplicação em diversos tipos de tumores. As modificações estruturais, tanto nos mAbs quanto em seus derivados, levaram a melhorias na citotoxicidade seletiva e na especificidade dos anticorpos (KURAMOCHI et al., 2019; OVACIK; LIN, 2018; SHEPARD et al., 2017; VAN HOECKE; ROOSE, 2019).

Os mAbs são classificados quanto aos alvos ou funções e possuem em sua nomenclatura sufixos que permitem identificar de qual fonte animal ele foi produzido (ECKER; JONES; LEVINE, 2015; GAO et al., 2018b; GRILO; MANTALARIS, 2019). Sendo assim, o sufixo –mabe é utilizado na designação de anticorpos monoclonais, enquanto a sua origem e aplicação apresentam nomenclatura própria que pode ser descrita nas tabelas 7 e 8:

Tabela 7: Sufixo dos anticorpos monoclonais de acordo com sua origem

<u>Classificação – Origem</u>	<u>Sufixo</u>
Humano	-u
Camundongo	-o
Rato	-a
Humanizado	-zu
Hamster	-e
Primata	-i
Quimérico	-xi
Rato/Camundongo	-axo
Combinação de humanizado e quimérico	-xizu

Nota: O quadro mostra os sufixos utilizados para exemplificar a origem dos anticorpos utilizados para imortalização de acordo com a fonte.

Fonte: Adaptação de ALBERNAZ, 2017

Tabelo 8: Sufixo do anticorpo monoclonal de acordo com seu alvo terapêutico

<u>Classificação – Doença ou alvo do Anticorpo</u>	<u>Sufixo</u>
Viral	-vir
Bacteriano	-bac
Imunomodulador	-lim ou -li
Lesões Infecciosas	-les
Cardiovascular	-cir
Tumor	-tu

Nota: O quadro mostra o sufixo aplicados aos anticorpos de acordo com o alvo terapêutico ao qual ele é aplicado.

Fonte: Adaptação de ALBERNAZ, 2017

A especificidade e a sensibilidade de moléculas do sistema imunológico são os parâmetros utilizados para o desenvolvimento de diversas linhas de pesquisas envolvendo anticorpos monoclonais. Os mAbs permitem que esses parâmetros sejam acentuados e possibilita que eles sejam usados de forma extensiva em diagnósticos e terapias, como por exemplo na oncologia onde o IgG é utilizado para uso clínico na terapia (KOBAYASHI; CHOYKE; OGAWA, 2016; LIU, 2017; REGAZZI; GOLAY; MOLINARO, 2020; STOPFORTH; CLEARY; CRAGG, 2016).

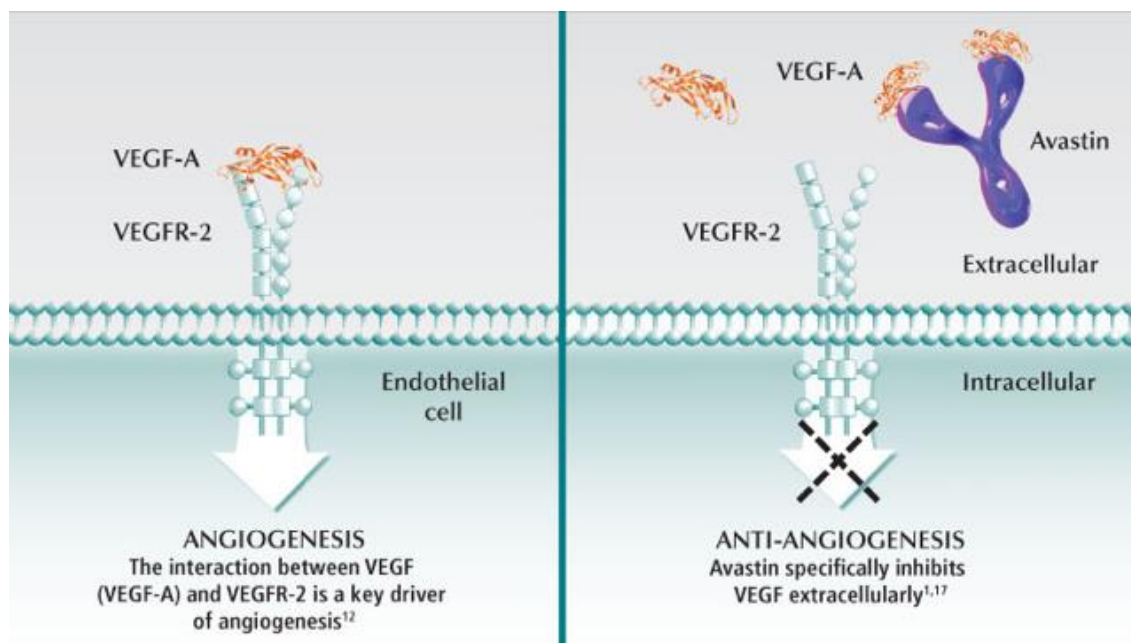
1.5.1. Bevacizumabe

O Bevacizumabe é um anticorpo monoclonal utilizado em imunoterapia que atua como um bloqueador da ação do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), ou seja, ele impede o crescimento de vasos sanguíneos que alimentam tumores (Figura 6) (KOUTRAS et al., 2010; MUKHERJI, 2010; ROGOSIN; SANDLER, 2012). O Bevacizumabe foi aprovado pelo FDA em 2008 para uso combinado com o Paclitaxel como medicamento de escolha para tratamento de câncer de mama *HER2* negativo metastático (HEITZ et al., 2012; MAGDOLNA; TÍMEA, 2013; MOUNTZIOS; PENTHEROUDAKIS; CARMELIET, 2014; PLANCHARD, 2011).

O Bevacizumabe apresentou resultados positivos quando associado ao Docetaxel para câncer de mama metastático. O uso desta combinação também foi avaliado para uso como neoadjuvante com resultados promissores (HEITZ et al., 2012; KLEIN; LOEWENSTEIN, 2015; KONG et al., 2017; MAGDOLNA; TÍMEA, 2013; MOUNTZIOS; PENTHEROUDAKIS; CARMELIET, 2014; NUGUE et al., 2013; PLANCHARD, 2011; ROSSI et al., 2017). Todos os pacientes avaliados que fazem uso

deste esquema de tratamento apresentaram um bloqueio do receptor hormonal. Não foram observadas complicações pós cirúrgicas e o esquema de tratamento foi mais bem tolerado quando comparado a outros esquemas (FORMICA et al., 2021; GAO; YANG, 2019; GARCIA et al., 2020; LI; KROETZ, 2018; ROSEN; JACOBS; BURKES, 2017).

Figura 6: Mecanismo de Ação do Avastin® (Bevacizumab)



Nota: A figura mostra o mecanismo de ação do medicamento Avastin (Bevacizumabe). Na imagem é possível observar que o Bevacizumabe impede a interação do VEGF com seus receptores, isto ocorre na superfície de células endoteliais. Desta forma ocorre o impedimento da proliferação de células endoteliais responsáveis pela formação de novos vasos sanguíneos e consequentemente, limita o suprimento para as células cancerígenas.

Fonte: PEBMED, 2017

1.6. Radiofármacos

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) define os radiofármacos como sendo preparações farmacêuticas com finalidade diagnóstica ou terapêutica, que quando prontas para uso devem conter em sua formulação um ou mais radionuclídeos (CAROLLO et al., 2019; KUNOS; CAPALA; IVY, 2019). Compreendem componentes não radioativos para marcações e os radionuclídeos, entre eles os componentes extraídos de geradores de radionuclídeos (ANVISA, 2022). Um radionuclídeo ideal para uso deve ter fácil produção, meia vida física e biológica suficiente para serem utilizadas nos procedimentos que se destinam (AL-HADDAD; ISMAILANI; ROTSTEIN, 2019; FRANK et al., 2018; KUNOS et al., 2019; WADIA et al., 2018).

A grande maioria dos radiofármacos, cerca de 95%, tem como principal finalidade o uso em diagnóstico, enquanto o restante tem finalidade terapêutica (FAY; HOLLAND, 2019). A principal fonte de administração dos radiofármacos é a via intravenosa e por este motivo, os radiofármacos devem possuir grau de esterilidade, ser apirogênicos e passar por controles de qualidade aplicados a medicamentos estéreis (BARRETT et al., 2019; KUNOS; CAPALA; IVY, 2019; MANTEL; WILLIAMS, 2019; RAHMAN et al., 2017).

Os radiofármacos são medicamentos que apresentam em sua formulação dois componentes: um radionuclídeo emissor de radiação α (alfa), β (beta) ou γ (gama), ressaltando que alguns radionuclídeos podem emitir mais de um tipo de radiação e por este motivo podem ter finalidade teranóstica (terapia + diagnóstico) e um carreador que possua afinidade pelo sítio alvo (COELHO et al., 2015; SCHMEISER et al., 2019; USMANI et al., 2019).

Os radionuclídeos emissores de raios gamas e pósitrons são utilizados, em sua maioria, com finalidade diagnóstica considerando que estes tipos de radiação atravessam tecidos com maior facilidade e são detectados por SPET (do inglês *Single photon emission computed tomography* - Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único) e PET CT (do inglês *Positron Emission Tomography – Computed Tomography* - Tomografia por Emissão de Positron) (HUSSAIN; KHAN; MURTAZA, 2018; SANTAMARIA et al., 2017; WAPNIR; KHAN, 2019).

O tecnécio-99m é um radionuclídeo produto de decaimento radioativo do Molibidênio-99 (^{99}Mo), possui uma meia vida física de 6,01 horas, enquanto o ^{99}Mo possui uma meia vida física de 66,02 horas. Este decaimento radioativo possibilitou o desenvolvimento de geradores que permitem a produção do radiofármaco diariamente dentro dos serviços de medicina nuclear (DING et al., 2015; HOU et al., 2016; JIANG; HOU; CHENG, 2019; ZHANG; SUN; JIANG, 2018).

O tecnécio-99m é o radioisótopo mais utilizado na produção de radiofármacos em medicina nuclear. Os radiofármacos que contêm na sua composição o tecnécio-99m são amplamente empregados em diagnóstico e correspondem a quase 90% de todos os exames de diagnóstico deste tipo realizados (KOUKOURAKI et al., 2006; LIN; HUNG; CHAO, 2007). Um gerador de tecnécio-99m consiste em uma coluna cromatográfica que contém alumina e nela o molibidênio 99 é adsorvido pelo processo de fissão (Figura 7)

(DIAH; KARTAMIHARDJA, 2019; EEDA; HEDRICK; AWASTHI, 2021; KVATERNIK et al., 2020).

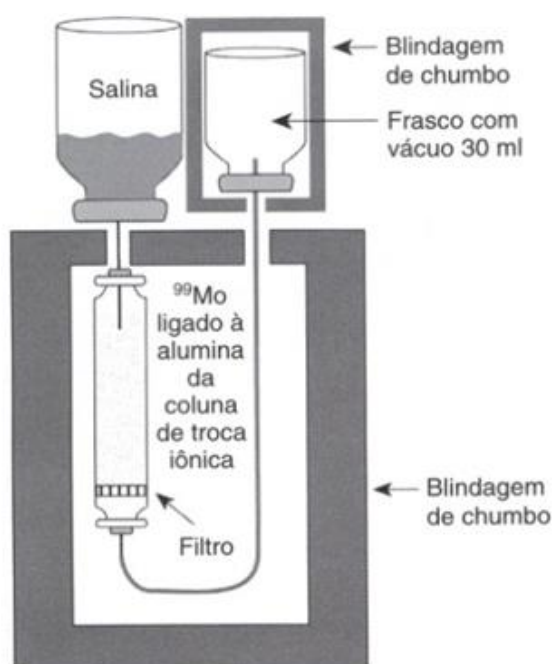
Devido à baixa afinidade do tecnécio-99m com a alumina, este pode ser facilmente obtido pelo processo de eluição a partir da passagem de uma solução salina simples (cloreto de sódio 0,9%) pela coluna (ALMASI et al., 2018; GALLI et al., 2017; GIRAUDO et al., 2020; HELAL-NETO et al., 2018a; SON et al., 2020). O gerador possui uma membrana filtrante esterilizante que garante a esterilidade do eluato. A farmacocinética do pertecnetato de sódio (99mTc) ocorre de 20 a 30 minutos após a administração pela via intravenosa (BHATIA et al., 2020; EKINCI et al., 2023b; KAIHANI et al., 2022; KOBAYASHI et al., 2021; STOTHERS et al., 2019).

A captação pela tireóide ocorre de forma similar aos íons iodados e perclorados, onde passam a se concentrar em glândulas salivares, mucosas gástricas, lesões intracranianas e sangue (BOZORGCHAMI et al., 2024; DE ARCOCHA-TORRES et al., 2020; EKINCI et al., 2023a). A excreção ocorre predominantemente pelas vias urinárias e intestinais, aproximadamente 50 horas após a administração, 50% da atividade total injetada é excretada (BAYOUMI; EMAM, 2021; CRIŞAN et al., 2022; MIRANDA et al., 2019; PAPAGIANNOPOULOU, 2017; ROUSSEL et al., 2022).

Os conceitos definidos por Bergonie e Tribondeau esclarecem que a sensibilidade que as células apresentam à radiação, é diretamente proporcional a sua capacidade de reprodução e inversamente proporcional ao grau de especialização (BRASSE; NONAT, 2015; MCCREADY, 2017).

O futuro da medicina nuclear é baseado em radionuclídeos aplicados juntamente com nanopartículas (nanorradiofármacos), desta forma, o uso de moléculas, tais como: peptídeos, anticorpos e siRNA poderão ser empregados para criação de medicamentos mais especializados (ANTUGANOV et al., 2019; GAO et al., 2018a; SMALL; RUDDY, 2019). A maioria destas biomoléculas são desenvolvidas com base em moléculas próprias do organismo e por este motivo, se mostram como excelente carreadores graças a sua similaridade permitindo um direcionamento ao tumor (CHAUDHARY et al., 2019; YADAV; DHAGAT; ESWARI, 2019).

Figura 7: Esquema de um Gerador de Molibdênio/ Tecnécio



Nota: A figura mostra o esquema de um gerador de Molibdênio/Tecnécio utilizado para obtenção de tecnécio -99 metaestável em serviços de medicina nuclear.

Fonte: Lieverson, W., 2012

1.7. Nanotecnologia

A nanotecnologia vem ganhando destaque nos últimos anos pois é considerada com um alto investimento para a pesquisa, uma vez que permite o desenvolvimento de novas estruturas em escalas atômicas e moleculares (EVANS et al., 2018; RAVANSHAD et al., 2018). Possui um grande potencial de aplicação em diversas áreas e vem se destacando com sua aplicação na área biomédica (ANDREOU et al., 2017; IQBAL et al., 2019; JONES; SABA, 2011).

Dentre os produtos da nanotecnologia, as nanopartículas (NP's) poliméricas representam uma forma de potencializar o direcionamento para células e tecidos de interesse, permitindo uma melhora na eficácia, diminuição dos efeitos colaterais e aumento da biodistribuição (ALI, 2023; RILEY et al., 2019; ZHANG et al., 2023b). As várias formulações de NP's são analisadas para uso pré-clínico e clínico como sistema de entrega de fármacos, como por exemplo os nanorradiofármacos (ARAMI et al., 2019; KHEIRKHAH et al., 2018; STANISZEWSKA et al., 2012; UPPAL et al., 2018).

1.7.1. Propriedades das Nanopartículas

As nanopartículas são projetadas com finalidade de aprimoramento dos perfis farmacocinéticos e de distribuição tecidual de moléculas, com o propósito de prolongar o tempo de circulação sistêmica, atingir tecidos específicos e ampliar a janela terapêutica (DUAN; CHAN; LIN, 2019; GENARI et al., 2017; GUPTA; SAFDARI; HOQUE, 2021). As inúmeras aplicabilidades das nanopartículas são apresentadas como vantagens quando comparadas as formulações convencionais destas mesmas moléculas. Desta forma, quando aplicada a modelagem molecular, as alterações farmacocinéticas das bases fisiológicas se destacam como uma ferramenta útil para a previsão da disposição sistêmica, exposição alvo e eficácia/toxicidade (CHENG et al., 2022; MALLIA et al., 2022; PURI et al., 2023; RAWAL; PATEL, 2019).

As condições do meio celular e as propriedades das NP's influenciam a sua internalização. Características como: tamanho, carga superficial, grupos funcionais, hidrofiliicidade e forma influenciam diretamente a internalização (COOPER; CONDER; HARIRFOROOSH, 2014; SEVERINO et al., 2011).

A literatura descreve o mecanismo de internalização das NP's como sendo por via endocítica. O gradiente molecular de alta concentração é reduzido no processo de difusão, isso geralmente ocorre para moléculas pequenas, hidrofóbicas e sem carga. As NP's lipossolúveis também possuem a capacidade de se difundir através da membrana (DREIFUSS et al., 2018; DRUDE; TIENKEN; MOTTAGHY, 2017).

Já as moléculas que apresentam solubilidade em água podem atravessar membranas de forma passiva através de poros, processo chamado de difusão facilitada (EDGAR; WANG, 2017; SANTAMARIA et al., 2017). Os poros permitem que NP's de uma certa faixa de tamanho e carga elétrica atravessem a membrana. As NP's maiores atravessam a membrana com auxílio de proteínas transportadoras contra o gradiente de concentração (ANSARI et al., 2016; BOYD et al., 2019).

Já a via endocítica apresenta uma dependência relacionada ao tamanho da partícula e modificações de superfície. Partículas na escala de micrômetros tendem a entrar nas células através de fagocitose (COOPER; CONDER; HARIRFOROOSH, 2014; DARAEE et al., 2016). A fagocitose se apresenta como a responsável pelo direcionamento e pela formação de protuberâncias de membrana que tendem a envolver

as partículas e as direcioná-las para o meio intracelular (COOPER; CONDER; HARIRFOROOSH, 2014; SANTAMARIA et al., 2017; TABATABAEI et al., 2019).

Desta forma, nanossistemas administrados por via endovenosa são acumulados na zona do tumor através do efeito de permeação e retenção (EPR) devido à disposição dos vasos sanguíneos nos tecidos doentes. A eficácia do efeito EPR é relacionada ao tamanho de partícula, carga de superfície ou hidrofobicidade (BARZAMAN et al., 2020b; COOPER; CONDER; HARIRFOROOSH, 2014; DARAEI et al., 2016).

No geral, as nanopartículas podem ser partículas inorgânicas, orgânicas ou poliméricas que tenham dimensão de tamanho na faixa da nanoescala (1–1000 nm). As nanopartículas têm estrutura núcleo-invólucro onde os ingredientes farmacêuticos ativos são dispostos no núcleo ou no invólucro, como o caso dos lipossomas, emulsões e micelas (BALA et al., 2023; HADJI; BOUCHEMAL, 2022; RAWAL; PATEL, 2019; ZAIKI; ISKANDAR; WONG, 2023; ZHANG et al., 2019b).

Geralmente, as nanopartículas são utilizadas para a modificação dos perfis de liberação, aumento da solubilidade e estabilidade. As superfícies das nanopartículas podem ter sua estrutura modificada com o uso de polímeros hidrofílicos para o prolongamento do tempo de meia vida dos fármacos na circulação (BOATENG; NGWA, 2019; EJAZI; LOUISTHELMY; MAISEL, 2023; HSU et al., 2020). Outra possibilidade é revestir as superfícies com ligantes de direcionamento que permitem o aumento da seletividade em órgãos alvos (CHENG et al., 2022; HOSHYAR et al., 2016; OROOJALIAN et al., 2021; PURI et al., 2023; ZAIKI; ISKANDAR; WONG, 2023).

1.7.2. Nanopartículas Poliméricas

As nanopartículas poliméricas são sistemas de carreamento de fármacos com diâmetro inferior a 1 µm. Dentre as nanopartículas poliméricas as estruturas que mais se destacam são as nanocápsula e nanoesferas. Esses sistemas são utilizados em diversas aplicações, com a área de vetorização de fármacos e se destacam como uma das mais promissoras (MADKOUR; BUMAJDAD; AL-SAGHEER, 2019; STARSICH; HERRMANN; PRATSINIS, 2019).

As nanocápsula são sistemas caracterizados como reservatórios onde é possível identificar um núcleo oleoso envolto por um invólucro polimérico biodegradável. Neste

caso, o ativo pode ser encontrado dissolvido no núcleo ou adsorvido no involucro polimérico. Diversas pesquisas veem estudando a aplicabilidade das nanocápsula em formulações de uso tópicos devido a capacidade facilitada de produção e a possibilidade de obtenção de nanopartículas atóxicas (AHLAWAT; HENRIQUEZ; NARAYAN, 2018; HWANG; RAMSEY; KABANOV, 2020; ZIELINSKA et al., 2020).

Uma das principais vantagens associadas as nanocápsula é a sua capacidade de preservar as propriedades originais dos ativos nela contido por longos períodos de tempo, por permitir uma melhor estabilidade e por carrear ativo até camadas mais profundas garantindo uma liberação gradual diminuindo consideravelmente as possibilidades de irritações (AFSHARZADEH et al., 2018; FORNAGUERA; SOLANS, 2018; MONTANHEIRO et al., 2020; SÁNCHEZ; MEJÍA; OROZCO, 2020). As nanoesferas se diferenciam das nanocápsulas, pois em sua composição encontra-se uma matriz polimérica com capacidade de reter ou adsorver as substâncias ativas e por não possuírem óleo em sua composição (RAMAN et al., 2020; RICHFIELD et al., 2023).

Quando comparadas, as nanoesferas apresentam-se como um sistema em que o ativo se encontra homogeneamente disperso ou solubilizado no interior da matriz polimérica, sendo assim, não possível diferenciar o núcleo (AMREDDY et al., 2018; BAG et al., 2023; DENG et al., 2021a; HORIE; TABELI, 2021; IYISAN; LANDFESTER, 2019; LI et al., 2021, 2020b; NASR; ABDEL-HAMID, 2015; SABOURIAN et al., 2020; SAIFI; KHAN; GODUGU, 2018; ZHOU et al., 2021).

Enquanto isso, as nanocápsulas apresentam um núcleo sólido muito bem identificado que pode se apresentar de forma líquida ou sólida onde a substância ativa se encontra envolvida por uma matriz polimérica que isola o núcleo do meio externo (DRISTANT et al., 2023; KATTERMAN; PIERCE; LARSEN, 2021; LI; THAMBI; LEE, 2018; TRABUCCO et al., 2023).

Ambas as nanopartículas apresentam métodos de obtenção semelhantes mas, com diferenças morfológicas devido aos mecanismos de polimerização das formas farmacêuticas (LI et al., 2020a; NAJAH-MISSAOUI; ARNOLD; CUMMINGS, 2020). As nanopartículas têm se apresentado como sistema de direcionamento de fármacos com grande especificidade ao sítio-alvo, além disso, podem ser claramente identificadas, apresentam grande estabilidade e capacidade de não serem reconhecidas pelos

macrófagos do sistema reticuloendotelial (ALSHANQITI et al., 2018; CHUNG; LEE; ZHANG, 2022; DESAI, 2012).

Dentre as diversas metodologias de preparo das nanopartículas, é possível destacar os métodos mecânicos, em especial a metodologia de “Spray Drying”, que consiste em uma dispersão ou solução contendo fármaco que será nebulizador conjuntamente ao material revestidor (HSIAO et al., 2023; YUAN et al., 2019a). Este processo ocorre em câmara de evaporação que possibilita uma rápida solidificação das partículas (HUANG et al., 2022; MITCHELL et al., 2021a; MOTIEI et al., 2021). Ainda é possível destacar a metodologia físico-química que consiste na dissolução de fármacos e polímeros em solvente sobre agitação constante e a adição de um tensoativo a solução (AN; ZHA, 2020; LI et al., 2020a; PENG et al., 2021).

As principais vantagens do uso das nanopartículas está relacionada a sua capacidade de direcionamento e liberação prolongada de ativos, por esse motivo, o uso de polímeros biodegradáveis é indispensável para preservar as características da nanopartícula e garantir seu melhor desempenho (JERGENS; WINTER, 2022; LIU et al., 2021; MILLS et al., 2022; SARMA et al., 2021).

Dentre os tipos de polímeros utilizados, é possível destacar: polímeros naturais, tais como quitosana, colágeno e celulose; polímeros naturais modificados, nesse caso trata-se da adição de cadeias polares aos polímeros naturais, tais como reticulação da quitosana glutaraldeído ou a modificação de quitosana por tirosinase. E ainda os polímeros sintéticos, tais como poli(etileno), poli(álcool vinílico), poli(ácido acrílico), poli(acrilamidas), poli(etilenoglicol), poliésteres (BAG et al., 2023; DENG et al., 2021a; IYISAN; LANDFESTER, 2019; LI et al., 2021, 2020b; NASR; ABDEL-HAMID, 2015; SAIFI; KHAN; GODUGU, 2018; ZHOU et al., 2021).

1.7.3. Aplicações das Nanopartículas

O uso de nanopartículas poliméricas se deve principalmente pelas pesquisas que demonstram uma significativa redução de efeitos adversos, assim como baixa toxicidade ao indivíduo e grande biocompatibilidade com diversos materiais e fármacos (CHAUDHARY et al., 2019; DESALEGN et al., 2019; ISLAM; DMOUR; TAHA, 2019). As nanopartículas possuem propriedades que auxiliam no desenvolvimento de

medicamentos usados para diagnósticos e tratamento de doenças neurodegenerativas, câncer e outras patologias.

Além das propriedades essenciais para uso em medicina, as nanopartículas possuem uma vasta aplicação nas mais diversas áreas. As nanopartículas são utilizadas no desenvolvimento de sistemas de purificação de água, de ar e até mesmo de esgotos. Ainda é possível contar com nanocatalisadores utilizados em reações químicas que permitem uma reação mais eficiente e menos poluente. (GAKIYA-TERUYA; PALOMINO-MARCELO; RODRIGUEZ-REYES, 2018; MOFOKENG et al., 2019).

A utilização de sistemas nano no campo da engenharia de alimentos, por exemplo, permite utilização de nanobiossensores capazes de detectar a presença de patógenos nas plantações (RÖNKKÖ; TIMONEN, 2019; WONG et al., 2021). Os nanocompostos são aplicados para garantir uma melhora na produção dos alimentos, aumentando a resistência térmica e mecânica, e ainda diminuem a transferência de oxigênio nos produtos embalados aumentando a sua durabilidade (CHEN et al., 2019; DASHTI; SAINSBURY, 2020; HABAS et al., 2021; HIGASHISAKA, 2022).

Assim como sua aplicabilidade em diversos campos, a utilização da nanotecnologia na indústria têxtil permite o desenvolvimento de tecidos inteligentes capazes de minimizar odores, controlar a no auxílio da temperatura corpórea dos indivíduos além de não manchar e não amarrotar. Os tecidos produzidos a partir do uso da nanotecnologia se apresentam muito mais resistentes, duradouros e leves (SHAHGOLZARI; DIANAT-MOGHADAM; FIERING, 2022; XIONG et al., 2023).

A aplicabilidade da nanotecnologia e consequentemente das nanopartículas vêm sendo aprimorada nos últimos anos e vislumbra maiores estudos e maiores investimentos para o se aperfeiçoamento futuro (GUO, 2021; KHATER; DE LA ESCOSURA-MUÑIZ; MERKOÇI, 2017). Por se tratar de uma técnica que permite o emprego de diversas metodologias nas mais diversas áreas é possível imaginar que a sua utilização na criação de produtos funcionais e competitivos em mercados mundiais se torne cada vez mais o foco de grandes expansões (ATTALLAH et al., 2018; VERDOODT et al., 2017; XIAO; DU, 2020).

2 JUSTIFICATIVA

O desenvolvimento de nanopartículas para teranóstico é multifacetada e baseia-se nas necessidades emergentes na área da medicina e diagnóstico. A capacidade de diagnosticar precocemente doenças e monitorar sua progressão é essencial para um tratamento eficaz e uma melhor qualidade de vida dos pacientes. No entanto, muitas das técnicas de diagnóstico atuais enfrentam limitações significativas, como sensibilidade insuficiente, falta de especificidade ou incapacidade de detectar doenças em estágios iniciais.

As nanopartículas se destacam de forma promissora para superar essas limitações. Sua escala diminuta e propriedades físico-químicas ajustáveis permitem a sua funcionalização com uma variedade de biomarcadores, moléculas direcionadoras e agentes terapêuticos. Permitindo assim a criação de sistemas teranósticos altamente sensíveis e específicos, capazes de fornecer informações diagnósticas precisas enquanto facilitam terapias direcionadas. A detecção seletiva de doenças em nível molecular e celular é particularmente relevante para o diagnóstico precoce de câncer, doenças cardiovasculares e distúrbios neurológicos, onde a detecção precoce é fundamental para o sucesso do tratamento.

Outra vantagem das nanopartículas é sua capacidade de serem detectadas por técnicas de imagem avançadas, como ressonância magnética, tomografia por emissão de pósitrons (PET), tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) e imagem por fluorescência, permitindo a obtenção de informações anatômicas e funcionais em tempo real. Isso não só facilita o diagnóstico, mas também o monitoramento da resposta ao tratamento ao longo do tempo.

Além disso, o uso de nanopartículas para teranóstico pode potencialmente reduzir os efeitos colaterais associados a terapias convencionais, permitindo a administração direcionada de medicamentos apenas às áreas afetadas, minimizando a exposição a tecidos saudáveis e melhorando a eficácia terapêutica. Portanto, o desenvolvimento de nanopartículas para teranóstico representa uma área de pesquisa crucial que tem o potencial de revolucionar o diagnóstico e tratamento de uma ampla gama de doenças, melhorando significativamente os resultados clínicos e a qualidade de vida dos pacientes.

3 OBJETIVO

Desenvolver nanopartículas poliméricas decoradas com o anticorpo monoclonal BEVACIZUMABE bem como o encapsulamento dos fármacos PACLITAXEL e DOCETAXEL radiomarcadas com Tc-99m, para tratamento e diagnósticos (teragnóstico) de câncer de mama, com um potencial toxicológico reduzido.

3.1. Objetivos Específicos

- a) Produzir as nanopartículas de Paclitaxel e Docetaxel;
- b) Realizar o processo de decoração da superfície da nanopartícula desenvolvida;
- c) Realizar a caracterização da nanopartícula decorada;
- d) Avaliar a citotoxicidade *in vitro* das nanopartículas;
- e) Marcação das nanopartículas de Paclitaxel e Docetaxel decoradas com Bevacizumabe com o radionuclídeo Tecnécio-99m;
- f) Controle de qualidade das partículas radiomarcadas;
- g) Avaliação das concentrações das nanopartículas de Paclitaxel e Docetaxel decoradas com Bevacizumabe radiomarcadas;
- h) Avaliação da biodistribuição das nanopartículas de Paclitaxel e Docetaxel decoradas com Bevacizumabe em camundongos Balb/c nude saudáveis.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. Materiais

Para realização deste trabalho foram utilizados os seguintes itens:

- ✓ Poli(ácido lático-co-ácido glicólico) (PLGA) adquirido da Sigma Aldrich®, utilizado na forma de pó;
- ✓ Poli(álcool vinílico) (PVA) adquirido da Sigma Aldrich®, utilizado na forma de pó, como grau de hidrólise de aproximadamente 85%;
- ✓ Paclitaxel 200mg fabricado pela Meizler®, na forma de pó liofilizado;
- ✓ Docetaxel 200mg fabricado pela Meizler®, na forma de pó liofilizado;
- ✓ Diclorometano adquirido da VETEC®, grau de pureza P.A.;
- ✓ Linhagem celulares fornecidas pelo Departamento de Biofísica Molecular da Universidade de Lodz, Polônia), obtidas a partir da American Type Culture Collection (Rockville, MD, EUA);

4.2. Equipamentos

No desenvolvimento do trabalho foram utilizados os seguintes equipamentos:

- ✓ Balança Ay220, Shimadzu;
- ✓ Ultrassonicador (Ultrasonic processor) GEX600, Sigma, St Louis, MO;
- ✓ Rotaevaporador a vácuo Fisatann MFP - 3D-BIOTM;
- ✓ Ultracentrífuga Beckman, TL-100 ultracentrifuge UMG;
- ✓ Zetasizer Nano ZS (Malvern Instruments, Reino Unido);
- ✓ Programa estatístico: STATISTICA (StatSoft, Tulsa, OK, EUA), fornecida pelo Departamento de Biofísica Molecular da Universidade de Lodz, Polônia.

4.3. Desenvolvimento das Nanopartículas (NP's)

Para a obtenção das nanopartículas, foi utilizado o método de dupla emulsificação seguida de evaporação do solvente, segundo protocolos descritos por (BERNARDES et al., 2017; DE JESUS FELISMINO et al., 2018; DE SOUZA ALBERNAZ et al., 2018a; RICCI-JUNIOR et al., 2018; TESAN et al., 2016). Inicialmente 200mg de cada fármaco foi solubilizada em 30 mL de solução de PVA 1%, formando a solução A. Posteriormente, outra solução foi preparada contendo 400mg de PLGA, solubilizados em 15mL de diclorometano (DCM), elaborando uma solução B. Para o procedimento descrito, esta solução A foi convertida em uma solução B. A mistura foi processada usando ultrasonicador por 5 min em banho de gelo, com potência de 100H e ciclo 1, para produzir uma emulsão de água em óleo (O/A). Esta emulsão foi emulsificada novamente com 9 mL de solução de PVA 0,1% por processamento de ultrasonicador por 5 min (100H/ciclo 1) para produzir uma emulsão A/O/A.

4.3.1. Decoração das Nanopartículas com Anticorpo Monoclonal

O anticorpo monoclonal foi conjugado a superfície da nanopartícula polimérica por meio de uma reação de carbodiimida (reação N-(3-dimetilaminopropil) N'-etilcarbodiimida e N-hidroxi-succinimida, com adição do ligante 3-azidopropilamina e, por fim, a adição do Bevacizumabe.

4.4. Caracterização da Nanopartícula

4.4.1. Determinação do diâmetro médio por espectroscopia de correlação de fótons

A partir do *Dynamic Light Scattering* (DLS, em português, espalhamento dinâmico de luz), utilizando o equipamento Zetasizer Nano ZS (Malvern Instruments, Reino Unido), é possível determinar a distribuição do tamanho das nanopartículas, tamanho médio e índice de polidispersidade (PDI), através do método de dispersão de partículas em fase líquida associado com um processo de medida óptica pela difração de laser. As medições foram realizadas em triplicata a 25°C e o ângulo de incidência do laser em relação à amostra foi de 173°, usando uma cubeta de quartzo de 12 mm². A média $\pm$ desvio padrão (DP) foi avaliada.

4.4.2. Análise morfológica e dimensional por Microscopia de Força Atômica (AFM)

Medições topográficas de AFM da nanopartícula de Paclitaxel e Docetaxel decoradas com Bevacizumabe foram realizadas usando um microscópio Multimodo 8 (Bruker, Santa Bárbara, CA) no modo PeakForce Tapping Quantitative Nanomechanics usando sondas modelo SCANASYST-AIR, com constante de mola nominal de 0,4 N / me rádio de ponta nominal de 2 nm aproximadamente. As imagens MFM foram realizadas no mesmo equipamento em modo tapping / lifting, com lifting de 25–50 nm, utilizando sondas modelo MESP, com revestimento magnético nominal K: 1–5 N /m.

4.5. **Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)**

As nanopartículas foram examinadas por Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) usando uma TM 3000 Hitachi (Hitachi Co, Tóquio, Japão) operando a uma tensão de aceleração de 10 kV. O preparo das amostras foi realizado com uma suspensão de 10 µL das nanopartículas colocadas sobre uma tira de carbono e acomodadas de forma que sequem em temperatura ambiente em condições estéreis.

A microscopia eletrônica de varredura é o método de escolha para a caracterização de microestrutural, pois é considerado mais versátil, podendo ser realizado em diversas escala de dimensões com variações de alguns milímetros a frações manométricas, obtendo micrografias com aumento de 40.000, 75.000 e 180.000 vezes, e assim, fornece informações sobre a morfologia da superfície e tamanho das nanopartículas.

4.6. **Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR)**

O FTIR é uma técnica analítica amplamente utilizada para identificar e caracterizar materiais com base nas vibrações moleculares que ocorrem em diferentes comprimentos de onda no espectro infravermelho. O FTIR analisa a passagem de luz infravermelha através de amostras e a medição da quantidade de luz absorvida em diferentes comprimentos de onda. Essas vibrações estão associadas aos movimentos de ligação e rotação dos átomos em uma molécula.

Os espectros de FTIR fornecem informações sobre a estrutura química e a composição das amostras. Os resultados de FTIR são interpretados com base na

localização e na forma dos picos de absorção no espectro. Cada grupo funcional presente na amostra possui características espectrais únicas, o que permite a identificação qualitativa dos componentes presentes. Além disso, a intensidade e a posição dos picos de absorção no espectro podem fornecer informações sobre a concentração de componentes, pureza da amostra, estado de ligação e interações moleculares.

Foi utilizado o espectrofotômetro infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) modelo Frontier FTIR/NIR Spectrometer (PerkinElmer) com o acessório de reflexão total atenuada universal (UATR). A região do infravermelho médio na faixa de $4000-800\text{ cm}^{-1}$, a uma resolução 2 cm^{-1} , com 32 varreduras foi analisada. As nanopartículas foram analisadas no espectrofotômetro FTIR onde uma alíquota foi centrifugada por 15 min a 20.000 RPM e seca a 50°C por 24 h e macerada em gral e pistilo de ágata. Posteriormente, os espectros gerados foram normalizados e as áreas dos picos foram identificadas considerando as bandas características de absorção para cada fármaco.

4.7.Avaliação da Citotoxicidade das NP's (MTT)

A linhagem celular de câncer de mama humano MDA-MB-231 foi obtida da American Type Culture Collection (ATCC HTB-26) e mantida em meio DMEM com alto teor de glicose (meio de Eagle modificado por Dulbecco) suplementado com 10% (v/v) de soro bovino fetal, 2 mM de L-glutamina e 1% (v/v) de penicilina/estreptomicina. As células foram cultivadas e expandidas em frascos T75 cm^2 e mantidas em estufa umidificada a 5% de CO_2 e 37°C . Os ensaios de monocamada foram realizados em placas adesivas de 24 poços.

A linhagem celular de câncer de mama MCF-7 (ATCC: HTB-22) foi obtida do Cell Bank do Rio de Janeiro (Rio de Janeiro, Brasil) e mantida em meio de cultura RPMI (Roswell Park Memorial Institute) suplementado com gentamicina e 50mg/mL e com 10% de soro fetal bovino e 1% de L-glutamina. Tripsina-EDTA. As células foram cultivadas e expandidas em frascos T75 cm^2 e mantidas em estufa umidificada a 5% de CO_2 e 37°C . Os ensaios de monocamada foram realizados em placas adesivas de 24 poços.

Ao final do tempo designado, solução de MTT (Sigma) foi adicionada a 1 mg/ml na cultura e incubada por 2 horas. Após o período de incubação, os cristais de formazan

foram dissolvidos com DMSO e a absorbância foi medida por espectrofotômetro de placas múltiplas a um comprimento de onda de 450 nm.

4.8.Experimentação in vivo

4.8.1. Animais

Os experimentos foram realizados em Balb/c, machos, pesando entre 25 e 30 g. Os animais foram alojados individualmente em gaiolas sob condições controladas de luminosidade (ciclo de luz e escuro de 12:12 horas) e temperatura ($21,0 \pm 1,0^{\circ}\text{C}$), com acesso livre à água e ração padrão. Todos os procedimentos foram aprovados pelo Comitê de Cuidado e Uso de Animais da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (Rio de Janeiro, RJ, Brasil; número do protocolo CEUA/8059100220/2021).

4.8.2. Preparação dos Animais

Os animais foram anestesiados por injeção intraperitoneal (cetamina 100 mg.kg⁻¹ e xilazina 20 mg.kg⁻¹).

4.9.Avaliação Bioquímica

Para avaliação bioquímica 3 camundongos Balb/c do sexo masculino, com pesos entre 20 – 30g mantidos em ambiente controlado com temperatura de 22°C e dieta padrão foram submetidos a administração das nanopartículas desenvolvidas. Os animais foram anestesiados com uma associação de Cetamina (Syntec®) e Xilazin (Syntec®) na proporção de 6:1, administrado por via intramuscular com dose aproximada de 1mL/kg dos animais. Posteriormente os animais tiveram duas amostras de sangue colhida por via caudal, onde uma amostra foi heparinizada para obtenção do plasma e a segunda amostra, sem heparina, para obtenção do soro. A amostra sem anticoagulante foi centrifugada a 5000 rpm por cerca de 10 minutos e o soro separado para a determinação de aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), fosfatase alcalina (ALP), lactato desidrogenase (LDH), albumina, ureia, creatinina, bilirrubina total e direta através da técnica de espectrofotometria simples utilizada para avaliar a concentração destas substâncias com base nas propriedades espectrais. Os resultados são apresentados em dados quantitativos que relacionam a absorbância da amostra em um comprimento de onda específico com a concentração da substância de interesse na amostra.

4.10. Marcação Radioativa

Utilizando o radioisótopo Tecnécio-99m (^{99m}Tc) e o cloreto estanoso (SnCl_2) como agente redutor, as nanopartículas foram submetidas ao processo de marcação radioativa. Com essa finalidade, 300 μL de solução de SnCl_2 foi incubado com as nanopartículas desenvolvidas por 10 minutos em um tubo de ensaio de fundo cônico de 50 mL. A seguir, 1000 μCi (37 MBq) de pertecnetato de sódio ($\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$) foram adicionados ao tubo de ensaio contendo as nanopartículas e o agente redutor e novamente incubados por mais 10 minutos para finalização do processo de marcação.

4.11. Controle de Qualidade da Marcação

O processo de avaliação da qualidade da marcação consiste na realização de uma cromatografia em camada delgada com papel *Whatman* nº 1. O papel será cortado em tira de 14 cm de comprimento com 1 cm de largura e foi considerado como fase estacionária da cromatografia. Para a fase móvel foi considerada a adição de 1,5 mL de solvente acetona a um tubo de ensaio. Posteriormente, 20 μL será adicionada a parte inferior da fita de papel *Whatman* nº 1, o processo ocorreu em triplicata e as fitas foram posicionadas em tubos de ensaios contendo a solvente acetona para a realização da corrida cromatográfica. Ao fim do processo, as fitas foram cortadas ao meio separando as partes inferiores e superiores e estas foram levadas ao contador gama (Perkin Elmer modelo Wizard® 2470) para leitura. As leituras obtidas a partir deste processo foram submetidas aos cálculos de rendimento de marcação e obtém-se as porcentagens da marcação.

4.12. Estabilidade da Marcação

A estabilidade de marcação das nanopartículas foi avaliada através de cromatografia em camada delgada com a fase estacionária em papel *Whatman* nº 1 e a fase móvel em acetona em diferentes tempos: 0, 2, 4, 6 e 24h. Neste processo, 20 μL foi adicionada a parte inferior das fitas de papel *Whatman* nº 1 e as fitas foram posicionadas em tubos de ensaios contendo a solvente acetona. Após a corrida cromatográfica as fitas foram cortadas ao meio e as partes inferiores e superiores levadas ao contador gama (Perkin Elmer modelo Wizard® 2470) separadamente para leitura. Os resultados foram avaliados para a obtenção das porcentagens finais.

4.13. Biodistribuição in vivo

A avaliação de biodistribuição das nanopartículas foi realizada em camundongos Balb/c machos adultos saudáveis. Os animais, em triplicata, foram administrados por via intraocular com 200 μCi (7,4 MBq/0,1mL) das nanopartículas radiomarcadas com $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Após duas horas os animais foram eutanasiados em câmara de gás de dióxido de carbono e dissecados. Os órgãos foram separados e uma amostra de sangue foi retirada para avaliação da atividade individual presente em cada órgão através de leitura em contador gama (Perkin Elmer modelo Wizard® 2470). Os resultados foram expressos em dose por órgão.

5 RESULTADOS

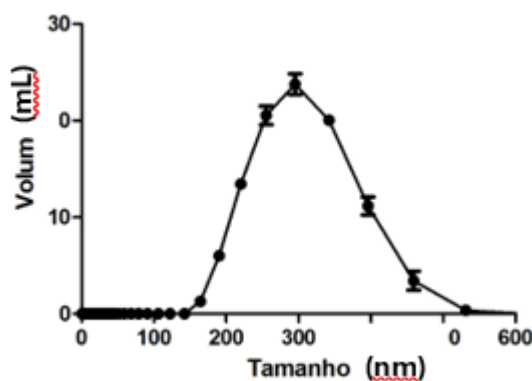
5.1.Desenvolvimento das Nanopartículas

As NP's foram desenvolvidas dentro da metodologia de dupla emulsificação com evaporação de solvente conforme descrito anteriormente (HELAL-NETO et al., 2019). Posteriormente as NP's foram submetidas ao processo de decoração da superfície com o anticorpo monoclonal utilizando a metodologia da reação de carbodiimida (KAPLUN; STEPENSKY, 2014). Em seguida as NP's foram analisadas quanto aos processos de caracterização para avaliação do encapsulamento de fármacos e decoração da superfície. Os resultados demonstraram que foi possível obter nanopartículas no tamanho médio ideal (250 nm) e um Índice de Polidispersão (PDI) em 0,08, ainda foi possível observar a presença do anticorpo monoclonal na superfície da nanopartícula.

5.2.Caracterização da Nanopartícula

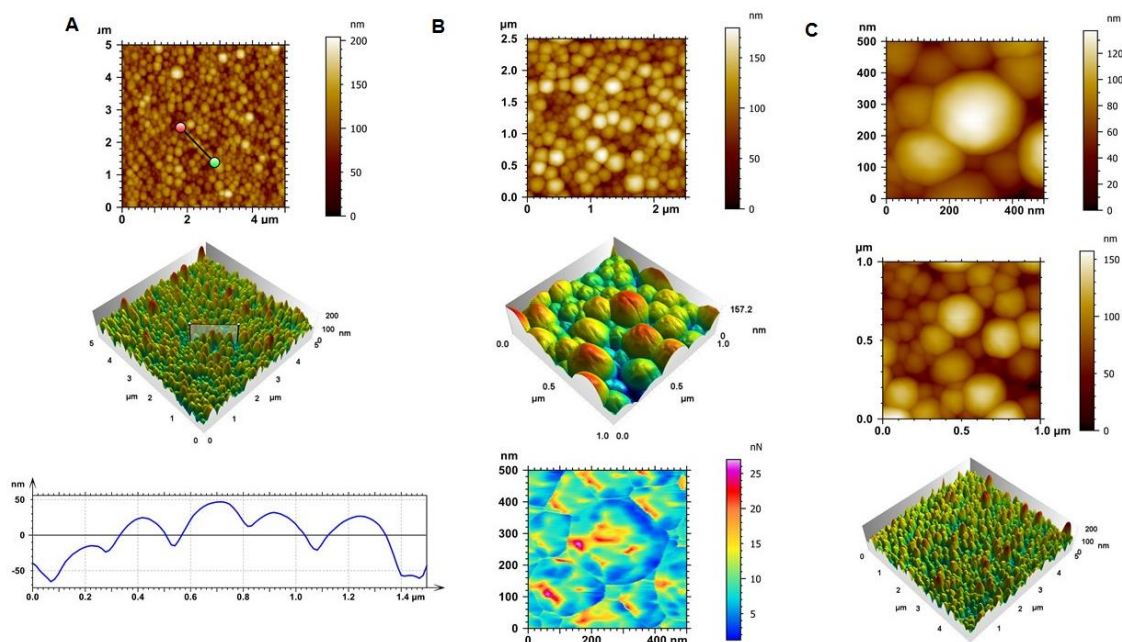
O gráfico do tamanho médio das nanopartículas obtido após a realização do DLS demonstrou que as NP's apresentaram um tamanho médio dentro da faixa de 200 a 300 nm, demonstrado através do pico estreito do gráfico, sugerindo um sistema homogêneo com tamanhos próximos evidenciado também com o resultado Índice de Polidispersão (PDI) em 0,08 (Figura 7). Este resultado foi confirmado através da microscopia de força atômica (AFM) que evidenciou o tamanho médio das NP's dentro da faixa de 200 e 300nm mencionado anteriormente e possibilitou a observação do formato esférico das NP's (Figura 8). Imagens tardias mostram que as nanopartículas podem se agregar formando um sistema não maior que 500nm.

Gráfico 2: Gráfico de DLS (*Dynamic Light Scattering*)



Nota: O gráfico mostra o tamanho médio das nanopartículas encontrado na amostra que foi analisada. É possível observar que maior parte das partículas apresentaram um tamanho médio de 200 a 300 nm. Logo, a média de tamanho é de 350 nm
 Fonte: A Autora, 2021

Figura 8: Resultado da Microscopia de Força Atômica (AFM)



Nota: A – Mostra o tamanho das nanopartículas evidenciando que as partículas apresentam morfologia regular observada no ultimo gráfico que representa a frequência de leitura do microscópio. B- É possível observar pela coloração vermelha da segunda imagem que as nanopartículas apresentavam fármacos em sua superfície. Este fato é evidenciado na terceira imagem onde além de ser possível observar a efetividade da decoração das partículas é possível observar o encapsulamento dos fármacos através da coloração azulada. C- Nestas imagens conseguimos observar o tamanho médio das nanopartículas, a integridade da parede polimérica e a dispersão das partículas na amostra analisada.

Fonte: A Autora, 2021.

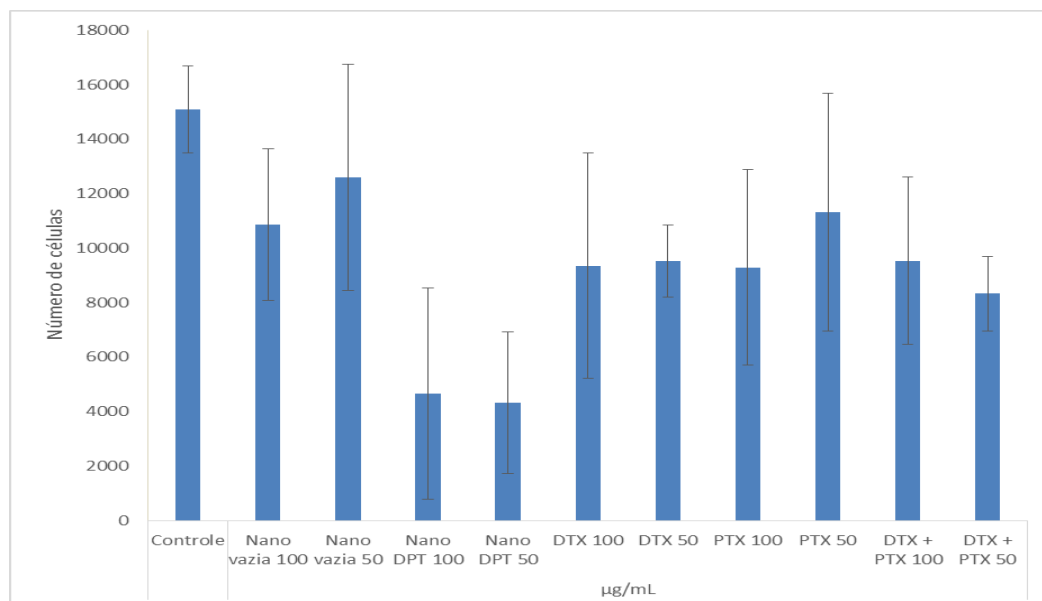
5.3.Avaliação da Citotoxicidade das NP's (MTT)

Analisando os resultados das NP's em concentrações diferentes foi possível observar uma pequena variação de resultados entre eles (Figura 9) (CARBONE et al., 2020; MAHOR et al., 2016; SHAZLY, 2017). De modo geral, não foi possível observar uma variação estatística entre as nanopartículas avaliadas mesmo em concentrações diferentes, isso se explica devido a rápida liberação de fármacos nos primeiros minutos, efeito comumente observado em nanopartículas devido a conjugação do fármaco com o

polímero. (DIN et al., 2017; NASR et al., 2019; SOPPIMATH et al., 2001; ZHANG et al., 2013).

Dessa forma, a viabilidade celular foi determinada através do ensaio de MTT, que é baseado na habilidade das enzimas desidrogenases mitocondriais, presentes em células vivas, em converter o sal amarelo tetrazólio para cristais de formazan lilás.

Gráfico 3: Gráfico de MTT com diferentes concentrações de Nanopartícula



Nota: No gráfico acima é possível observar a similaridade de resultados sobre a citotoxicidade das nanopartículas em células de câncer de mama. O resultado é justificado pela ocorrência do efeito Busrt. No resultado, é possível observar a viabilidade das células em todas as concentrações indicando células vivas.

Legenda: PTX – Paclitaxel, DTX – Docetaxel, NANO – Nanopartícula

Fonte: A Autora, 2021.

5.4. Análise da Eficiência de Encapsulação (EE%)

De modo a quantificar o quanto de Paclitaxel e Docetaxel foram absorvidos/encapsulados no processo de desenvolvimento das nanopartículas poliméricas, foi calculado a eficácia de encapsulação (EE%), usando a equação:

$$EE\% = \frac{\text{total de PCX e/ou DCX utilizado}}{\text{quantidade total de PCX e/ou DCX no sobrenadante}} \times 100$$

O resultado EE% encontrado mostrou que 61% do Docetaxel e 83% do Paclitaxel foram encapsulados nas nanopartículas. A análise de EE% é realizada por cálculo de quantidade dos fármacos utilizados e as quantidades de fármacos encontrados no sobrenadante final após o preparo das nanopartículas. Portanto, estas análises confirmaram que a maior parte dos ativos utilizados foram encapsulados e encontravam-se no interior da nanopartícula, fato corroborando no controle de qualidade da marcação radioativa realizada posteriormente.

5.5.Avaliação da Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)

As imagens topográficas obtidas pela Microscopia Eletrônica de Varredura permitiram uma observação completa sobre as nanopartículas examinadas. As imagens obtidas demonstram uma distribuição uniforme das nanopartículas, com tamanhos variando de 150 a 250 nanômetros. A morfologia das partículas é predominantemente esférica, com algumas variações em forma, indicativas de uma possível polidispersão.

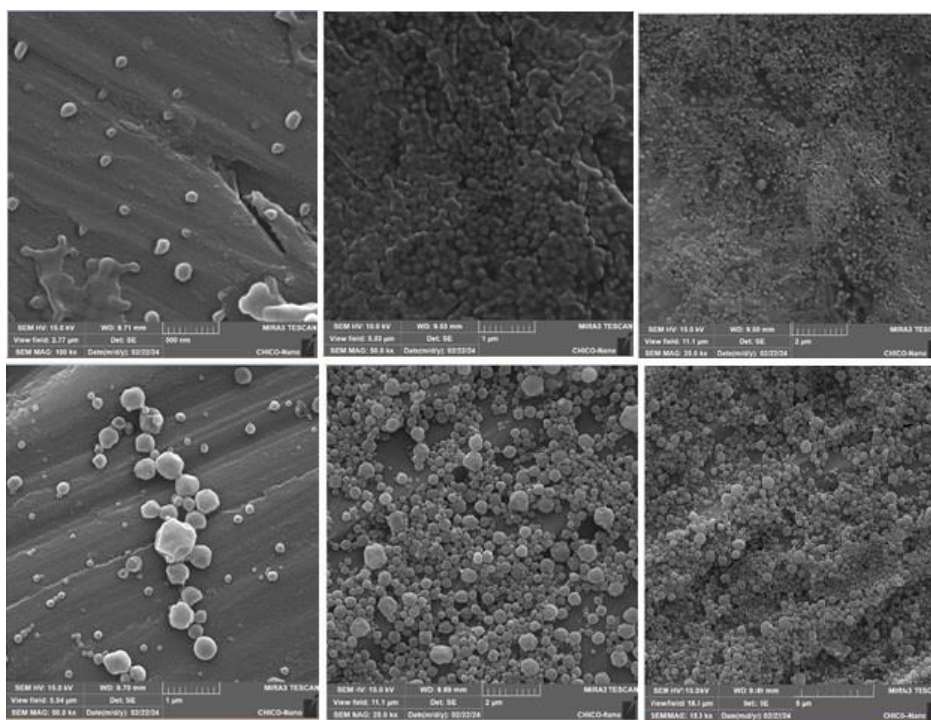
Além disso, foi possível observar superfícies lisas e homogêneas em muitas das nanopartículas, sugerindo um alto grau de pureza e uniformidade na produção. A análise de tamanho de partículas revelou uma distribuição estreita em torno de um diâmetro médio, indicando um controle preciso do processo de fabricação. Essa uniformidade dimensional é crucial para garantir a reprodutibilidade e a eficácia das nanopartículas em diversas aplicações.

Em resumo, os resultados do MEV forneceram uma visão abrangente e detalhada das características morfológicas e estruturais das nanopartículas investigadas. Essas informações são fundamentais para o desenvolvimento e otimização de processos de síntese, bem como para o entendimento de seu comportamento em diferentes contextos aplicados, como na área de nanotecnologia, medicina e materiais avançados.

Nesse caso, a interação com o alvo específicos e a avaliação do seu comportamento biológico podem ser potencializados através do uso de técnicas de decoração estrutural. Tal técnica consiste em realizar a inserção de peptídeos e/ou

anticorpos monoclonais na estrutura externa da nanopartícula, como no caso dessa nanopartícula, onde houve a inserção do anticorpo monoclonal Bevacizumabe.

Figura 9: Microscopia Eletrônica de Varredura das Nanopartículas de Paclitaxel e Docetaxel.



Nota: Nas imagens acima é possível observar as características morfológicas das nanopartículas polimérica contendo os dois ativos de interesse, o Paclitaxel e o Docetaxel. É possível observar a forma esférica com superfícies lisas que caracteriza uma boa síntese durante o processo de produção das nanopartículas.

Fonte: A Autora, 2024.

5.6. Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR)

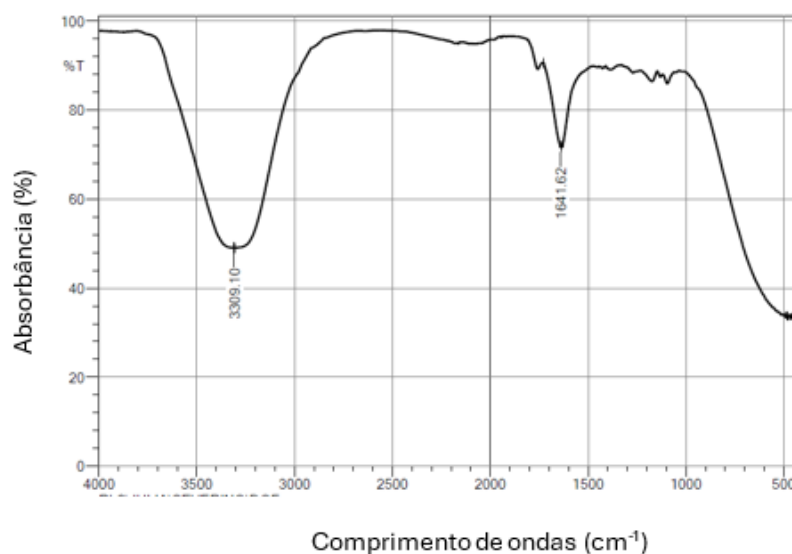
O FTIR é amplamente utilizado para identificar compostos orgânicos, como polímeros, plásticos, materiais farmacêuticos, produtos químicos industriais, e mais. Cada composto orgânico tem seu espectro de absorção infravermelha devido às vibrações moleculares específicas.

Na região de $2850-3000\text{ cm}^{-1}$, são observadas bandas de absorção associadas às vibrações das ligações C-H. Essas bandas podem ser usadas para confirmar a presença de

grupos alquilas. Na região de $1650\text{--}1750\text{ cm}^{-1}$, é possível observar bandas de absorção associadas às vibrações das ligações $\text{C}=\text{O}$. Tal resultado pode ser atribuído à presença de grupos cetona e éster.

Além da análise qualitativa, a intensidade das bandas de absorção no espectro FTIR também pode fornecer informações sobre a concentração relativa de grupos funcionais na molécula do Paclitaxel e Docetaxel. Embora ambos os compostos compartilhem muitas características espectrais devido à sua estrutura química semelhante, pode haver pequenas diferenças nos padrões de absorção é importante ressaltar que as diferenças entre os espectros FTIR do Paclitaxel e do Docetaxel podem ser sutis e exigir uma análise cuidadosa.

Gráfico 4: Resultado de FTIR realizado na Nanopartícula contendo os dois fármacos de interesse.



Nota: O resultado acima demonstra a análise feita na nanopartícula polimérica contendo os dois ativos de interesse, o Paclitaxel e o Docetaxel. Podemos observar os picos nas regiões 3000, característico do grupamento alquilas e o pico na região 1600 característico do grupamento éster e cetona. Devido à similaridade das estruturas químicas, é possível observar que ambos os compostos dividem características de absorção.

Fonte: A Autora, 2024.

5.7. Avaliação Bioquímica

O fígado é o órgão responsável pela homeostase de proteínas e o principal local de síntese da grande maioria das proteínas plasmáticas. Na avaliação bioquímica foi

possível observar que os níveis de ALT e AST permaneceram abaixo dos níveis de referência o que indica uma atividade enzimática basal que consequentemente corrobora a uma permeabilidade reversível das membranas celulares dos hepatócitos indicando que não houve sinais de isquemia hepatobiliar, necrose ou colestese. Ainda sobre a avaliação hepática, não houve alterações nos níveis de creatinina (CRE) dessa forma demonstrando que não houve insuficiência hepática aguda, uma vez que alterações no metabolismo energético geralmente estão presentes nestes casos.

De acordo com os resultados, observa-se níveis significativos de lactato desidrogenase (LDH-P) indicando uma catalização de lactato para evitar o acúmulo de piruvato e dessa forma, mantem a continuidade de transferência do dinucleotídeo de nicotinamida adenina (NAD +) dando continuidade a glicólise. As fibras musculares são as responsáveis pela absorção do lactato circulante na corrente sanguínea e durante a contração dos músculos, 80% do lactato é eliminado pela oxidação.

Tabela 9: Resultado da análise bioquímica das Nanopartícula

Parâmetros	Média (tamanho)	Referências
ALT (U/L)	36.8 ± 4.1	54.3 ± 10.2
AST (U/L)	27.9 ± 13	80.7 ± 11.7
CRE (mg/dL)	0 ± 0	0.44 ± 0.1
AMS (U/L)	190.8 ± 15.5	72. ± 1.5
LDH-P (mg/L)	856.5 ± 274.2	724 ± 61.5
GLU (mg/dL)	194.4 ± 108.2	91.63 ± 21.15

Nota: No quadro acima é possível observar os resultados sobre a bioquímica das nanopartículas e suas respectivas médias e compará-las com os valores em referência.

Legenda: ALT - Alanina transaminase, AST - Aspartato Aminotransferase, CRE - Creatinina, AMS - Amilase, LDH-P – Lactato Desidrogenase, GLU - Glicose.

Fonte: A Autora, 2021

5.8. Marcação Radioativa e Controle de Qualidade

Importante considerar que o Tecnécio livre na forma de pertecnetato de sódio ($\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$) quando em cromatografia em papel Whatman nº1 em fase estacionária e

acetona como fase móvel, localiza-se na parte superior da fita (topo), enquanto quando complexado adequadamente a marcação, fica localizado na parte inferior da fita (origem).

De acordo com os dados obtidos presente na Tabela 10, pode-se concluir que as nanopartículas marcadas com Tecnécio-99m permaneceram na parte inferior (origem) das fitas de cromatografia, enquanto na parte superior (topo) encontra-se o Tecnécio livre ($^{99m}\text{TcO}_4^-$), com isso, a marcação apresentou um rendimento de 99,39%. O resultado obtido corrobora com a literatura, que recomenda que a quantidade de ^{99m}Tc ligada a nanopartícula não deve ser inferior a 90%. A eficácia de marcação está diretamente associada a qualidade de imagem obtida nos exames de SPECT, uma vez que alta eficiência de marcação (>95%) repercute em imagens com pouquíssimo artefato gerando uma qualidade suficiente para um resultado de alta precisão o que possibilita um diagnóstico preciso.

Tabela 10: Controle de qualidade da marcação das Nanopartícula

1ª Fita		
Pedaços da Fita	CPM 99m-Tc	Porcentagem
Origem	848201,2	99,51
Topo	4156,13	0,49
Total	852357,33	100,00
2ª Fita		
Pedaços da Fita	CPM 99m-Tc	Porcentagem
Origem	502205,2	99,18
Topo	4156,13	0,82
Total	506361,33	100,00
3ª Fita		
Pedaços da Fita	CPM 99m-Tc	Porcentagem
Origem	778317,6	99,47
Topo	4156,13	0,53
Total	782473,73	100,00
Rendimento de Marcação		
99,39		

Nota: Na Tabela acima podemos observar os resultados das contagens radioativas após cromatografia em camada delgada das nanopartículas marcadas com Tecnécio 99m.

Fonte: A autora, 2023.

5.9. Estabilidade da Marcação

A avaliação da estabilidade de marcação é o parâmetro utilizado que tem como finalidade determinar a capacidade que os compostos têm de manter uma ligação com um isótopo radioativo de forma estável e por um longo tempo. Uma marcação com alta eficácia (>90%) em períodos de tempo que se aproximam da meia vida física do radionuclídeo possibilitam o seu uso na rotina de procedimentos clínicos em medicina nuclear pois possibilitam que após o preparo o radioisótopo seja administrado ao longo do dia.

De acordo com os resultados apresentados na avaliação de estabilidade da nanopartícula (Tabela 11), observamos que a marcação se manteve estável e acima dos 95% por vinte e quatro horas, desta forma, considerando a literatura, os valores estão dentro do que se considera aceitável para aplicações em protocolos clínicos.

Tabela 11: Avaliação da Estabilidade da marcação das Nanopartícula

Tempo (h)	Percentual de Marcação (%)
0	99,39
2	99,07
4	98,21
6	97,02
24	93,97

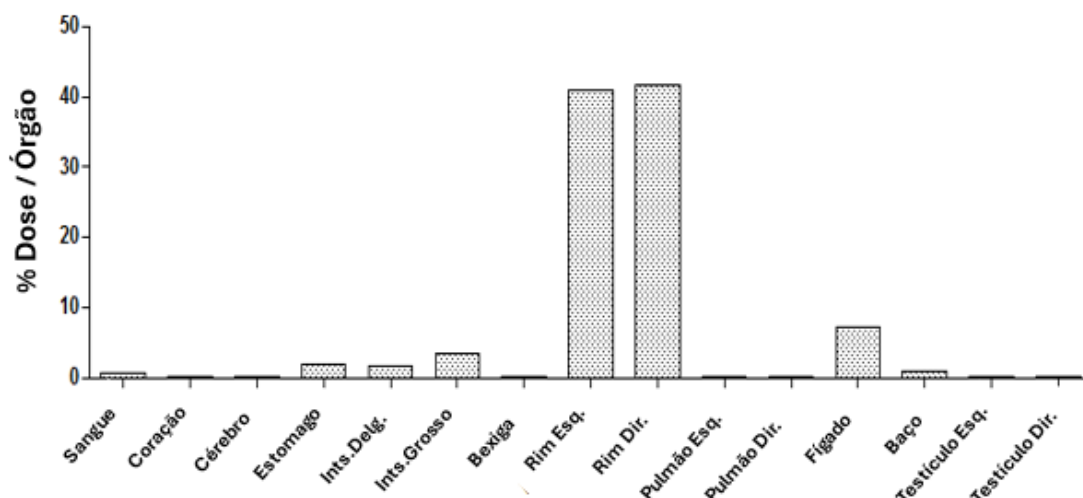
Nota: Na Tabela acima podemos observar os resultados das contagens radioativas após intervalos de tempos variados e da realização de cromatografia em camada delgada das nanopartículas marcadas com Tecnécio 99m.

Fonte: A autora, 2023.

5.10. Biodistribuição in vivo

A administração de nanopartículas em animais saudáveis permite a avaliação da eficiência do direcionamento e a capacidade de ultrapassar os sistemas de defesa e excreção e se apresentar em maior quantidade no alvo desejado. Para isso, o experimento foi realizado em triplicata onde 3 animais saudáveis receberam as nanopartículas e foram posteriormente eutanasiados para análise individual dos órgãos. Os resultados estão expressos em porcentagem de dose por órgão levando em consideração a média dos resultados dos 3 animais.

Gráfico 5: Biodistribuição das Nanopartícula em animais saudáveis.



Nota: No gráfico acima observamos os resultados da média de biodistribuição das nanopartículas marcadas com Tecnécio 99m administradas em animais saudáveis.

Fonte: A autora, 2023.

Os resultados (Gráfico 5) demonstram a circulação sanguínea das nanopartículas marcadas, que podem ser observadas pela captação em pool sanguíneo e coração. Estas captações podem ser associadas a ligação de proteínas plasmáticas, particularmente albumina. Com tudo, mesmo com valores de captação inferiores as demais, estes resultados representam um dado importante pois representam a afinidade da estrutura das nanopartículas com as proteínas plasmáticas, dados esses que ainda pode ser confirmado quando observado os valores de captação esplênicas.

Quando se observa os valores de captação renal, é possível concluir que as nanopartículas são captadas pelos rins e há indicação de depuração e filtração renal, este fato comprova uma excreção ativa das nanopartículas pelas vias renais. O *clearance* sanguíneo, ou seja, a taxa pela qual a substância é removida do sangue através de processos fisiológicos tal qual a filtração renal e o metabolismo hepático, se faz necessário para que a radioatividade presente em órgãos que não sejam os órgãos de interesse, sejam minimizados. A ligação de um radiofármaco com o receptor deve ser rápida e apresentar uma lenta dissociação, pois dessa forma o acúmulo de radiação em tecidos saudáveis não é capaz de causar prejuízos. O indicativo de uma alta excreção renal proporciona o uso de nanopartículas em humanos pois representa diminutos aspectos

toxicológicos no que diz respeito a medicamentos com características e efeitos adversos importantes.

Ainda é possível observar uma captação pelos intestinos grosso e delgado que provavelmente se refere a mais um processo de excreção conhecido como enterro-hepático. Além disso, a presença de receptores *HER2* nos intestinos indica o reconhecimento do anticorpo monoclonal presente na nanopartícula administrada e por isso explica o acúmulo observado.

Quando se observa os resultados de captação pelo fígado, é possível identificar a afinidade que as nanopartículas apresentam por este órgão. A baixa captação hepática indica uma importante vantagem: a capacidade de burlar o sistema mononuclear fagocítico. Uma das maiores limitações do uso de clínico de nanopartículas é justamente a alta captação destas pelo sistema mononuclear fagocítico. Estima-se que 80% das nanopartículas sejam removidas da corrente sanguínea por esse sistema de excreção, além disso, devido à alta captação hepática, as imagens apresentam alta incidência de artefatos que prejudica um laudo preciso. A sensibilização do sistema mononuclear fagocítico gera respostas imunogênicas que proporcionam uma maior captação em administrações subsequentes que levam a necessidade de aumento de dose. No caso dos radiofármacos, o aumento de dose significa um aumento da radiação administrada nos pacientes que conseqüentemente leva a um aumento da exposição à radiação.

Não obstante, os resultados ainda trazem dois pontos que merecem atenção. Quando se observa a concentração em tecido cerebral, é possível constatar que de maneira geral a concentração é muita baixa, fato que corrobora com a literatura sobre os radiofármacos pois estes são desenvolvidos de modo que não ultrapassem a barreira hematoencefálica devido a sensibilidade do tecido cerebral à radiação. Além disso, é possível observar a captação pelos tecidos testiculares fato que comprova o direcionamento da nanopartícula devido as características dos fármacos presentes na sua composição.

6 DISCUSSÃO

O tamanho da nanopartícula, bem como o valor de PDI encontrado corrobora um comportamento monomodal. Winger et al considera uma dispersão média entre 0,19 e 0,3 em uma análise mais conservadora. Caso contrário, Moia et al e Danaei et al consideram um valor PDI superior a 0,1 mas inferior a 0,3 como monodispersivo. Assim, um valor PDI de 0,08 é inequivocamente monodispersivo (DANAEI et al., 2018; MOIA et al., 2020; WIGNER et al., 2021).

O índice de polidispersão de nanopartículas (PDI) é uma medida importante que reflete a uniformidade do tamanho das partículas em uma amostra. Os resultados indicam uma homogeneidade no tamanho das partículas para garantir a eficácia e a confiabilidade das aplicações. Uma distribuição mais harmônica das nanopartículas resulta em maior eficiência de entrega dos medicamentos, melhor desempenho em aplicações de imagem médica, maior estabilidade em formulações e menor probabilidade de efeitos adversos como mencionado por Hoseini et al (HOSEINI et al., 2023; NARVÁEZ-NARVÁEZ et al., 2023; RAMLI et al., 2021).

Resultados com um PDI baixos indicam que a amostra possui partículas de tamanhos muito semelhantes, o que é essencial para várias razões científicas e aplicacionais. Primeiramente, uma distribuição de tamanho mais uniforme das nanopartículas resulta em uma maior eficiência na entrega de medicamentos. Quando as nanopartículas têm tamanhos consistentes, elas podem penetrar de maneira mais uniforme nos tecidos-alvo, proporcionando uma liberação controlada e previsível do fármaco (LIEBEL et al., 2023; SHIRVANI et al., 2022; SULTANA et al., 2020; ZHANG et al., 2022b).

Além disso, a uniformidade no tamanho das nanopartículas melhora significativamente o desempenho em aplicações de imagem médica, como na tomografia por emissão de pósitrons (PET) ou na ressonância magnética (MRI). Nanopartículas de tamanho uniforme produzem sinais mais consistentes e previsíveis, resultando em imagens de maior resolução e contraste, o que é crucial para o diagnóstico preciso e monitoramento de doenças como demonstrado em Zhang et al (GANESAN et al., 2022; MA et al., 2023a; ZHANG et al., 2022a).

Outra vantagem importante da homogeneidade no tamanho das nanopartículas é a maior estabilidade em formulações. Nanopartículas de tamanhos uniformes tendem a formar dispersões mais estáveis, reduzindo a tendência à agregação. A agregação de

partículas pode levar à sedimentação e à perda de funcionalidade das nanopartículas, o que comprometeria a eficácia da formulação (ALI et al., 2023; FARAMARZI; ANZABI; JAFARIZADEH-MALMIRI, 2020; JAKUBEK et al., 2023; TURANLI; ACARTÜRK, 2022; WEI et al., 2021).

Por fim, uma distribuição de tamanho mais harmônica das nanopartículas diminui a probabilidade de efeitos adversos. Nanopartículas de tamanho heterogêneo podem ter diferentes perfis de biodistribuição e eliminação, levando a uma maior variabilidade na resposta biológica e aumentando o risco de toxicidade segundo demonstrado em Abriata et al. Partículas uniformes, por outro lado, têm um comportamento mais previsível no organismo, reduzindo a probabilidade de respostas imunológicas indesejadas ou outros efeitos adversos (ABRIATA et al., 2019; HANNON et al., 2023; KEIL; MERKEL, 2021).

Portanto, o controle do PDI é fundamental na produção de nanopartículas para aplicações biomédicas. Garantir uma baixa polidispersão não apenas otimiza a eficácia terapêutica e diagnóstica das nanopartículas, mas também melhora a segurança e estabilidade das formulações, contribuindo para o sucesso dos tratamentos e diagnósticos baseados em nanotecnologia (BUDEL et al., 2020; EL-SAFOURY et al., 2021; HADAVI; JAFARI; KATOUZIAN, 2020; HONG et al., 2021; LOVEGROVE et al., 2023).

Outro fator que merece atenção é observado nos resultados de AFM, neles é possível observar que os fármacos foram completamente encapsulados e as NP's apresentaram uma formação esférica que facilita sua difusão no organismo como mencionado por Zhang et al. Além disto, estes resultados também evidenciam a decoração da superfície da partícula evidenciados na conformação superficial das NP's antes e depois da decoração, onde a superfície das NP's mantiveram o formato esférico, mas adquiriram formas esférica ainda mais definida após o processo de decoração. Tal fato comprova que os processos envolvidos na produção das NP's, bem como suas conjugações foram suficientes para obtenção da nanopartícula desejada (DE BARROS et al., 2023; FERRADO et al., 2023; ZHANG; KHANAL; BANASZAK HOLL, 2023).

Nanopartículas com tamanhos entre 50 nm e 500 nm possuem características específicas que influenciam sua biodistribuição e eliminação pelo organismo. De acordo com Ural et al, essas nanopartículas passam pelo fígado, mas não são completamente eliminadas do corpo, sugerindo que elas podem se acumular em certos tecidos ou órgãos

(BŒUF-MURAILLE et al., 2019; MORADIKHAH et al., 2020; PACHIYAPPAN et al., 2019; URAL et al., 2022).

Essas nanopartículas são capazes de atravessar as paredes endoteliais, atingindo a circulação linfática e passando pela via transcelular, juntamente com quilomícrons, ou por meio de células M, conforme descrito por Yuan et al. Este mecanismo de transporte permite que as nanopartículas alcancem áreas do corpo que seriam inacessíveis por outros métodos de administração de fármacos (HUNG et al., 2021; VENKATESHAIAH et al., 2020; YUAN et al., 2019b).

Uma das características mais importantes das nanopartículas é sua capacidade de extravasamento passivo para o interstício de tumores sólidos. Este fenômeno é devido ao efeito de permeabilidade e retenção aumentada (EPR), que ocorre porque os vasos sanguíneos em torno dos tumores são mais permeáveis do que os vasos sanguíneos normais. Qi et al. explicam que este efeito permite que as nanopartículas carregadas com fármacos se acumulem preferencialmente no tecido tumoral (BIANCACCI et al., 2022; KAWISH et al., 2021; QI et al., 2008, 2016; SUBHAN et al., 2021).

Devido ao efeito EPR, as nanopartículas podem liberar os fármacos em locais específicos, reduzindo a exposição dos tecidos saudáveis aos efeitos tóxicos dos medicamentos. Este alvo seletivo é crucial para a eficácia do tratamento, pois maximiza a concentração do fármaco no tumor, aumentando a eficiência terapêutica e minimizando os efeitos colaterais adversos (IKEDA-IMAFUKU et al., 2022; SHI et al., 2020; SUN et al., 2022; WEISS et al., 2019).

Portanto, a utilização de nanopartículas no intervalo de tamanhos entre 50 nm e 500 nm apresenta uma estratégia promissora para a entrega direcionada de medicamentos em tratamentos de câncer. A capacidade dessas nanopartículas de transitar através de diferentes vias biológicas e se acumular em tumores sólidos devido ao efeito EPR é uma vantagem significativa, proporcionando uma liberação controlada e específica de fármacos, ao mesmo tempo em que minimiza a toxicidade sistêmica (DUAN et al., 2020; LAHOOTI et al., 2023; LEPORATTI, 2022; PARK et al., 2019; WU, 2021).

Siddiqi et al explicam que o efeito Burst é justificado uma vez que as nanopartículas carregadas com grandes quantidades de fármacos passam por uma interação junto ao polímero que provoca a liberação rápida dos fármacos encapsulados tal fato pode ser observado nos resultados de citotoxicidade (CARRETTE et al., 2022; COTOI et al., 2019; LARSSON et al., 2019). O mesmo pode acontecer com nanopartículas com menos concentrações de fármacos encapsulados, porém em menos

intensidades. Isso acontece devido a interações moleculares fracas (van der Waals e dipolo-dipolo) entre o fármaco e o polímero (DU et al., 2024; MOSCA et al., 2020; SIDDIQI et al., 2023).

Os resultados obtidos a partir das análises bioquímicas realizados demonstraram níveis basais de enzimas conhecidas pelo seu papel no metabolismo. Como demonstrado em Khalid et al a alanina transaminase (ALT), também conhecida como transaminase glutâmico-pirúvica (TGP), é uma enzima encontrada principalmente no fígado, músculo cardíaco e tecidos musculares esqueléticos que apresenta um importante desempenho no metabolismo dos aminoácidos. Neste mesmo sentido, a aspartato aminotransferase (AST), conhecida como transaminase glutâmico-oxalacética (TGO), é outra enzima hepática importante, envolvida no metabolismo dos aminoácidos (ABOUZEINAB et al., 2023; KHALID et al., 2020; SARNATSKAYA et al., 2020; SAWIE et al., 2023; YANG et al., 2022).

ALT e AST estão presente em níveis significativos no fígado são liberadas na corrente sanguínea nos casos em que há lesão hepática. Os valores basais de ALT em camundongos podem variar de 5 a 45 U/L, enquanto os valores de AST podem variar de 10 a 70 U/L. Observando os resultados obtidos desta análise, os valores dessas enzimas hepáticas e teciduais refletiriam níveis basais normais, indicando ausência de toxicidade induzida pelo fármaco (ABOUZEINAB et al., 2023; ALJUHR et al., 2021; CALUGARU et al., 2015; MA et al., 2023b).

A lactato desidrogenase (LDH) é uma enzima presente em várias células do corpo e desempenha um papel fundamental na conversão de lactato em piruvato e vice-versa. Essa conversão faz parte do metabolismo anaeróbico da glicose, que ocorre quando os níveis de oxigênio estão baixos, como por exemplo, durante exercícios intensos ou em tecidos com suprimento sanguíneo insuficiente (ALAM et al., 2023; ALMANAA et al., 2022; COLUCCIO et al., 2020). Quando essas células são danificadas ou sofrem lesões, a LDH é liberada na corrente sanguínea, levando a um aumento nos níveis séricos de LDH. Em estudos de modelo animal, os valores basais para camundongos podem variar de 50 a 200 U/L. Desta forma, a partir dos resultados, é possível identificar que os níveis de LDH encontrados permaneceram próximos aos níveis de referência indicando uma integridade celular adequada e ausência de dano tecidual significativo (DEME; TELEKES, 2017; DING; KARP; EMADI, 2017; JURISIC; RADENKOVIC; KONJEVIC, 2015; MAEDA et al., 2022; MAEKAWA, 2001).

A creatinina (CRE) é um metabólito produzido a partir da quebra da fosfocreatina nos músculos que posteriormente será filtrada pelos rins e excretada na urina, tornando-se um indicador importante da função renal. Os níveis de referência da creatinina em animais podem variar de acordo com seu tamanho e peso, em camundongos apresenta valores entre 0,4 a 1,2 mg/dL. Quando em níveis elevados, a creatinina no sangue pode indicar a diminuição na função renal e podem ser considerados como um sinal de insuficiência renal ou de dano nos rins (KREIDER; STOUT, 2021; ROSCHEL et al., 2021; SMITH-RYAN et al., 2021; ZHANG; BU, 2022).

Os níveis de amilase (AMS) no sangue indicam que a produção e a liberação de desta pelo pâncreas estão ocorrendo em níveis adequados para o manutenção do metabolismo. Os valores de referência para amilase em camundongos costumam ser inferiores a 100 U/L, sendo assim, as alterações nos níveis de amilase podem indicar condições como pancreatite, distúrbios gastrointestinais, lesões pancreáticas, entre outros. Os resultados ideais da presença de amilase indicam uma função pancreática normal e uma capacidade adequada de digestão de carboidratos (FUREY; BUXBAUM; CHAMBLISS, 2020; LIN et al., 2023; M, 2021; MOVAHEDPOUR et al., 2022; SASSO et al., 2022).

A glicose desempenha várias funções vitais no organismo, sendo uma das principais fontes de energia para as células, para isso, é necessário à sua conversão em ATP (trifosfato de adenosina). O ATP utilizado pelas células para realizar suas funções vitais, como contração muscular, transporte ativo, síntese de proteínas, entre outras atividades metabólicas (CACCIATORE et al., 2022; WILLART et al., 2022). Os níveis normais de glicose no sangue (glicemia) de camundongos costumam variar entre 70 e 150 mg/dL, a regulação da glicose no organismo é fundamental para manter a energia e a homeostase metabólica. Níveis normais de glicose indicam uma adequada captação de glicose pelas células, produção e liberação de insulina pelo pâncreas e a utilização apropriada de glicose pelos tecidos (CHAO et al., 2019; KUBIHAL et al., 2021; NAYAK et al., 2022).

Dessa forma, observando o resultado dos marcadores, se pode concluir que as nanopartículas não foram capazes de causar toxicidade aos órgãos tais como o fígado, os músculos, o coração e os rins. Além disso, é possível observar que não há anomalias na regulação da glicose, indicando saúde metabólica geral e função orgânica normal (MASUD et al., 2019; WANG et al., 2019).

Após os experimentos realizados foi possível concluir que o desenvolvimento das nanopartículas foi bem-sucedido. Fato corroborado pela sua caracterização e posterior avaliação de biodistribuição pós marcação com Tecnécio-99m como demonstrado em Helal-Neto et al. Os dados demonstraram um percentual de marcação de 99% e um perfil de estabilidade de marcação de vinte e quatro horas. Além disso, os dados da biodistribuição indicam que o *clearance* sanguíneo foi efetivo e a nanopartícula apresentou a capacidade de burlar o sistema mononuclear fagocítico evitando sua sensibilização e consequente evitando respostas imunogênicas em futuras administrações também demonstradas em Albernaz et al (ALBERNAZ et al., 2021; BOSCHI et al., 2017; HELAL-NETO et al., 2018b; MAHMUDUNNABI et al., 2020; MERKHER et al., 2023; ZHANG et al., 2021).

A biodistribuição das nanopartículas é influenciada por vários fatores, incluindo tamanho, forma, carga superficial e funcionalização das partículas. Nanopartículas no intervalo de tamanhos entre 50 nm e 500 nm tendem a mostrar uma distribuição específica, passando pelo fígado, mas sem serem completamente eliminadas do organismo. Este comportamento é devido ao reconhecimento e captura pelas células do sistema reticuloendotelial (SRE), presentes em órgãos como o fígado, baço e medula óssea (HOU et al., 2023; NOWAK-JARY; MACHNICKA, 2023; SKOTLAND et al., 2022).

As nanopartículas são projetadas para atravessar as paredes endoteliais e atingir a circulação linfática. Elas podem fazer isso utilizando diferentes mecanismos de transporte, como a via transcelular, onde são transportadas com quilomícrons, ou por meio de células M no intestino. Este transporte facilita a entrega das nanopartículas a diferentes tecidos, incluindo os tumores sólidos, onde podem se acumular devido ao efeito de permeabilidade e retenção aumentada (EPR)(ÅSLUND et al., 2022; COLBY et al., 2023; KIMIZ-GEBOLOGLU; ONCEL, 2022; KUMAR et al., 2023).

O fígado desempenha um papel central na captação e eliminação de nanopartículas devido à sua função de filtragem no corpo. As células de Kupffer, que são macrófagos residentes no fígado, são responsáveis pela captura e degradação de partículas estranhas, incluindo nanopartículas. Nanopartículas com tamanhos entre 50 nm e 500 nm são particularmente propensas a serem captadas pelas células de Kupffer devido ao seu tamanho e superfície (BOLANDPARVAZ et al., 2020; DARWISH; BAYOUMI; EBEID, 2022; KOLLEND et al., 2020; LAURENT et al., 2021; LI et al., 2019).

De modo geral, nanopartículas menores, tipicamente abaixo de 50 nm, podem ser rapidamente filtradas pelos rins e excretadas na urina. No entanto, nanopartículas entre 50 nm e 500 nm tendem a ser capturadas pelo fígado e outros órgãos do SRE devido ao seu tamanho adequado para reconhecimento e fagocitose (AWAAD; NAKAMURA, 2021; LI et al., 2019). A modificação da superfície das nanopartículas com polímeros como polietilenoglicol (PEG) pode reduzir a captação pelo fígado, prolongando a circulação no sangue e permitindo que atinjam alvos específicos, como tumores. A carga superficial das nanopartículas também afeta sua captação hepática. Partículas com cargas neutras ou levemente negativas são menos propensas a serem capturadas pelo fígado em comparação com partículas altamente positivas (LU; MCDONALD, 2020; MANNUCCI et al., 2020; PARTAIN et al., 2020).

A captação hepática pode ser vantajosa ou desvantajosa, dependendo da aplicação terapêutica. Para tratamentos que visam o fígado, como a entrega de fármacos para doenças hepáticas, a captação hepática é desejável. No entanto, para terapias que necessitam de entrega de fármacos a outros tecidos, a alta captação hepática pode ser um obstáculo, necessitando de estratégias para evitar a captura pelo fígado (CAI et al., 2023; COLINO; LANAO; GUTIERREZ-MILLAN, 2020; ENEA et al., 2021; POWELL et al., 2022).

A captação renal de nanopartículas é um aspecto crucial na biodistribuição e eliminação dessas partículas do organismo. Este processo pode influenciar a eficácia terapêutica, a segurança dos nanomedicamentos e os potenciais efeitos adversos. Vamos explorar como as nanopartículas são captadas pelos rins, os fatores que influenciam essa captação e os impactos associados (HUA et al., 2023; IVOŠEV et al., 2020; MONTI et al., 2015).

Os rins são órgãos essenciais na filtração do sangue e na excreção de substâncias tóxicas e resíduos metabólicos. Eles desempenham um papel importante na eliminação de nanopartículas do organismo. A captação renal de nanopartículas depende principalmente do tamanho, carga superficial e funcionalização das partículas. De modo geral, nanopartículas menores que 5nm, são filtradas rapidamente pelos glomérulos renais e excretadas na urina (DRISCOLL et al., 2021; FAHMY et al., 2020; YU et al., 2017; YU; ZHENG, 2015; ZOU et al., 2022). Já as nanopartículas entre 5-10nm podem ser eficientemente filtradas pelos rins, mas a taxa de filtração diminui à medida que o tamanho aumenta. Por fim, nanopartículas maiores que 10nm apresentam captação limitada, e elas tendem a acumular-se em outros órgãos, como o fígado e o baço (ALRIC

et al., 2013; DRISCOLL et al., 2021; HUA et al., 2023; MURACA et al., 2020; NAIR et al., 2015).

A excreção renal eficiente de nanopartículas pequenas pode reduzir a carga tóxica no organismo, minimizando os efeitos adversos sistêmicos. Isso é especialmente importante para nanopartículas carregadas com agentes tóxicos ou com potencial de acumulação em órgãos críticos. Embora a eliminação renal de nanopartículas possa ser vantajosa, há o risco de nefrotoxicidade, especialmente com nanopartículas que são grandes o suficiente para se acumular nos túbulos renais ou que apresentam propriedades citotóxicas intrínsecas como mencionado em Yang et al. A acumulação excessiva pode levar a danos nos túbulos renais, inflamação e comprometimento da função renal (JIANG et al., 2019; WYSS et al., 2020; YANG et al., 2023).

A captação renal de nanopartículas maiores que 500 nm é significativamente limitada devido às restrições físicas e fisiológicas dos glomérulos renais. Os glomérulos funcionam como filtros seletivos, permitindo a passagem de pequenas moléculas e partículas enquanto retêm as maiores. Devido ao seu tamanho, nanopartículas maiores que 500 nm são incapazes de atravessar a barreira de filtração glomerular. Assim, elas não entram no filtrado glomerular e, portanto, não são excretadas na urina de maneira convencional (ABDELLATIF, 2020; ALRIC et al., 2013; NAUMENKO et al., 2019; PENG et al., 2019).

A análise realizada em microscópio eletrônico mostrou uma distribuição estreita, indicando uma uniformidade significativa no tamanho das nanopartículas, corroborando os dados do AFM e do DLS. Sakai-Kato e Palacios-Alonso trazem em seus resultados a observação que a morfologia esférica, assim como a uniformidade de tamanho e na avaliação de distribuição das partículas são características desejáveis para entrega de fármacos. Essas características são fundamentais na garantia de uma eficácia consistente e previsível do produto final em suas aplicações específicas (DEVARAJ et al., 2021; PALACIOS-ALONSO et al., 2023; SAKAI-KATO et al., 2020; TIAN et al., 2022).

Ao examinar os espectros de infravermelho das nanopartículas, foi possível avaliar a composição química e as interações moleculares presentes na composição desta. Foram identificadas várias bandas de absorção associadas a diferentes grupos funcionais. A presença de picos característicos em regiões específicas do espectro, indicando a presença de ligações químicas e grupos funcionais importantes tais como ligações carbono-oxigênio comumente encontradas em grupos de carbonila de ésteres ou cetonas presentes nos fármacos utilizados como apresentado em Kaltenecker et al. Ainda foi

possível identificar a presença de grupos funcionais específicos associados aos materiais de revestimento ou estabilizantes utilizados durante a síntese das nanopartículas (EHRHORN et al., 2024; HUSEYNOV, 2023; KALTENECKER et al., 2021; OMEIS et al., 2021).

A marcação de nanopartículas com radioisótopos oferece uma estratégia para rastrear e monitorar o comportamento desses sistemas. A emissão de radiação pelos radioisótopos permite a detecção sensível das nanopartículas em tecidos profundos, possibilitando o mapeamento preciso de lesões ou alvos específicos, tal fato foi evidenciado em Pinto et al. A marcação com radioisótopos oferece a capacidade de direcionar seletivamente as nanopartículas para áreas específicas do corpo, maximizando sua eficácia terapêutica e minimizando os efeitos colaterais em tecidos saudáveis (GONZÁLEZ et al., 2020; PINTO et al., 2018; WU et al., 2020; YU et al., 2022a).

A estabilidade da marcação com radioisótopos em nanopartículas é um aspecto crítico que influencia diretamente sua eficácia e segurança em aplicações biomédicas como demonstrado em De Souza Albernaz et al e Pinto et al. Os resultados obtidos sobre a marcação com radioisótopos e as nanopartículas demonstraram estabilidade, além disso, foi possível observar retenção significativa da radioatividade na nanopartícula ao longo do tempo, fato corroborado pelos resultados obtidos após 24h de marcação, dessa forma indicando uma ligação robusta entre o radioisótopo e a matriz da nanopartícula (DE SOUZA ALBERNAZ et al., 2018b; MAITHANIA et al., 2020; PINTO et al., 2017; SARPARANTA et al., 2020).

Como descrito por Chen et al ao longo do processo de desenvolvimento e caracterização das nanopartículas, há necessidade do uso de materiais adequados, considerando propriedades como biocompatibilidade, estabilidade coloidal e capacidade de funcionalização. A caracterização detalhada das nanopartículas avaliou a morfologia, tamanho, estabilidade e capacidade de direcionamento para os tecidos-alvo (CHEN et al., 2021; KUMAR et al., 2021; SUÁIREZ-GARCÍA et al., 2021).

Os resultados demonstraram que as nanopartículas marcadas com radioisótopos apresentam uma excelente estabilidade, biodistribuição específica e eficácia terapêutica potencial. Além disso, as análises dos resultados forneceram uma base sólida para pesquisas futuras e aplicações clínicas, oferecendo novas oportunidades para diagnóstico precoce, tratamento direcionado e monitoramento da resposta terapêutica em pacientes (DENG et al., 2021b; FELIU; PARAK, 2024; LIU et al., 2020; MITCHELL et al., 2021b).

CONCLUSÃO

Diante dos resultados obtidos, podemos concluir que as Nanopartículas desenvolvidas apresentaram um tamanho desejado, pois sabe-se que partículas com 200 nm ou menos tendem a se acumular no tecido tumoral apresentando uma maior permeação devido ao efeito EPR. O efeito EPR (sigla em inglês que significa permeabilidade e retenção aumentados) ocorre devido ao processo de angiogênese do câncer, por este motivo, proporciona um direcionamento passivo de nanopartículas para o tecido tumoral.

Além disso, a área de superfície de contato das nanopartículas proporciona um aumento significativo das suas propriedades, resultando em aumento da força e da resistência química/térmica destes materiais. As partículas estão finamente dispersas e em baixas concentrações podendo circular pelas membranas sem ocasionar danos ao organismo devido ao seu perfil hidrodinâmico. O processo de decoração da superfície das NP's permite que a atividade desta seja modulável pela estrutura química associada favorecendo a ligação de diversas biomoléculas.

Ao longo deste estudo, foi investigado detalhadamente o processo de marcação de nanopartículas com radioisótopos e suas implicações para aplicações biomédicas. Os esforços se concentraram em compreender os aspectos fundamentais e aplicados dessa técnica, visando desenvolver sistemas eficazes e seguros para uso clínico. Os princípios fundamentais da marcação de nanopartículas com radioisótopos, incluindo a escolha adequada de radioisótopos, métodos de conjugação e otimização das condições de marcação foram explorados.

Foi desenvolvido um protocolo robusto e reprodutível que permitiram a marcação eficiente das nanopartículas sem comprometer sua estabilidade ou biocompatibilidade. As nanopartículas foram caracterizadas avaliando sua morfologia, tamanho, carga radioativa, estabilidade em diferentes condições e comportamento in vivo. Diversas técnicas analíticas, incluindo microscopia eletrônica e análise de biodistribuição em modelos animais, foram aplicadas para obtenção abrangente das propriedades das nanopartículas marcadas.

Os resultados demonstraram que as nanopartículas marcadas com radioisótopos apresentam uma série de vantagens, dentre elas foi possível observar uma boa estabilidade, uma biodistribuição direcionada e uma eliminação adequada do organismo.

Isso sugere que esses sistemas têm o potencial de oferecer terapias mais eficazes e seguras para uma variedade de condições médicas, incluindo câncer, doenças cardiovasculares e neurodegenerativas.

É possível concluir que os resultados forneceram uma base sólida para pesquisas futuras e desenvolvimento de novas terapias personalizadas, visando melhorar a saúde e o bem-estar dos pacientes. Desta maneira, podemos afirmar que as nanopartículas são sistemas altamente estruturados e neste caso, estão aptas para darem continuidade ao desenvolvimento de um novo nanoteranóstico.

REFERÊNCIAS

- ABDELLATIF, A. A. H. A plausible way for excretion of metal nanoparticles via active targeting. **Drug development and industrial pharmacy**, v. 46, n. 5, p. 744–750, 3 maio 2020.
- ABOUZEINAB, N. S. et al. Intraperitoneal hepato-renal toxicity of zinc oxide and nickel oxide nanoparticles in male rats: biochemical, hematological and histopathological studies. **EXCLI journal**, v. 22, p. 619–644, 2 jan. 2023.
- ABRIATA, J. P. et al. Development, characterization and biological in vitro assays of paclitaxel-loaded PCL polymeric nanoparticles. **Materials science & engineering. C, Materials for biological applications**, v. 96, p. 347–355, 1 mar. 2019.
- ABU SAMAAN, T. M. et al. Paclitaxel's Mechanistic and Clinical Effects on Breast Cancer. **Biomolecules**, v. 9, n. 12, 27 nov. 2019.
- ADAMS, J. D. et al. Taxol: a history of pharmaceutical development and current pharmaceutical concerns. **Journal of the National Cancer Institute. Monographs**, n. 15, p. 141–147, 1993.
- AFSHARZADEH, M. et al. Recent advances in co-delivery systems based on polymeric nanoparticle for cancer treatment. **Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology**, v. 46, n. 6, p. 1095–1110, 18 ago. 2018.
- AHLAWAT, J.; HENRIQUEZ, G.; NARAYAN, M. Enhancing the Delivery of Chemotherapeutics: Role of Biodegradable Polymeric Nanoparticles. **Molecules (Basel, Switzerland)**, v. 23, n. 9, 27 ago. 2018.
- AHN, S. G. et al. Low PR in ER(+)/HER2(–) breast cancer: High rates of TP53 mutation and high SUV. **Endocrine-Related Cancer**, v. 26, n. 2, p. 177–185, 1 fev. 2019.
- AL-HADDAD, R.; ISMAILANI, U. S.; ROTSTEIN, B. H. Current and Future Cardiovascular PET Radiopharmaceuticals. **PET Clinics**, v. 14, n. 2, p. 293–305, abr. 2019.
- ALAM, M. et al. Biochemical features and therapeutic potential of α -Mangostin: Mechanism of action, medicinal values, and health benefits. **Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie**, v. 163, 1 jul. 2023.
- ALBERNAZ, E. S. S. et al. The prostate of the bat *Artibeus lituratus*: Seasonal variations, abiotic regulation, and hormonal control. **Journal of morphology**, v. 282, n. 8, p. 1188–1207, 1 ago. 2021.
- ALI HASSAN, A.; IBRAHIM, N. Y.; JASSEN, M. A. R. Concurrent Paclitaxel and Radiotherapy for Node Positive Breast Cancer. **The Gulf journal of oncology**, v. 1, n. 29, p. 14–21, 1 jan. 2019a.
- ALI HASSAN, A.; IBRAHIM, N. Y.; JASSEN, M. A. R. Concurrent Paclitaxel and Radiotherapy for Node Positive Breast Cancer. **The Gulf journal of oncology**, v. 1, n. 29, p. 14–21, 1 jan. 2019b.
- ALI, M. et al. Physical and Functional Characterization of PLGA Nanoparticles Containing the Antimicrobial Peptide SAAP-148. **International journal of molecular sciences**, v. 24, n. 3, 1 fev. 2023.

- ALI, M. What function of nanoparticles is the primary factor for their hyper-toxicity? **Advances in colloid and interface science**, v. 314, 1 abr. 2023.
- ALIMIRZAIE, S.; BAGHERZADEH, M.; AKBARI, M. R. Liquid biopsy in breast cancer: A comprehensive review. **Clinical Genetics**, v. 95, n. 6, p. 643–660, 1 jun. 2019.
- ALJUHR, S. A. et al. Hepatoprotective, antioxidant and anti-inflammatory potentials of Vit-E/C@SeNPs in rats: Synthesis, characterization, biochemical, radio-biodistribution, molecular and histopathological studies. **Bioorganic chemistry**, v. 117, 1 dez. 2021.
- ALMANAA, T. N. et al. Silica Nanoparticle Acute Toxicity on Male Rattus norvegicus Domestica: Ethological Behavior, Hematological Disorders, Biochemical Analyses, Hepato-Renal Function, and Antioxidant-Immune Response. **Frontiers in bioengineering and biotechnology**, v. 10, 7 abr. 2022.
- ALMASI, A. et al. Radiolabeling of Preformed Niosomes with [99mTc]: In Vitro Stability, Biodistribution, and In Vivo Performance. **AAPS PharmSciTech**, v. 19, n. 8, p. 3859–3870, 1 nov. 2018.
- ALRIC, C. et al. The biodistribution of gold nanoparticles designed for renal clearance. **Nanoscale**, v. 5, n. 13, p. 5930–5939, 5 jul. 2013.
- ALSHANQITI, F. M. et al. Development of nanoparticle adjuvants to potentiate the immune response against diphtheria toxoid. **Human antibodies**, v. 26, n. 2, p. 75–85, 2018.
- AMREDDY, N. et al. Recent Advances in Nanoparticle-Based Cancer Drug and Gene Delivery. **Advances in cancer research**, v. 137, p. 115–170, 1 jan. 2018.
- AN, Q. et al. Development and characterization of octreotide-modified curcumin plus docetaxel micelles for potential treatment of non-small-cell lung cancer. **Pharmaceutical Development and Technology**, v. 24, n. 9, p. 1164–1174, 21 out. 2019.
- AN, X.; ZHA, D. Development of nanoparticle drug-delivery systems for the inner ear. **Nanomedicine (London, England)**, v. 15, n. 20, p. 1981–1993, 1 ago. 2020.
- ANDERSON, B. O. et al. The Global Breast Cancer Initiative: a strategic collaboration to strengthen health care for non-communicable diseases. **The Lancet Oncology**, v. 22, n. 5, p. 578–581, 1 maio 2021.
- ANDREOU, C. et al. Molecular Imaging in Nanotechnology and Theranostics. **Molecular Imaging and Biology**, v. 19, n. 3, p. 363–372, 27 jun. 2017.
- ANDRIGUETTI, N. B. et al. Pharmacogenetic and Pharmacokinetic Dose Individualization of the Taxane Chemotherapeutic Drugs Paclitaxel and Docetaxel. **Current Medicinal Chemistry**, v. 24, n. 33, 19 jul. 2017.
- ANSARI, S. A. et al. Role of Nanodiamonds in Drug Delivery and Stem Cell Therapy. **Iranian Journal of Biotechnology**, v. 14, n. 3, p. 130–141, 30 set. 2016.
- ANTUGANOV, D. et al. Use of capillary electrophoresis for the determination of impurities in preparations of fluorine-18 labelled PET radiopharmaceuticals. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 173, p. 68–74, 5 set. 2019.
- ARAMI, H. et al. Nanomedicine for Spontaneous Brain Tumors: A Companion Clinical Trial. **ACS Nano**, p. acsnano.8b04406, 4 fev. 2019.

ARBUCK, S. G. et al. Clinical development of Taxol. **Journal of the National Cancer Institute. Monographs**, n. 15, p. 11–24, 1993.

ARIAN, A. et al. Does MRI have added value in ultrasound-detected BIRADS-3 breast masses in candidates for assisted reproductive therapy? **European journal of radiology open**, v. 10, 1 jan. 2022.

ASHRAFIZADEH, M. et al. Chitosan-based advanced materials for docetaxel and paclitaxel delivery: Recent advances and future directions in cancer theranostics. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 145, p. 282–300, 15 fev. 2020.

ÅSLUND, A. K. O. et al. A comparative biodistribution study of polymeric and lipid-based nanoparticles. **Drug delivery and translational research**, v. 12, n. 9, p. 2114–2131, 1 set. 2022.

ATTALLAH, O. A. et al. Assessment of pectin-coated magnetite nanoparticles in low-energy water desalination applications. **Environmental science and pollution research international**, v. 25, n. 19, p. 18476–18483, 1 jul. 2018.

AWAAD, A.; NAKAMURA, M. Size-dependent biodistribution of thiol-organosilica nanoparticles and F4/80 protein expression in the genital tract of female mice after intravaginal administration. **Histochemistry and cell biology**, v. 155, n. 6, p. 683–698, 1 jun. 2021.

BAG, N. et al. Nanoparticle-mediated stimulus-responsive antibacterial therapy. **Biomaterials science**, v. 11, n. 6, p. 1994–2019, 25 jan. 2023.

BAIRD, R. D.; CALDAS, C. Genetic heterogeneity in breast cancer: The road to personalized medicine? **BMC Medicine**, v. 11, n. 1, 18 jun. 2013.

BALA, V. M. et al. Nanoparticle-Mediated Hyperthermia and Cytotoxicity Mechanisms in Cancer. **International journal of molecular sciences**, v. 25, n. 1, 1 jan. 2023.

BALCER-KUBICZEK, E. K. The role of the apoptotic machinery in ionizing radiation-induced carcinogenesis. **Critical Reviews in Oncogenesis**, v. 21, n. 3–4, p. 169–184, 2016.

BARCHIESI, G. et al. Neoadjuvant endocrine therapy in breast cancer: Current knowledge and future perspectives. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 10, 2 maio 2020.

BARRETT, E. S. et al. Predictors of Steroid Hormone Concentrations in Early Pregnancy: Results from a Multi-Center Cohort. **Maternal and Child Health Journal**, 18 jan. 2019.

BARZAMAN, K. et al. Breast cancer: Biology, biomarkers, and treatments. **International immunopharmacology**, v. 84, 1 jul. 2020a.

BARZAMAN, K. et al. Breast cancer: Biology, biomarkers, and treatments. **International Immunopharmacology**, v. 84, 1 jul. 2020b.

BASU, A. et al. Immunotherapy in breast cancer: Current status and future directions. **Advances in Cancer Research**, v. 143, p. 295–349, 1 jan. 2019.

BATTELLI, M. G. et al. Metabolic syndrome and cancer risk: The role of xanthine oxidoreductase. **Redox Biology**, v. 21, p. 101070, fev. 2019.

BAYOUMI, N. A.; EMAM, A. N. 99mTc radiolabeling of polyethylenimine capped carbon dots for tumor targeting: synthesis, characterization and biodistribution. **International journal of radiation biology**, v. 97, n. 7, p. 977–985, 2021.

BERG, W. A. et al. Cancer yield and patterns of follow-up for BI-RADS category 3 after screening mammography recall in the national mammography database. **Radiology**, v. 296, n. 1, p. 32–41, 1 jul. 2020.

BERG, W. A. BI-RADS 3 on Screening Breast Ultrasound: What Is It and What Is the Appropriate Management? **Journal of breast imaging**, v. 3, n. 5, p. 527–538, 1 set. 2021.

BERGHAMMER, P. et al. Docetaxel extravasation. **Supportive Care in Cancer**, v. 9, n. 2, p. 131–134, 2001.

BERGIN, A. R. T.; LOI, S. Triple-negative breast cancer: Recent treatment advances [version 1; peer review: 2 approved]. **F1000Research**, v. 8, 2019.

BERNARDES, E. S. et al. Microradiopharmaceutical for Metastatic Melanoma. **Pharmaceutical Research**, v. 34, n. 12, p. 2922–2930, 2017.

BHATIA, N. et al. Efficacy of dual use of Tc-99m-pertechnetate and Tc-99m-tetrofosmin scintigraphy for the assessment of thyroid nodules. **Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology**, v. 64, n. 2, p. 189–196, 1 abr. 2020.

BI, Z. et al. Efficacy and safety analysis of paclitaxel, docetaxel and liposomal paclitaxel after neoadjuvant therapy in breast cancer. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 184, n. 2, p. 397–405, 1 nov. 2020.

BIANCACCI, I. et al. Monitoring EPR Effect Dynamics during Nanotaxane Treatment with Theranostic Polymeric Micelles. **Advanced science (Weinheim, Baden-Wurttemberg, Germany)**, v. 9, n. 10, 1 abr. 2022.

BOATENG, F.; NGWA, W. Delivery of Nanoparticle-Based Radiosensitizers for Radiotherapy Applications. **International journal of molecular sciences**, v. 21, n. 1, 1 jan. 2019.

BODEWES, F. T. H. et al. Mammographic breast density and the risk of breast cancer: A systematic review and meta-analysis. **Breast (Edinburgh, Scotland)**, v. 66, p. 62–68, 1 dez. 2022.

BŒUF-MURAILLE, G. et al. Evaluation of mTHPC-loaded PLGA nanoparticles for in vitro photodynamic therapy on C6 glioma cell line. **Photodiagnosis and photodynamic therapy**, v. 25, p. 448–455, 1 mar. 2019.

BOLANDPARVAZ, A. et al. Biodistribution and toxicity of epitope-functionalized dextran iron oxide nanoparticles in a pregnant murine model. **Journal of biomedical materials research. Part A**, v. 108, n. 5, p. 1186–1202, 1 maio 2020.

BONKHOFF, H. Estrogen receptor signaling in prostate cancer: Implications for carcinogenesis and tumor progression. **Prostate**, v. 78, n. 1, p. 2–10, 1 jan. 2018.

BOSCHI, A. et al. Recent achievements in Tc-99m radiopharmaceutical direct production by medical cyclotrons. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 43, n. 9, p. 1402–1412, 2 set. 2017.

BOSZKIEWICZ, K.; SAWICKA, E.; PIWOWAR, A. The impact of xenoestrogens on effectiveness of treatment for hormone-dependent breast cancer– current state of

knowledge and perspectives for research. **Annals of Agricultural and Environmental Medicine**, v. 27, n. 4, p. 526–534, 2020.

BOYD, B. J. et al. Successful oral delivery of poorly water-soluble drugs both depends on the intraluminal behavior of drugs and of appropriate advanced drug delivery systems. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, p. 104967, 25 jun. 2019.

BOZORGCHAMI, N. et al. Preparation, Characterization, and Radiolabeling of Anti-HER2 scFv With Technetium Tricarbonyl and Stability Studies. **Journal of labelled compounds & radiopharmaceuticals**, 2024.

BRADLEY, J. A.; MENDENHALL, N. P. Novel Radiotherapy Techniques for Breast Cancer. **Annual Review of Medicine**, v. 69, p. 277–288, 29 jan. 2018.

BRASSE, D.; NONAT, A. Radiometals: towards a new success story in nuclear imaging? **Dalton transactions (Cambridge, England : 2003)**, v. 44, n. 11, p. 4845–58, 21 mar. 2015.

BROOK, N. et al. Breast cancer bone metastases: pathogenesis and therapeutic targets. **International Journal of Biochemistry and Cell Biology**, v. 96, p. 63–78, 1 mar. 2018.

BRUSSELAERS, N. et al. Different menopausal hormone regimens and risk of Breast cancer. **Annals of Oncology**, v. 29, n. 8, p. 1771–1776, 1 ago. 2018.

BUDEL, R. G. et al. Toxicological evaluation of naringin-loaded nanocapsules in vitro and in vivo. **Colloids and surfaces. B, Biointerfaces**, v. 188, 1 abr. 2020.

BUDNY, A. et al. Epidemiologia oraz diagnostyka raka piersi. **Polski merkuriusz lekarski : organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego**, v. 46, n. 275, p. 195–204, 27 maio 2019a.

BUDNY, A. et al. Epidemiologia oraz diagnostyka raka piersi. **Polski merkuriusz lekarski : organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego**, v. 46, n. 275, p. 195–204, 27 maio 2019b.

BUI, K. T. et al. Ovarian suppression for adjuvant treatment of hormone receptor-positive early breast cancer. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2020, n. 3, 6 mar. 2020.

BURRIS, H. A. Docetaxel (Taxotere) plus trastuzumab (Herceptin) in breast cancer. **Seminars in oncology**, v. 28, n. 1 Suppl 3, p. 38–44, 2001.

BURSTEIN, H. J. et al. Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: ASCO clinical practice guideline focused update. **Journal of Clinical Oncology**, v. 37, n. 5, p. 423–438, 10 fev. 2019.

BUTTI, R. et al. Breast cancer stem cells: Biology and therapeutic implications. **International Journal of Biochemistry and Cell Biology**, v. 107, p. 38–52, 1 fev. 2019.

CACCIATORE, M. et al. Impact of glucose metabolism on the developing brain. **Frontiers in endocrinology**, v. 13, 23 dez. 2022.

CAI, J. et al. Antioxidant hepatic lipid metabolism can be promoted by orally administered inorganic nanoparticles. **Nature communications**, v. 14, n. 1, 1 dez. 2023.

CAIN, H. et al. Neoadjuvant Therapy in Early Breast Cancer: Treatment Considerations and Common Debates in Practice. **Clinical Oncology**, v. 29, n. 10, p. 642–652, 1 out.

2017.

CAIRNS, A. et al. Are Breast Cancer Patients Presenting With Higher Stage Since the COVID-19 Pandemic? **The American surgeon**, v. 89, n. 9, p. 3784–3787, 1 set. 2023.

CALADO, T. et al. Surgical Treatment for Elderly Patients with Lung Cancer. **Revista portuguesa de cirurgia cardio-toracica e vascular : orgao oficial da Sociedade Portuguesa de Cirurgia Cardio-Toracica e Vascular**, v. 24, n. 3–4, p. 144, [s.d.].

CALUGARU, V. et al. [Nanoparticles and radiation therapy]. **Bulletin du cancer**, v. 102, n. 1, p. 105–112, 1 jan. 2015.

CANCER RESEARCH UK. **TNM staging for stomach cancer | Cancer Research UK**. Disponível em: <<http://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/breast-cancer/stages-types-grades/tnm-staging%0Ahttp://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/stomach-cancer/stages/tnm-staging>>. Acesso em: 12 set. 2021.

CAO, W. et al. Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: a secondary analysis of the global cancer statistics 2020. **Chinese medical journal**, v. 134, n. 7, p. 783–791, 5 abr. 2021.

CARBONE, C. et al. Dual-drugs delivery in solid lipid nanoparticles for the treatment of Candida albicans mycosis. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 186, 1 fev. 2020.

CARDONA, B.; RUDEL, R. A. Application of an in vitro assay to identify chemicals that increase Estradiol and progesterone synthesis and are potential breast cancer risk factors. **Environmental Health Perspectives**, v. 129, n. 7, 1 jul. 2021.

CARDOSO, F. et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. **Annals of Oncology**, v. 30, n. 8, p. 1194–1220, 1 ago. 2019.

CAROLLO, A. et al. State of the art and recent developments of radiopharmaceuticals for pancreatic neuroendocrine tumors imaging. **Current Radiopharmaceuticals**, v. 12, 6 mar. 2019.

CARRETTE, S. et al. Continuous theta burst stimulation for drug-resistant epilepsy. **Frontiers in neuroscience**, v. 16, 17 ago. 2022.

CASTANEDA, S. A.; STRASSER, J. Updates in the Treatment of Breast Cancer with Radiotherapy. **Surgical Oncology Clinics of North America**, v. 26, n. 3, p. 371–382, 1 jul. 2017.

CAVALCANTE, F. P. et al. Breast cancer and COVID-19 pandemic in Brazil. **Journal of surgical oncology**, v. 122, n. 6, p. 1260–1261, 1 nov. 2020.

CHAO, H. W. et al. Homeostasis of Glucose and Lipid in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. **International journal of molecular sciences**, v. 20, n. 2, 2 jan. 2019.

CHAUDHARY, J. et al. Synthesis and biological function of Nickel and Copper nanoparticles. **Heliyon**, v. 5, n. 6, p. e01878, jun. 2019.

CHAUDHARY, L. N.; WILKINSON, K. H.; KONG, A. Triple-Negative Breast Cancer: Who Should Receive Neoadjuvant Chemotherapy? **Surgical Oncology Clinics of North America**, v. 27, n. 1, p. 141–153, 1 jan. 2018.

- CHEN, L. et al. Anchoring Group Mediated Radiolabeling for Achieving Robust Nanoimaging Probes. **Small (Weinheim an der Bergstrasse, Germany)**, v. 17, n. 51, 1 dez. 2021.
- CHEN, Q. et al. Nanoparticle-Enhanced Radiotherapy to Trigger Robust Cancer Immunotherapy. **Advanced materials (Deerfield Beach, Fla.)**, v. 31, n. 10, 8 mar. 2019.
- CHEN, Q. Y.; DESMARAIS, T.; COSTA, M. Metals and mechanisms of carcinogenesis. **Annual Review of Pharmacology and Toxicology**, v. 59, p. 537–554, 6 jan. 2019.
- CHENG, T. M. et al. Toxicologic Concerns with Current Medical Nanoparticles. **International journal of molecular sciences**, v. 23, n. 14, 1 jul. 2022.
- CHLEBOWSKI, R. T.; ARAGAKI, A. K.; PAN, K. Breast Cancer Prevention: Time for Change. **JCO oncology practice**, v. 17, n. 12, p. 709–716, dez. 2021.
- CHUNG, S.; LEE, C. M.; ZHANG, M. Advances in nanoparticle-based mRNA delivery for liver cancer and liver-associated infectious diseases. **Nanoscale horizons**, v. 8, n. 1, p. 10–28, 12 out. 2022.
- CILOTTI, A. et al. RM mammaria dinamica nello studio di pazienti con microcalcificazioni BIRADS 3-5. **Radiologia Medica**, v. 112, n. 2, p. 272–286, mar. 2007.
- COELHO, B. F. et al. Nanoradiopharmaceuticals for Bone Cancer Metastasis Imaging. **Current cancer drug targets**, v. 15, n. 5, p. 445–9, 2015.
- COLBY, A. H. et al. Radiolabeled Biodistribution of Expansile Nanoparticles: Intraperitoneal Administration Results in Tumor Specific Accumulation. **ACS Nano**, v. 17, n. 3, p. 2212–2221, 14 fev. 2023.
- COLINO, C. I.; LANAIO, J. M.; GUTIERREZ-MILLAN, C. Targeting of Hepatic Macrophages by Therapeutic Nanoparticles. **Frontiers in immunology**, v. 11, 4 mar. 2020.
- COLUCCIO, M. L. et al. Cell Theranostics on Mesoporous Silicon Substrates. **Pharmaceutics**, v. 12, n. 5, 1 maio 2020.
- COOPER, D. L.; CONDER, C. M.; HARIRFOROOSH, S. Nanoparticles in drug delivery: mechanism of action, formulation and clinical application towards reduction in drug-associated nephrotoxicity. **Expert Opinion on Drug Delivery**, v. 11, n. 10, p. 1661–1680, 23 out. 2014.
- COTOI, A. et al. The effect of theta-burst stimulation on unilateral spatial neglect following stroke: a systematic review. **Clinical rehabilitation**, v. 33, n. 2, p. 183–194, 1 fev. 2019.
- COUGHLIN, S. S. Epidemiology of Breast Cancer in Women. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, v. 1152, p. 9–29, 2019.
- CRIŞAN, G. et al. Radiopharmaceuticals for PET and SPECT Imaging: A Literature Review over the Last Decade. **International journal of molecular sciences**, v. 23, n. 9, 1 maio 2022.
- CRONIN, K. A. et al. Annual report to the nation on the status of cancer, part 1: National cancer statistics. **Cancer**, v. 128, n. 24, p. 4251–4284, 15 dez. 2022.

CSERNI, G. et al. The new TNM-based staging of breast cancer. **Virchows Archiv**, v. 472, n. 5, p. 697–703, 1 maio 2018.

DA COSTA VIEIRA, R. A. et al. Breast cancer screening in developing countries. **Clinics**, v. 72, n. 4, p. 244–253, 1 abr. 2017.

DALGLEISH, A. G.; STERN, P. L. The failure of radical treatments to cure cancer: can less deliver more? **Therapeutic Advances in Vaccines and Immunotherapy**, v. 6, n. 5–6, p. 69–76, 20 out. 2018.

DANAEI, M. et al. Impact of Particle Size and Polydispersity Index on the Clinical Applications of Lipidic Nanocarrier Systems. **Pharmaceutics** 2018, Vol. 10, Page 57, v. 10, n. 2, p. 57, 18 maio 2018.

DARAEI, H. et al. Application of gold nanoparticles in biomedical and drug delivery. **Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology**, v. 44, n. 1, p. 410–422, 2 jan. 2016.

DARWISH, W. M.; BAYOUMI, N. A.; EBEID, N. H. Biocompatible mucoadhesive nanoparticles for brain targeting of ropinirole hydrochloride: Formulations, radiolabeling and biodistribution. **Biopolymers**, v. 113, n. 6, 1 jun. 2022.

DASHTI, N. H.; SAINSBURY, F. Virus-Derived Nanoparticles. **Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)**, v. 2073, p. 149–162, 2020.

DE ARCOCHA-TORRES, M. et al. Preparation, radiolabeling with ^{99m}Tc and ⁶⁷Ga and biodistribution studies of albumin nanoparticles covered with polymers. **Revista espanola de medicina nuclear e imagen molecular**, v. 39, n. 4, p. 225–232, 1 jul. 2020.

DE BARROS, A. O. DA S. et al. Polymeric nanoparticles and nanomicelles of hydroxychloroquine co-loaded with azithromycin potentiate anti-SARS-CoV-2 effect. **Journal of nanostructure in chemistry**, v. 13, n. 2, p. 263–281, 1 abr. 2023.

DE JESUS FELISMINO, C. et al. Effect of obesity on biodistribution of nanoparticles. **Journal of Controlled Release**, v. 281, p. 11–18, jul. 2018.

DE MARTEL, C. et al. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. **The Lancet Global Health**, v. 8, n. 2, p. e180–e190, 1 fev. 2020.

DE MELO GAGLIATO, D. et al. Immunotherapy in Breast Cancer: Current Practice and Clinical Challenges. **BioDrugs**, v. 34, n. 5, p. 611–623, 1 out. 2020.

DE OLIVEIRA, T. M. G. Are we ready to stratify BI-RADS 4 MRI lesions? **Radiologia brasileira**, v. 56, n. 6, p. V–VI, 2023.

DE SOUZA ALBERNAZ, M. et al. New chalcone compound as a promising antileishmanial drug for an old neglected disease: Biological evaluation using radiolabelled biodistribution. **Journal of Global Antimicrobial Resistance**, v. 13, p. 139–142, 2018a.

DE SOUZA ALBERNAZ, M. et al. Decorated Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles with Monoclonal Antibody and Diethylene-Triamine-Pentaacetic Acid Labeled with Technetium-99m and Gallium-68 for Breast Cancer Imaging. **Pharmaceutical Research**, v. 35, n. 1, p. 1–9, 1 jan. 2018b.

- DELI, T.; OROSZ, M.; JAKAB, A. Hormone Replacement Therapy in Cancer Survivors – Review of the Literature. **Pathology and Oncology Research**, v. 26, n. 1, p. 63–78, 1 jan. 2020.
- DEME, D.; TELEKES, A. [Prognostic importance of lactate dehydrogenase (LDH) in oncology]. **Orvosi hetilap**, v. 158, n. 50, p. 1977–1988, 1 dez. 2017.
- DENG, X. et al. Brachytherapy in the treatment of breast cancer. **International Journal of Clinical Oncology**, v. 22, n. 4, p. 641–650, 1 ago. 2017.
- DENG, Y. et al. Development of nanoparticle-based orodispersible palatable pediatric formulations. **International journal of pharmaceutics**, v. 596, 1 mar. 2021a.
- DENG, Y. et al. Development of nanoparticle-based orodispersible palatable pediatric formulations. **International journal of pharmaceutics**, v. 596, 1 mar. 2021b.
- DESAI, N. Challenges in development of nanoparticle-based therapeutics. **The AAPS journal**, v. 14, n. 2, p. 282–295, jun. 2012.
- DESALEGN, B. et al. Green synthesis of zero valent iron nanoparticle using mango peel extract and surface characterization using XPS and GC-MS. **Heliyon**, v. 5, n. 5, p. e01750, maio 2019.
- DESANTIS, C. E. et al. Cancer statistics for African Americans, 2016: Progress and opportunities in reducing racial disparities. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 66, n. 4, p. 290–308, jul. 2016.
- DEVARAJ, V. et al. Engineering Efficient Self-Assembled Plasmonic Nanostructures by Configuring Metallic Nanoparticle's Morphology. **International journal of molecular sciences**, v. 22, n. 19, 1 out. 2021.
- DIAH, L.; KARTAMIHARDJA, A. S. The role of Technetium-99m-Ethambutol scintigraphy in the management of spinal tuberculosis. **World journal of nuclear medicine**, v. 18, n. 1, p. 13, 2019.
- DIBABA, D. T. et al. Metabolic syndrome and risk of breast cancer mortality by menopause, obesity, and subtype. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 174, n. 1, p. 209–218, 28 fev. 2019.
- DIN, F. UD et al. Irinotecan-loaded double-reversible thermogel with improved antitumor efficacy without initial burst effect and toxicity for intramuscular administration. **Acta Biomaterialia**, v. 54, p. 239–248, 1 maio 2017.
- DING, J.; KARP, J. E.; EMADI, A. Elevated lactate dehydrogenase (LDH) can be a marker of immune suppression in cancer: Interplay between hematologic and solid neoplastic clones and their microenvironments. **Cancer biomarkers: section A of Disease markers**, v. 19, n. 4, p. 353–363, 2017.
- DING, L. et al. Nanotoxicity: the toxicity research progress of metal and metal-containing nanoparticles. **Mini reviews in medicinal chemistry**, v. 15, n. 7, p. 529–42, 2015.
- DRĂGĂNESCU, M.; CARMOCAN, C. Hormone therapy in breast cancer. **Chirurgia (Romania)**, v. 112, n. 4, p. 413–417, 1 jul. 2017.
- DREIFUSS, T. et al. Uptake mechanism of metabolic-targeted gold nanoparticles. **Nanomedicine**, v. 13, n. 13, p. 1535–1549, jul. 2018.

DRISCOLL, J. et al. Biological Nanotherapeutics for Liver Disease. **Hepatology (Baltimore, Md.)**, v. 74, n. 5, p. 2863–2875, 1 nov. 2021.

DRISTANT, U. et al. An Overview of Polymeric Nanoparticles-Based Drug Delivery System in Cancer Treatment. **Technology in cancer research & treatment**, v. 22, 1 jan. 2023.

DRUDE, N.; TIENKEN, L.; MOTTAGHY, F. M. Theranostic and nanotheranostic probes in nuclear medicine. **Methods**, v. 130, p. 14–22, 1 nov. 2017.

DU, M. et al. Direct observation of a condensate effect on super-enhancer controlled gene bursting. **Cell**, v. 187, n. 2, p. 331–344.e17, 18 jan. 2024.

DUAN, L. et al. Micro/nano-bubble-assisted ultrasound to enhance the EPR effect and potential theranostic applications. **Theranostics**, v. 10, n. 2, p. 462–483, 2020.

DUAN, X.; CHAN, C.; LIN, W. Nanoparticle-Mediated Immunogenic Cell Death Enables and Potentiates Cancer Immunotherapy. **Angewandte Chemie (International ed. in English)**, v. 58, n. 3, p. 670–680, 14 jan. 2019.

DUMITRU, D. et al. Axillary surgery in breast cancer: The beginning of the end. **Minerva Chirurgica**, v. 73, n. 3, p. 314–321, 1 jun. 2018.

DYBA, T. et al. The European cancer burden in 2020: Incidence and mortality estimates for 40 countries and 25 major cancers. **European journal of cancer (Oxford, England : 1990)**, v. 157, p. 308–347, 1 nov. 2021.

ECKER, D. M.; JONES, S. D.; LEVINE, H. L. The therapeutic monoclonal antibody market. **mAbs**, v. 7, n. 1, p. 9–14, 1 jan. 2015.

EDGAR, J. Y. C.; WANG, H. Introduction for Design of Nanoparticle Based Drug Delivery Systems. **Current Pharmaceutical Design**, v. 23, n. 14, p. 2108–2112, 30 maio 2017.

EEDA, V.; HEDRICK, A.; AWASTHI, V. Design of ^{99m}Tc-labeled zinc-chelating imaging probe for SPECT imaging of the pancreas. **Bioorganic & medicinal chemistry letters**, v. 52, 15 nov. 2021.

EHRHORN, E. G. et al. Optimizing the performance of silica nanoparticles functionalized with a near-infrared fluorescent dye for bioimaging applications. **Nanotechnology**, v. 35, n. 30, 22 jul. 2024.

EJAZI, S. A.; LOUISTHELMY, R.; MAISEL, K. Mechanisms of Nanoparticle Transport across Intestinal Tissue: An Oral Delivery Perspective. **ACS nano**, v. 17, n. 14, p. 13044–13061, 25 jul. 2023.

EKINCI, M. et al. [^{99m}Tc]Technetium-Labeled Niosomes: Radiolabeling, Quality Control, and In Vitro Evaluation. **ACS omega**, v. 8, n. 7, p. 6279–6288, 21 fev. 2023a.

EKINCI, M. et al. Radiolabeling, Quality Control, and Cell Binding Studies of New ^{99m}Tc-Labeled Bisphosphonates: ^{99m}Tc-Ibandronate Sodium. **Turkish journal of pharmaceutical sciences**, v. 20, n. 2, p. 91–99, 1 abr. 2023b.

EL-SAFOURY, D. M. et al. Amelioration of Tumor Targeting and In Vivo Biodistribution of ^{99m}Tc-Methotrexate-Gold Nanoparticles (^{99m}Tc-Mex-AuNPs).

Journal of pharmaceutical sciences, v. 110, n. 8, p. 2955–2965, 1 ago. 2021.

EMENS, L. A. Breast cancer immunotherapy: Facts and hopes. **Clinical Cancer Research**, v. 24, n. 3, p. 511–520, 1 fev. 2018.

ENEA, M. et al. Cellular uptake and toxicity of gold nanoparticles on two distinct hepatic cell models. **Toxicology in vitro : an international journal published in association with BIBRA**, v. 70, 1 fev. 2021.

ERICĆ, I. et al. Breast cancer in young women: Pathologic and immunohistochemical features. **Acta Clinica Croatica**, v. 57, n. 3, p. 497–502, 2018.

ESMAEILZADEH, K. et al. Taxol Improves Pre-Implantation Development Potential of Mouse Embryos. **Gynecologic and Obstetric Investigation**, v. 85, n. 1, p. 94–99, 1 jan. 2020.

ESTEVA, F. J. et al. Immunotherapy and targeted therapy combinations in metastatic breast cancer. **The Lancet Oncology**, v. 20, n. 3, p. e175–e186, 1 mar. 2019.

EVANS, E. R. et al. Metallic nanoparticles for cancer immunotherapy. **Materials Today**, v. 21, n. 6, p. 673–685, jul. 2018.

EZZATI, M. et al. A review on anti-cancer properties of Quercetin in breast cancer. **Life Sciences**, v. 248, 1 maio 2020.

FAHAD ULLAH, M. Breast Cancer: Current Perspectives on the Disease Status. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, v. 1152, p. 51–64, 2019.

FAHMY, H. M. et al. Multifunctional nanoparticles in stem cell therapy for cellular treating of kidney and liver diseases. **Tissue & cell**, v. 65, 1 ago. 2020.

FARAMARZI, S.; ANZABI, Y.; JAFARIZADEH-MALMIRI, H. Nanobiotechnology approach in intracellular selenium nanoparticle synthesis using *Saccharomyces cerevisiae*-fabrication and characterization. **Archives of microbiology**, v. 202, n. 5, p. 1203–1209, 1 jul. 2020.

FARIVAR, D. et al. Breast Cancer Incidence, Mortality, and Cost in Adolescent Idiopathic Scoliosis Patients and the Role of Low Dose Biplanar Radiography. **The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons**, v. 31, n. 17, p. E633–E637, 1 set. 2023.

FAY, R.; HOLLAND, J. P. The Impact of Emerging Bioconjugation Chemistries on Radiopharmaceuticals. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 60, n. 5, p. 587–591, maio 2019.

FELIU, N.; PARAK, W. J. Developing future nanomedicines. **Science (New York, N.Y.)**, v. 384, n. 6694, p. 385–386, 26 abr. 2024.

FERRADO, J. B. et al. PEGylation of genistein-loaded bovine serum albumin nanoparticles and its effect on in vitro cell viability and genotoxicity properties. **Colloids and surfaces. B, Biointerfaces**, v. 222, 1 fev. 2023.

FIDLER, M. M.; SOERJOMATARAM, I.; BRAY, F. A global view on cancer incidence and national levels of the human development index. **International Journal of Cancer**, v. 139, n. 11, p. 2436–2446, 1 dez. 2016.

FISUSI, F. A.; AKALA, E. O. Drug Combinations in Breast Cancer Therapy. **Pharmaceutical Nanotechnology**, v. 7, n. 1, p. 3–23, 22 jan. 2019.

FORMICA, M. L. et al. Novel hybrid lipid nanocapsules loaded with a therapeutic monoclonal antibody – Bevacizumab – and Triamcinolone acetonide for combined therapy in neovascular ocular pathologies. **Materials Science and Engineering C**, v. 119, 1 fev. 2021.

FORNAGUERA, C.; SOLANS, C. Characterization of Polymeric Nanoparticle Dispersions for Biomedical Applications: Size, Surface Charge and Stability. **Pharmaceutical nanotechnology**, v. 6, n. 3, p. 147–164, 6 jul. 2018.

FRANCIS, P. A. et al. Paclitaxel (Taxol) and Docetaxel (Taxotere): active chemotherapeutic agents in lung cancer. **Lung Cancer**, v. 12, n. SUPPL. 1, 1995.

FRANK, R. D. et al. Evaluation of 2 breast cancer risk models in a benign breast disease cohort. **Cancer**, v. 124, n. 16, p. 3319–3328, 1 ago. 2018.

FRANZOI, M. A.; ROMANO, E.; PICCART, M. Immunotherapy for early breast cancer: too soon, too superficial, or just right? **Annals of Oncology**, v. 32, n. 3, p. 323–336, 1 mar. 2021.

FUREY, C.; BUXBAUM, J.; CHAMBLISS, A. B. A review of biomarker utilization in the diagnosis and management of acute pancreatitis reveals amylase ordering is favored in patients requiring laparoscopic cholecystectomy. **Clinical biochemistry**, v. 77, p. 54–56, 1 mar. 2020.

GAKIYA-TERUYA, M.; PALOMINO-MARCELO, L.; RODRIGUEZ-REYES, J. Synthesis of Highly Concentrated Suspensions of Silver Nanoparticles by Two Versions of the Chemical Reduction Method. **Methods and Protocols**, v. 2, n. 1, p. 3, 24 dez. 2018.

GALLEGO-JARA, J. et al. A Compressive Review about Taxol®: History and Future Challenges. **Molecules (Basel, Switzerland)**, v. 25, n. 24, 17 dez. 2020.

GALLI, F. et al. Radiolabeling of VEGF165 with 99mTc to evaluate VEGFR expression in tumor angiogenesis. **International journal of oncology**, v. 50, n. 6, p. 2171–2179, 1 jun. 2017.

GANESAN, S. et al. Preparation and Characterization of Salsalate-Loaded Chitosan Nanoparticles: In Vitro Release and Antibacterial and Antibiofilm Activity. **Marine drugs**, v. 20, n. 12, 1 dez. 2022.

GAO, D. et al. Metastatic tumor cells – genotypes and phenotypes. **Frontiers in Biology**, v. 13, n. 4, p. 277–286, 20 ago. 2018a.

GAO, F.; YANG, C. Anti-VEGF/VEGFR2 Monoclonal Antibodies and their Combinations with PD-1/PD-L1 Inhibitors in Clinic. **Current Cancer Drug Targets**, v. 20, n. 1, p. 3–18, 15 nov. 2019.

GAO, Y. et al. A brief review of monoclonal antibody technology and its representative applications in immunoassays. **Journal of Immunoassay and Immunochemistry**, v. 39, n. 4, p. 351–364, 4 jul. 2018b.

GARCIA, J. et al. Bevacizumab (Avastin®) in cancer treatment: A review of 15 years of clinical experience and future outlook. **Cancer Treatment Reviews**, v. 86, 1 jun. 2020.

- GARDEZI, S. J. S. et al. Breast cancer detection and diagnosis using mammographic data: Systematic review. **Journal of Medical Internet Research**, v. 21, n. 7, 1 jul. 2019.
- GENARI, B. et al. Effect of indomethacin-loaded nanocapsules incorporation in a dentin adhesive resin. **Clinical oral investigations**, v. 21, n. 1, p. 437–446, 1 jan. 2017.
- GILMOUR, F.; WILLIAMS, A. Support with nutrition for women receiving chemotherapy for breast cancer. **British Journal of Nursing**, v. 27, n. 4, p. S4–S9, 2018.
- GIRAUDO, C. et al. Molecular Imaging of Pulmonary Inflammation and Infection. **International journal of molecular sciences**, v. 21, n. 3, 1 fev. 2020.
- GONZÁLEZ, M. I. et al. Radioactive Labeling of Milk-Derived Exosomes with ^{99m}Tc and In Vivo Tracking by SPECT Imaging. **Nanomaterials (Basel, Switzerland)**, v. 10, n. 6, 1 jun. 2020.
- GRAŻYŃSKA, A. et al. BIRADS 4 - Is it possible to downgrade lesions that do not enhance on recombinant contrast-enhanced mammography images? **European journal of radiology**, v. 167, 1 out. 2023.
- GRILO, A. L.; MANTALARIS, A. The Increasingly Human and Profitable Monoclonal Antibody Market. **Trends in Biotechnology**, v. 37, n. 1, p. 9–16, 1 jan. 2019.
- GU, Y. et al. Can Ultrasound Elastography Help Better Manage Mammographic BI-RADS Category 4 Breast Lesions? **Clinical breast cancer**, v. 22, n. 4, p. e407–e416, 1 jun. 2022.
- GULDOGAN, N. et al. Adenoid Cystic Carcinoma of the Breast: Multimodality Imaging Findings and Review of the Literature. **Academic radiology**, v. 30, n. 6, p. 1107–1117, 1 jun. 2023.
- GUO, Y. Detergent-free systems for structural studies of membrane proteins. **Biochemical Society transactions**, v. 49, n. 3, p. 1316–1374, 1 jun. 2021.
- GUPTA, J.; SAFDARI, H. A.; HOQUE, M. Nanoparticle mediated cancer immunotherapy. **Seminars in cancer biology**, v. 69, p. 307–324, 1 fev. 2021.
- GUPTA, P. et al. Concordance between birads and pathologic findings in breast lesions: A retrospective study. **The breast journal**, v. 26, n. 3, p. 578–580, 1 mar. 2020.
- HABAS, K. et al. Toxicity mechanisms of nanoparticles in the male reproductive system. **Drug metabolism reviews**, v. 53, n. 4, p. 604–617, 2021.
- HACHENBERG, J. et al. Evaluation of Real-world Data for Breast-MRI BI-RADS IV Lesions. **In vivo (Athens, Greece)**, v. 36, n. 5, p. 2255–2259, 1 set. 2022.
- HADAVI, R.; JAFARI, S. M.; KATOZIAN, I. Nanoliposomal encapsulation of saffron bioactive compounds; characterization and optimization. **International journal of biological macromolecules**, v. 164, p. 4046–4053, 1 dez. 2020.
- HADJI, H.; BOUCHEMAL, K. Effect of micro- and nanoparticle shape on biological processes. **Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society**, v. 342, p. 93–110, 1 fev. 2022.
- HANACK, K.; MESSERSCHMIDT, K.; LISTEK, M. Antibodies and selection of monoclonal antibodies. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, v. 917, p. 11–22, 2016.

HANNON, G. et al. Biodistribution and histological analysis of iron oxide-dextran nanoparticles in wistar rats. **Nanotoxicology**, v. 17, n. 8–9, p. 562–580, 2023.

HASSETT, M. J. et al. Neoadjuvant treatment strategies for HER2-positive breast cancer: cost-effectiveness and quality of life outcomes. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 181, n. 1, p. 43–51, 1 maio 2020.

HEFTI, M. M. et al. Estrogen receptor negative/progesterone receptor positive breast cancer is not a reproducible subtype. **Breast Cancer Research**, v. 15, n. 4, 23 ago. 2013.

HEITZ, F. et al. Bevacizumab in the treatment of ovarian cancer. **Advances in Therapy**, v. 29, n. 9, p. 723–735, set. 2012.

HELAL-NETO, E. et al. Indirect calculation of monoclonal antibodies in nanoparticles using the radiolabeling process with technetium 99 metastable as primary factor: Alternative methodology for the entrapment efficiency. **Journal of pharmaceutical and biomedical analysis**, v. 153, p. 90–94, 10 maio 2018a.

HELAL-NETO, E. et al. Indirect calculation of monoclonal antibodies in nanoparticles using the radiolabeling process with technetium 99 metastable as primary factor: Alternative methodology for the entrapment efficiency. **Journal of pharmaceutical and biomedical analysis**, v. 153, p. 90–94, 10 maio 2018b.

HELAL-NETO, E. et al. Development and biological evaluation of a new nanotheranostic for tuberculosis. **Drug Delivery and Translational Research**, v. 9, n. 1, p. 97–105, 3 set. 2019.

HENDERSON, I. C.; BHATIA, V. Nab-paclitaxel for breast cancer: a new formulation with an improved safety profile and greater efficacy. **Expert Review of Anticancer Therapy**, v. 7, n. 7, p. 919–943, jul. 2007.

HENDRIKX, J. J. M. A. et al. No relation between docetaxel administration route and high-grade diarrhea incidence. **Pharmacology Research and Perspectives**, v. 8, n. 4, 1 ago. 2020.

HENG, Y. J. et al. The molecular basis of breast cancer pathological phenotypes. **Journal of Pathology**, v. 241, n. 3, p. 375–391, 1 fev. 2017.

HENRY, N. L.; CANNON-ALBRIGHT, L. A. Breast cancer histologic subtypes show excess familial clustering. **Cancer**, v. 125, n. 18, p. 3131–3138, 15 set. 2019.

HERNÁNDEZ, L. et al. Magnetic resonance imaging in diagnosis of indeterminate breast (BIRADS 3 & 4A) in a general population. **Insights into imaging**, v. 12, n. 1, 1 dez. 2021.

HIGASHISAKA, K. Health Effects and Safety Assurance of Nanoparticles in Vulnerable Generations. **Biological & pharmaceutical bulletin**, v. 45, n. 7, p. 806–812, 1 jul. 2022.

HILTON, H. N.; CLARKE, C. L.; GRAHAM, J. D. Estrogen and progesterone signalling in the normal breast and its implications for cancer development. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 466, p. 2–14, 5 maio 2018.

HODIS, H. N.; SARREL, P. M. Menopausal hormone therapy and breast cancer: what is the evidence from randomized trials? **Climacteric**, v. 21, n. 6, p. 521–528, 2 nov. 2018.

HOLTON, R. A. et al. First total synthesis of taxol. 1. Functionalization of the B ring. **Journal of the American Chemical Society**, v. 116, n. 4, p. 1597–1598, 1 fev. 1994.

- HONDA, M. et al. Subcategory classifications of Breast Imaging and Data System (BI-RADS) category 4 lesions on MRI. **Japanese journal of radiology**, v. 39, n. 1, p. 56–65, 1 jan. 2021.
- HONG, C. M. et al. Radioiodine labeling and in vivo trafficking of extracellular vesicles. **Scientific reports**, v. 11, n. 1, 1 dez. 2021.
- HORIE, M.; TABEL, Y. Role of oxidative stress in nanoparticles toxicity. **Free radical research**, v. 55, n. 4, p. 331–342, 2021.
- HORTOBAGYI, G. N. Recent progress in the clinical development of docetaxel (Taxotere). **Seminars in Oncology**, v. 26, n. 3 SUPPL. 9, p. 32–36, 1999.
- HORTOBAGYI, G. N.; EDGE, S. B.; GIULIANO, A. New and Important Changes in the TNM Staging System for Breast Cancer. **American Society of Clinical Oncology Educational Book**, v. 38, n. 38, p. 457–467, maio 2018.
- HOSEINI, B. et al. Application of ensemble machine learning approach to assess the factors affecting size and polydispersity index of liposomal nanoparticles. **Scientific reports**, v. 13, n. 1, 1 dez. 2023.
- HOSHYAR, N. et al. The effect of nanoparticle size on in vivo pharmacokinetics and cellular interaction. **Nanomedicine (London, England)**, v. 11, n. 6, p. 673–692, 1 mar. 2016.
- HOU, H. et al. Quantitative biodistribution of nanoparticles in plants with lanthanide complexes. **Scientific reports**, v. 13, n. 1, 1 dez. 2023.
- HOU, X. et al. Imaging study of using radiopharmaceuticals labeled with cyclotron-produced ^{99m}Tc . **Physics in Medicine and Biology**, v. 61, n. 23, p. 8199–8213, 7 dez. 2016.
- HOWLADER, N. et al. Differences in breast cancer survival by molecular subtypes in the United States. **Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention**, v. 27, n. 6, p. 619–626, 1 jun. 2018.
- HOXHA, I. et al. Breast Cancer and Lifestyle Factors: Umbrella Review. **Hematology/oncology clinics of North America**, v. 38, n. 1, p. 137–170, 1 fev. 2024.
- HSIAO, T. C. et al. Importance of surface charge of soot nanoparticles in determining inhalation toxicity in mice. **Environmental science and pollution research international**, v. 30, n. 7, p. 18985–18997, 1 fev. 2023.
- HSU, J. C. et al. Nanoparticle contrast agents for X-ray imaging applications. **Wiley interdisciplinary reviews. Nanomedicine and nanobiotechnology**, v. 12, n. 6, 1 nov. 2020.
- HUA, Z. et al. Hepatic-targeted delivery of astaxanthin for enhanced scavenging free radical scavenge and preventing mitochondrial depolarization. **Food chemistry**, v. 406, 16 abr. 2023.
- HUANG, Y. et al. Silica nanoparticles: Biomedical applications and toxicity. **Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie**, v. 151, 1 jul. 2022.
- HUNG, H. S. et al. Inflammatory Modulation of Polyethylene Glycol-AuNP for Regulation of the Neural Differentiation Capacity of Mesenchymal Stem Cells. **Cells**, v.

10, n. 11, 1 nov. 2021.

HUSEYNOV, E. M. FTIR spectroscopy of ZrC nanoparticles under the gamma radiation. **Spectrochimica acta. Part A, Molecular and biomolecular spectroscopy**, v. 286, 5 fev. 2023.

HUSSAIN, A. et al. Neoplastic Pathogenesis Associated with Cigarette Carcinogens. **Cureus**, v. 11, n. 1, p. e3955, 25 jan. 2019.

HUSSAIN, Z.; KHAN, J. A.; MURTAZA, S. Nanotechnology: An Emerging Therapeutic Option for Breast Cancer. **Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression**, v. 28, n. 2, p. 163–175, 2018.

HUSSEIN, I. A. et al. Immunohistochemical expression of BRCA1 protein, ER, PR and Her2/neu in breast cancer: A clinicopathological study. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v. 21, n. 4, p. 1025–1029, 1 abr. 2020.

HWANG, D.; RAMSEY, J. D.; KABANOV, A. V. Polymeric micelles for the delivery of poorly soluble drugs: From nanoformulation to clinical approval. **Advanced drug delivery reviews**, v. 156, p. 80–118, 1 jan. 2020.

IKEDA-IMAFUKU, M. et al. Strategies to improve the EPR effect: A mechanistic perspective and clinical translation. **Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society**, v. 345, p. 512–536, 1 maio 2022.

INCA. **Estatísticas de câncer | INCA - Instituto Nacional de Câncer**. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>>. Acesso em: 10 out. 2018.

IQBAL, A. et al. Synthesis and characterization of DGEBA composites reinforced with Cu/Ag modified carbon nanotubes. **Heliyon**, v. 5, n. 5, p. e01733, maio 2019.

ISLAM, N.; DMOUR, I.; TAHA, M. O. Degradability of chitosan micro/nanoparticles for pulmonary drug delivery. **Heliyon**, v. 5, n. 5, p. e01684, maio 2019.

IVOŠEV, V. et al. Uptake and excretion dynamics of gold nanoparticles in cancer cells and fibroblasts. **Nanotechnology**, v. 31, n. 13, 10 jan. 2020.

IWAMOTO, T. et al. Relative Prognostic and Predictive Value of Gene Signature and Histologic Grade in Estrogen Receptor-Positive, HER2-Negative Breast Cancer. **Clinical Breast Cancer**, v. 16, n. 2, p. 95–100.e1, 1 abr. 2016.

IWAMOTO, T. et al. Biomarkers of neoadjuvant/adjuvant chemotherapy for breast cancer. **Chinese clinical oncology**, v. 9, n. 3, p. 27, 1 jun. 2020.

IYISAN, B.; LANDFESTER, K. Modular Approach for the Design of Smart Polymeric Nanocapsules. **Macromolecular rapid communications**, v. 40, n. 1, 1 jan. 2019.

JACKSON, H. W. et al. The single-cell pathology landscape of breast cancer. **Nature**, v. 578, n. 7796, p. 615–620, 27 fev. 2020.

JAFARI, S. H. et al. Breast cancer diagnosis: Imaging techniques and biochemical markers. **Journal of Cellular Physiology**, v. 233, n. 7, p. 5200–5213, 1 jul. 2018.

JAIN, V. et al. A review of nanotechnology-based approaches for breast cancer and triple-negative breast cancer. **Journal of Controlled Release**, v. 326, p. 628–647, 10 out. 2020.

JAKUBEK, Z. J. et al. Lipid Nanoparticle and Liposome Reference Materials:

Assessment of Size Homogeneity and Long-Term -70 °C and 4 °C Storage Stability. **Langmuir : the ACS journal of surfaces and colloids**, v. 39, n. 7, 2023.

JERGENS, E.; WINTER, J. O. Nanoparticles caged with DNA nanostructures. **Current opinion in biotechnology**, v. 74, p. 278–284, 1 abr. 2022.

JIA, L. T. et al. Regulators of carcinogenesis: Emerging roles beyond their primary functions. **Cancer Letters**, v. 357, n. 1, p. 75–82, 1 fev. 2015.

JIANG, D. et al. Efficient renal clearance of DNA tetrahedron nanoparticles enables quantitative evaluation of kidney function. **Nano research**, v. 12, n. 3, p. 637–642, 1 mar. 2019.

JIANG, Y.; HOU, G.; CHENG, W. 99mTc-SC lymphoscintigraphy and SPECT/CT findings in a case report of Gorham–Stout disease presenting with chylothorax and bone pain. **Medicine**, v. 98, n. 14, p. e15023, abr. 2019.

JOHANSSON, A. L. V. et al. Breast cancer-specific survival by clinical subtype after 7 years follow-up of young and elderly women in a nationwide cohort. **International Journal of Cancer**, v. 144, n. 6, p. 1251–1261, 15 mar. 2019.

JOHNSON, H. M.; MITCHELL, K. B. Breastfeeding and Breast Cancer: Managing Lactation in Survivors and Women with a New Diagnosis. **Annals of Surgical Oncology**, v. 26, n. 10, p. 3032–3039, 1 out. 2019.

JONES, T.; SABA, N. Nanotechnology and drug delivery: an update in oncology. **Pharmaceutics**, v. 3, n. 2, p. 171–85, 14 abr. 2011.

JU, R. J. et al. Development of functional docetaxel nanomicelles for treatment of brain glioma. **Artificial Cells, Nanomedicine and Biotechnology**, v. 46, n. sup1, p. 1180–1190, 31 out. 2018.

JU, W. et al. Cancer statistics in Chinese older people, 2022: current burden, time trends, and comparisons with the US, Japan, and the Republic of Korea. **Science China. Life sciences**, v. 66, n. 5, p. 1079–1091, 1 maio 2023.

JUNG, J. et al. Discordances in ER, PR, and HER2 between primary breast cancer and brain metastasis. **Journal of Neuro-Oncology**, v. 137, n. 2, p. 295–302, 1 abr. 2018.

JURISIC, V.; RADENKOVIC, S.; KONJEVIC, G. The Actual Role of LDH as Tumor Marker, Biochemical and Clinical Aspects. **Advances in experimental medicine and biology**, v. 867, p. 115–224, 2015.

KAIHANI, S. et al. [99mTc]-labeling and evaluation of a new linear peptide for imaging of glioblastoma as a $\alpha v\beta 3$ -positive tumor. **Annals of nuclear medicine**, v. 36, n. 11, p. 976–985, 1 nov. 2022.

KALTENECKER, K. J. et al. Infrared-spectroscopic, dynamic near-field microscopy of living cells and nanoparticles in water. **Scientific reports**, v. 11, n. 1, 1 dez. 2021.

KAPLUN, V.; STEPENSKY, D. Efficient decoration of nanoparticles intended for intracellular drug targeting with targeting residues, As revealed by a new indirect analytical Approach. **Molecular Pharmaceutics**, v. 11, n. 8, p. 2906–2914, 4 ago. 2014.

KARAKAYA, E. et al. The effect of the use of the Gail model on breast cancer diagnosis in BIRADs 4a cases. **Turkish journal of surgery**, v. 37, n. 4, p. 394–399, 2021.

KASHYAP, D. et al. Global Increase in Breast Cancer Incidence: Risk Factors and Preventive Measures. **BioMed research international**, v. 2022, 2022.

KATSURA, C. et al. Breast cancer: presentation, investigation and management. **British journal of hospital medicine (London, England : 2005)**, v. 83, n. 2, 2 fev. 2022.

KATTERMAN, C.; PIERCE, C.; LARSEN, J. Combining Nanoparticle Shape Modulation and Polymersome Technology in Drug Delivery. **ACS applied bio materials**, v. 4, n. 4, p. 2853–2862, 19 abr. 2021.

KAWISH, M. et al. Galactosylated iron oxide nanoparticles for enhancing oral bioavailability of ceftriaxone. **Pharmaceutical development and technology**, v. 26, n. 3, p. 291–301, 2021.

KEIL, T. W. M.; MERKEL, O. M. Characterization of positively charged polyplexes by tunable resistive pulse sensing. **European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics : official journal of Arbeitsgemeinschaft fur Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V**, v. 158, p. 359–364, 1 jan. 2021.

KHALID, K. et al. Advanced in developmental organic and inorganic nanomaterial: a review. **Bioengineered**, v. 11, n. 1, p. 328–355, 1 jan. 2020.

KHATER, M.; DE LA ESCOSURA-MUÑIZ, A.; MERKOÇI, A. Biosensors for plant pathogen detection. **Biosensors & bioelectronics**, v. 93, p. 72–86, 15 jul. 2017.

KHEIRKHAH, P. et al. Magnetic Drug Targeting: A Novel Treatment for Intramedullary Spinal Cord Tumors. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, p. 11417, 30 dez. 2018.

KHROUF, S. et al. Breast cancer screening: A dividing controversy. **Tunisie Medicale**, v. 98, n. 1, p. 22–34, 1 jan. 2020.

KIMIZ-GEBOLOGLU, I.; ONCEL, S. S. Exosomes: Large-scale production, isolation, drug loading efficiency, and biodistribution and uptake. **Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society**, v. 347, p. 533–543, 1 jul. 2022.

KLEIN, A.; LOEWENSTEIN, A. Therapeutic monoclonal antibodies and fragments: Bevacizumab. **Developments in Ophthalmology**, v. 55, p. 232–245, 2015.

KOBAYASHI, H.; CHOYKE, P. L.; OGAWA, M. Monoclonal antibody-based optical molecular imaging probes; considerations and caveats in chemistry, biology and pharmacology. **Current Opinion in Chemical Biology**, v. 33, p. 32–38, 1 ago. 2016.

KOBAYASHI, M. et al. Assessment of drug transporters involved in the urinary secretion of [99mTc]dimercaptosuccinic acid. **Nuclear medicine and biology**, v. 94–95, p. 92–97, 1 mar. 2021.

KOLAK, A. et al. Primary and secondary prevention of breast cancer. **Annals of Agricultural and Environmental Medicine**, v. 24, n. 4, p. 549–553, 2017.

KOLLEND, S. A. et al. In vivo biodistribution of calcium phosphate nanoparticles after intravascular, intramuscular, intratumoral, and soft tissue administration in mice investigated by small animal PET/CT. **Acta biomaterialia**, v. 109, p. 244–253, 1 jun. 2020.

KONG, D. H. et al. A review of anti-angiogenic targets for monoclonal antibody cancer therapy. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 18, n. 8, 17 ago. 2017.

KOTCHERLAKOTA, R.; RAHAMAN, S. T.; PATRA, C. R. Nanomedicine for Cancer Therapy Using Autophagy: An Overview. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, v. 18, n. 30, p. 2599–2613, 13 fev. 2019.

KOUKOURAKI, S. et al. Diagnostic efficacy of technetium-99m pentavalent-dimercapto succinic acid versus gallium-67 citrate, imaging in patients with highly suspected acute bone and joint infections. **Hellenic Journal of Nuclear Medicine**, v. 9, n. 2, p. 99–102, maio 2006.

KOUTRAS, A. K. et al. Bevacizumab in the treatment of breast cancer. **Cancer Treatment Reviews**, v. 36, n. 1, p. 75–82, fev. 2010.

KRAYNAK, M. A. Pharmaceutical aspects of docetaxel. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 54, n. SUPPL. 2, 1997.

KREIDER, R. B.; STOUT, J. R. Creatine in Health and Disease. **Nutrients**, v. 13, n. 2, p. 1–28, 1 fev. 2021.

KRUG, D. et al. Current controversies in radiotherapy for breast cancer. **Radiation Oncology**, v. 12, n. 1, 23 jan. 2017.

KUBIHAL, S. et al. Glucose measurement in body fluids: A ready reckoner for clinicians. **Diabetes & metabolic syndrome**, v. 15, n. 1, p. 45–53, 1 jan. 2021.

KUMAR, D. et al. Development of technetium-99m labeled ultrafine gold nanobioconjugates for targeted imaging of folate receptor positive cancers. **Nuclear medicine and biology**, v. 93, p. 1–10, 1 fev. 2021.

KUMAR, M. et al. Nanoparticle biodistribution coefficients: A quantitative approach for understanding the tissue distribution of nanoparticles. **Advanced drug delivery reviews**, v. 194, 1 mar. 2023.

KUMAR, P.; AGGARWAL, R. An overview of triple-negative breast cancer. **Archives of Gynecology and Obstetrics**, v. 293, n. 2, p. 247–269, 1 fev. 2016.

KUNOS, C. A. et al. Radiopharmaceuticals for Relapsed or Refractory Ovarian Cancers. **Frontiers in Oncology**, v. 9, p. 180, 26 mar. 2019.

KUNOS, C. A.; CAPALA, J.; IVY, S. P. Radiopharmaceuticals for Relapsed or Refractory Leukemias. **Frontiers in Oncology**, v. 9, p. 97, 25 fev. 2019.

KURAMOCHI, T. et al. Humanization and simultaneous optimization of monoclonal antibody. **Methods in Molecular Biology**, v. 1904, p. 213–230, 2019.

KURUBA, V.; GOLLAPALLI, P. Natural radioprotectors and their impact on cancer drug discovery. **Radiation Oncology Journal**, v. 36, n. 4, p. 265–275, 31 dez. 2018.

KVATERNIK, H. et al. Systematic Assessment of the Adsorption of ^{99m}Tc-Radiopharmaceuticals onto Plastic Syringes. **Journal of nuclear medicine technology**, v. 48, n. 2, p. 168–173, 1 jun. 2020.

KWAPISZ, D. Oligometastatic breast cancer. **Breast Cancer**, v. 26, n. 2, p. 138–146, 15 mar. 2019.

LAHOOTI, B. et al. Targeting endothelial permeability in the EPR effect. **Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society**, v. 361, p. 212–235, 1 set. 2023.

- LAMBERT, J. M.; BERKENBLIT, A. Antibody-Drug Conjugates for Cancer Treatment. **Annual Review of Medicine**, v. 69, p. 191–207, 29 jan. 2018.
- LARSSON, A. J. M. et al. Genomic encoding of transcriptional burst kinetics. **Nature**, v. 565, n. 7738, p. 251–254, 10 jan. 2019.
- LAURENT, G. et al. Characterization and biodistribution of Au nanoparticles loaded in PLGA nanocarriers using an original encapsulation process. **Colloids and surfaces. B, Biointerfaces**, v. 205, 1 set. 2021.
- LAVELLE, F. et al. Preclinical evaluation of docetaxel (taxotere). **Seminars in Oncology**, v. 22, n. SUPPL. 4, p. 3–16, 1995.
- LEDFORD, H. Genomic studies track early hints of cancer. **Nature**, v. 551, n. 7678, p. 18–18, 2 nov. 2017.
- LEE, M.; LEE, C. S.; TAN, P. H. Hormone receptor expression in breast cancer: Postanalytical issues. **Journal of Clinical Pathology**, v. 66, n. 6, p. 478–484, jun. 2013.
- LENS, S. M. A.; MEDEMA, R. H. Cytokinesis defects and cancer. **Nature Reviews Cancer**, v. 19, n. 1, p. 32–45, 1 jan. 2019.
- LEPORATTI, S. Thinking about Enhanced Permeability and Retention Effect (EPR). **Journal of personalized medicine**, v. 12, n. 8, 1 ago. 2022.
- LI, H. et al. Size Dependency of Circulation and Biodistribution of Biomimetic Nanoparticles: Red Blood Cell Membrane-Coated Nanoparticles. **Cells**, v. 8, n. 8, 1 ago. 2019.
- LI, H. et al. Recent development of nanoparticle-assisted metabolites analysis with mass spectrometry. **Journal of chromatography. A**, v. 1636, 11 jan. 2021.
- LI, J. et al. Clinicopathological classification and traditional prognostic indicators of breast cancer. **International Journal of Clinical and Experimental Pathology**, v. 8, n. 7, p. 8500–8505, 2015.
- LI, J. et al. Nanoparticle Drug Delivery System for Glioma and Its Efficacy Improvement Strategies: A Comprehensive Review. **International journal of nanomedicine**, v. 15, p. 2563–2582, 2020a.
- LI, J. et al. Preparation of biological sustained-release nanocapsules and explore on algae-killing properties. **Journal of advanced research**, v. 31, p. 87–96, 1 jul. 2020b.
- LI, M.; KROETZ, D. L. Bevacizumab-induced hypertension: Clinical presentation and molecular understanding. **Pharmacology and Therapeutics**, v. 182, p. 152–160, 1 fev. 2018.
- LI, Y. et al. Is nab-paclitaxel better than conventional taxanes as neoadjuvant therapy for breast cancer? A meta-analysis. **Journal of International Medical Research**, v. 48, n. 8, 1 ago. 2020c.
- LI, Y.; THAMBI, T.; LEE, D. S. Co-Delivery of Drugs and Genes Using Polymeric Nanoparticles for Synergistic Cancer Therapeutic Effects. **Advanced healthcare materials**, v. 7, n. 1, 10 jan. 2018.
- LIBERMAN, L.; MENELL, J. H. Breast imaging reporting and data system (BI-RADS). **Radiologic Clinics of North America**, v. 40, n. 3, p. 409–430, 2002.

- LIBSON, S.; LIPPMAN, M. A review of clinical aspects of breast cancer. **International Review of Psychiatry**, v. 26, n. 1, p. 4–15, 2014a.
- LIBSON, S.; LIPPMAN, M. A review of clinical aspects of breast cancer. **International Review of Psychiatry**, v. 26, n. 1, p. 4–15, 2014b.
- LIEBEL, M. et al. Simultaneous Sizing and Refractive Index Analysis of Heterogeneous Nanoparticle Suspensions. **ACS nano**, v. 17, n. 1, p. 221–229, 10 jan. 2023.
- LIN, Q. et al. The inhibitory mechanism of amylase inhibitors and research progress in nanoparticle-based inhibitors. **Critical reviews in food science and nutrition**, v. 63, n. 33, p. 12126–12135, 2023.
- LIN, W. Y.; HUNG, G. U.; CHAO, T. H. The value of Tc-99m (V) dimercaptosuccinic acid in detecting intra-abdominal infection: Compared with gallium scan. **Annals of Nuclear Medicine**, v. 21, n. 5, p. 285–291, jul. 2007.
- LIU, F.; SANIN, D. E.; WANG, X. Mitochondrial DNA in Lung Cancer. In: **Advances in experimental medicine and biology**. [s.l: s.n.]. v. 1038p. 9–22.
- LIU, J. et al. Biomedical applications of methionine-based systems. **Biomaterials science**, v. 9, n. 6, p. 1961–1973, 21 mar. 2021.
- LIU, X. et al. Intrauterine administration of human chorionic gonadotropin improves the live birth rates of patients with repeated implantation failure in frozen-thawed blastocyst transfer cycles by increasing the percentage of peripheral regulatory T cells. **Archives of Gynecology and Obstetrics**, 19 jan. 2019.
- LIU, Y. Monoclonal Antibody TfR Monoclonal Antibody. **Monoclonal Antibodies in Immunodiagnosis and Immunotherapy**, v. 36, n. 1, p. 35, 1 fev. 2017.
- LIU, Y. et al. Development of High-Drug-Loading Nanoparticles. **ChemPlusChem**, v. 85, n. 9, p. 2143–2157, 1 set. 2020.
- LÓPEZ-LÁZARO, M. The stem cell division theory of cancer. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, v. 123, p. 95–113, 1 mar. 2018.
- LOVEGROVE, J. T. et al. The flow of anisotropic nanoparticles in solution and in blood. **Exploration (Beijing, China)**, v. 3, n. 6, 1 dez. 2023.
- LU, V. M.; MCDONALD, K. L. Lanthanum nanoparticles to target the brain: proof of biodistribution and biocompatibility with adjuvant therapies. **Nanomedicine (London, England)**, v. 15, n. 22, p. 2107–2117, 1 set. 2020.
- LUO, L.-X. et al. Identification of a potent kinase inhibitor targeting EML4-ALK fusion protein in non-small cell lung cancer. **MedChemComm**, v. 8, n. 10, p. 1914–1918, 1 out. 2017.
- LUO, W. QUAN et al. Predicting Breast Cancer in Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS) Ultrasound Category 4 or 5 Lesions: A Nomogram Combining Radiomics and BI-RADS. **Scientific reports**, v. 9, n. 1, 1 dez. 2019.
- LYNGE, E. et al. Breast density and risk of breast cancer. **International journal of cancer**, v. 152, n. 6, p. 1150–1158, 15 mar. 2023.
- M, Z. Serum amylase as a prognostic marker of organophosphate poisoning. **Journal of injury & violence research**, v. 13, n. 2, 2021.

- MA, R. H. et al. Structural characterization and stability of glycated bovine serum albumin-kaempferol nanocomplexes. **Food chemistry**, v. 415, 30 jul. 2023a.
- MA, W. et al. New bioactive taxoids from cell cultures of *taxus baccata*. **Journal of Natural Products**, v. 57, n. 1, p. 116–122, 1 jan. 1994.
- MA, Y. et al. Titanium dioxide nanoparticles: revealing the mechanisms underlying hepatotoxicity and effects in the gut microbiota. **Archives of toxicology**, v. 97, n. 8, p. 2051–2067, 1 ago. 2023b.
- MADKOUR, M.; BUMAJDAD, A.; AL-SAGHEER, F. To what extent do polymeric stabilizers affect nanoparticles characteristics? **Advances in Colloid and Interface Science**, v. 270, p. 38–53, 10 ago. 2019.
- MAEDA, M. et al. Genetic and Drug Inhibition of LDH-A: Effects on Murine Gliomas. **Cancers**, v. 14, n. 9, 1 maio 2022.
- MAEKAWA, M. Lactate dehydrogenase (LD). **Rinsho byori. The Japanese journal of clinical pathology**, v. Suppl 116, p. 81–89, 2001.
- MAGDOLNA, D.; TÍMEA, T. Monoklonális antitest-terápia emlőrákban. **Magyar Onkologia**, v. 57, n. 3, p. 157–165, 2013.
- MAHMUDUNNABI, R. G. et al. Nanozyme-based electrochemical biosensors for disease biomarker detection. **The Analyst**, v. 145, n. 13, p. 4398–4420, 7 jul. 2020.
- MAHOR, A. et al. Moxifloxacin loaded gelatin nanoparticles for ocular delivery: Formulation and in-vitro, in-vivo evaluation. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 483, p. 132–138, 1 dez. 2016.
- MAITHANIA, H. V. et al. Shape mediated splenotropic delivery of buparvaquone loaded solid lipid nanoparticles. **Drug delivery and translational research**, v. 10, n. 1, p. 159–167, 1 fev. 2020.
- MALLIA, J. D. O. et al. Nanoparticle Food Applications and Their Toxicity: Current Trends and Needs in Risk Assessment Strategies. **Journal of food protection**, v. 85, n. 2, p. 355–372, 1 fev. 2022.
- MANNUCCI, S. et al. A Correlative Imaging Study of in vivo and ex vivo Biodistribution of Solid Lipid Nanoparticles. **International journal of nanomedicine**, v. 15, p. 1745–1758, 2020.
- MANTEL, E. S.; WILLIAMS, J. An Introduction to Newer PET Diagnostic Agents and Related Therapeutic Radiopharmaceuticals. **Journal of Nuclear Medicine Technology**, p. jnmt.118.224022, 24 abr. 2019.
- MAO, D. et al. Treatment interruption and discontinuation of hormonal therapy in hormone receptor-positive breast cancer patients. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 184, n. 3, p. 665–674, 1 dez. 2020.
- MARANDA, V.; SUNSTRUM, F. G.; DROUIN, G. Both male and female gamete generating cells produce processed pseudogenes in the human genome. **Gene**, v. 684, p. 70–75, 5 fev. 2019.
- MARINGE, C. et al. The impact of the COVID-19 pandemic on cancer deaths due to delays in diagnosis in England, UK: a national, population-based, modelling study. **The Lancet. Oncology**, v. 21, n. 8, p. 1023–1034, 1 ago. 2020.

- MAROTTI, J. D. et al. Triple-Negative Breast Cancer: Next-Generation Sequencing for Target Identification. **American Journal of Pathology**, v. 187, n. 10, p. 2133–2138, 1 out. 2017.
- MARRA, A.; VIALE, G.; CURIGLIANO, G. Recent advances in triple negative breast cancer: The immunotherapy era. **BMC Medicine**, v. 17, n. 1, 9 maio 2019.
- MARSDEN, J. Hormonal contraception and breast cancer, what more do we need to know? **Post Reproductive Health**, v. 23, n. 3, p. 116–127, 1 set. 2017.
- MASUD, M. K. et al. Superparamagnetic nanoarchitectures for disease-specific biomarker detection. **Chemical Society reviews**, v. 48, n. 24, p. 5717–5751, 21 dez. 2019.
- MATSEN, C. B.; NEUMAYER, L. A. **Breast cancer: A review for the general surgeon** *JAMA Surgery* American Medical Association, , 2013. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23986370/>>. Acesso em: 1 jun. 2021
- MATSUI, D. et al. High yield reproducible rat model recapitulating human Barrett's carcinogenesis. **World Journal of Gastroenterology**, v. 23, n. 33, p. 6077–6087, 7 set. 2017.
- MATTIUZZI, C.; LIPPI, G. Current cancer epidemiology. **Journal of Epidemiology and Global Health**, v. 9, n. 4, p. 217–222, 1 dez. 2019.
- MATUSZEWSKI, M. et al. Preliminary Evaluation of the Diagnostic Usefulness of Uroplakin 2 with an Assessment of the Antioxidant Potential of Patients with Bladder Cancer. **BioMed Research International**, v. 2018, p. 1–9, 29 nov. 2018.
- MCANDREW, N. P.; FINN, R. S. Management of ER positive metastatic breast cancer. **Seminars in Oncology**, v. 47, n. 5, p. 270–277, 1 out. 2020.
- MCCREADY, V. R. Radioiodine – the success story of Nuclear Medicine. **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**, v. 44, n. 2, p. 179–182, 19 fev. 2017.
- MCDONALD, E. S. et al. Clinical diagnosis and management of breast cancer. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 57, p. 9S-16S, 1 fev. 2016.
- MERKHER, Y. et al. Encapsulation and adhesion of nanoparticles as a potential biomarker for TNBC cells metastatic propensity. **Scientific reports**, v. 13, n. 1, 1 dez. 2023.
- MILLER, F. J.; CONOLLY, R. B.; KIMBELL, J. S. An updated analysis of respiratory tract cells at risk for formaldehyde carcinogenesis. **Inhalation Toxicology**, v. 29, n. 12–14, p. 586–597, 6 dez. 2017.
- MILLS, J. A. et al. Nanoparticle based medicines: approaches for evading and manipulating the mononuclear phagocyte system and potential for clinical translation. **Biomaterials science**, v. 10, n. 12, p. 3029–3053, 13 abr. 2022.
- MILOSEVIC, M. et al. Early diagnosis and detection of breast cancer. **Technology and Health Care**, v. 26, n. 4, p. 729–759, 2018.
- MIRANDA, S. E. et al. Technetium-99m-labeled lapachol as an imaging probe for breast tumor identification. **Revista española de medicina nuclear e imagen molecular**, v. 38, n. 3, p. 167–172, 1 maio 2019.

- MITCHELL, M. J. et al. Engineering precision nanoparticles for drug delivery. **Nature reviews. Drug discovery**, v. 20, n. 2, p. 101–124, 1 fev. 2021a.
- MITCHELL, M. J. et al. Engineering precision nanoparticles for drug delivery. **Nature reviews. Drug discovery**, v. 20, n. 2, p. 101–124, 1 fev. 2021b.
- MITTAL, M. et al. Prevalence of breast imaging reporting and data system (BIRADS) categories and breast consistencies in Central India -A cross-sectional survey. **Journal of family medicine and primary care**, v. 10, n. 9, p. 3219, 2021.
- MIYASHITA, M.; ISHIDA, T. Prospect of immunotherapy in neoadjuvant/adjuvant treatment for early breast cancer. **Chinese Clinical Oncology**, v. 9, n. 3, 1 jun. 2020.
- MOFOKENG, T. P. et al. Synthesis, characterization and cytotoxicity of alanine-capped CuS nanoparticles using human cervical carcinoma HeLa cells. **Analytical Biochemistry**, v. 580, p. 36–41, 8 set. 2019.
- MOIA, R. et al. Precision Medicine Management of Chronic Lymphocytic Leukemia. **Cancers 2020, Vol. 12, Page 642**, v. 12, n. 3, p. 642, 10 mar. 2020.
- MONTANHEIRO, T. L. DO A. et al. A brief review concerning the latest advances in the influence of nanoparticle reinforcement into polymeric-matrix biomaterials. **Journal of biomaterials science. Polymer edition**, v. 31, n. 14, p. 1869–1893, 21 set. 2020.
- MONTI, D. M. et al. Biocompatibility, uptake and endocytosis pathways of polystyrene nanoparticles in primary human renal epithelial cells. **Journal of biotechnology**, v. 193, p. 3–10, 1 jan. 2015.
- MOO, T. A. et al. Overview of Breast Cancer Therapy. **PET Clinics**, v. 13, n. 3, p. 339–354, 1 jul. 2018.
- MORADIKHAH, F. et al. Microfluidic fabrication of alendronate-loaded chitosan nanoparticles for enhanced osteogenic differentiation of stem cells. **Life sciences**, v. 254, 1 ago. 2020.
- MORAES, M. O. et al. Breast MRI: Simplifying Protocol and BI-RADS Categories. **Clinical breast cancer**, v. 22, n. 5, p. e615–e622, 1 jul. 2022.
- MOSCA, F. et al. Effect of hydrogen peroxide on the oxidative burst of neutrophils in pigs and ruminants. **Veterinary world**, v. 13, n. 9, p. 1934–1939, 2020.
- MOTIEL, M. et al. Nanoparticle-Based Rifampicin Delivery System Development. **Molecules (Basel, Switzerland)**, v. 26, n. 7, 2021.
- MOUNTZIOS, G.; PENTHEROUDAKIS, G.; CARMELIET, P. Bevacizumab and micrometastases: Revisiting the preclinical and clinical rollercoaster. **Pharmacology and Therapeutics**, v. 141, n. 2, p. 117–124, fev. 2014.
- MOVAHEDPOUR, A. et al. A brief overview on the application and sources of α -amylase and expression hosts properties in order to production of recombinant α -amylase. **Biotechnology and applied biochemistry**, v. 69, n. 2, p. 650–659, 1 abr. 2022.
- MOY, L. BI-RADS Category 3 Is a Safe and Effective Alternative to Biopsy or Surgical Excision. **Radiology**, v. 296, n. 1, p. 42–43, 1 jul. 2020.
- MUKHERJI, S. K. Bevacizumab (avastin). **American Journal of Neuroradiology**, v. 31, n. 2, p. 235–236, fev. 2010.

- MURACA, F. et al. Ultrasmall Gold Nanoparticle Cellular Uptake: Influence of Transient Bionano Interactions. **ACS applied bio materials**, v. 3, n. 6, p. 3800–3808, 15 jun. 2020.
- NABHOLTZ, J. M. et al. Docetaxel (Taxotere) in combination with anthracyclines in the treatment of breast cancer. **Seminars in Oncology**, v. 27, n. 2 SUPPL. 3, p. 11–18, 2000.
- NAGINI, S. Breast Cancer: Current Molecular Therapeutic Targets and New Players. **Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry**, v. 17, n. 2, p. 152–163, 24 jan. 2017a.
- NAGINI, S. Breast Cancer: Current Molecular Therapeutic Targets and New Players. **Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry**, v. 17, n. 2, p. 152–163, 24 jan. 2017b.
- NAHHAT, F. et al. Breast cancer quality of care in Syria: screening, diagnosis, and staging. **BMC cancer**, v. 23, n. 1, 1 dez. 2023.
- NAIR, A. V. et al. Characterizing the interactions of organic nanoparticles with renal epithelial cells in vivo. **ACS nano**, v. 9, n. 4, p. 3641–3653, 28 abr. 2015.
- NAJAH-MISSAOUI, W.; ARNOLD, R. D.; CUMMINGS, B. S. Safe Nanoparticles: Are We There Yet? **International journal of molecular sciences**, v. 22, n. 1, p. 1–22, 1 jan. 2020.
- NARVÁEZ-NARVÁEZ, D. A. et al. Comparative Analysis of the Physicochemical and Biological Characteristics of Freeze-Dried PEGylated Cationic Solid Lipid Nanoparticles. **Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)**, v. 16, n. 11, 1 nov. 2023.
- NASR, M. et al. In vitro cytotoxicity and transfection efficiency of pdna encoded p53 gene-loaded chitosan-sodium deoxycholate nanoparticles. **International Journal of Nanomedicine**, v. 14, p. 4123–4131, 2019.
- NASR, M.; ABDEL-HAMID, S. Lipid based nanocapsules: a multitude of biomedical applications. **Current pharmaceutical biotechnology**, v. 16, n. 4, p. 322–332, 27 fev. 2015.
- NAUMENKO, V. et al. Intravital microscopy reveals a novel mechanism of nanoparticles excretion in kidney. **Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society**, v. 307, p. 368–378, 10 ago. 2019.
- NAVARRO-RUÍZ, N. E.; REYNA-SEVILLA, A. Spatio-temporal trend of BIRADS classification suggestive of malignancy: a national analysis of mammograms, 2013-2017. **Gaceta medica de Mexico**, v. 157, n. 2, p. 167–173, 2021.
- NAYAK, V. K. R. et al. Triglyceride Glucose (TyG) Index: A surrogate biomarker of insulin resistance. **JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association**, v. 72, n. 5, p. 986–988, 1 maio 2022.
- NEAGU, M. et al. Chemically induced skin carcinogenesis: Updates in experimental models (Review). **Oncology Reports**, v. 35, n. 5, p. 2516–2528, 1 maio 2016.
- NĚMCOVÁ-FÜRSTOVÁ, V. et al. Characterization of acquired paclitaxel resistance of breast cancer cells and involvement of ABC transporters. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 310, p. 215–228, 1 nov. 2016.
- NICOLINI, A.; FERRARI, P.; DUFFY, M. J. Prognostic and predictive biomarkers in breast cancer: Past, present and future. **Seminars in Cancer Biology**, v. 52, n. Pt 1, p. 56–73, 1 out. 2018.

- NONBOE, M. H. et al. Impact of COVID-19 pandemic on breast and cervical cancer screening in Denmark: A register-based study. **eLife**, v. 12, 1 mar. 2023.
- NOWAK-JARY, J.; MACHNICKA, B. In vivo Biodistribution and Clearance of Magnetic Iron Oxide Nanoparticles for Medical Applications. **International journal of nanomedicine**, v. 18, p. 4067–4100, 2023.
- NUGUE, G. et al. Monitoring Monoclonal Antibody Delivery in Oncology: The Example of Bevacizumab. **PLoS ONE**, v. 8, n. 8, 12 ago. 2013.
- ODLE, T. G. Precision medicine in breast cancer. **Radiologic Technology**, v. 88, n. 4, p. 401M-424M, 1 mar. 2017a.
- ODLE, T. G. Precision medicine in breast cancer. **Radiologic Technology**, v. 88, n. 4, p. 401M-424M, 1 mar. 2017b.
- OLARINOYE-AKOREDE, S. A.; LAWAL, S.; IBRAHIM, M. Z. Imaging classification and BIRADS assessment of cystic breast lesions with pathologic correlates. a 5-year experience in Zaria, North West Nigeria. **African health sciences**, v. 23, n. 3, p. 254–260, 11 out. 2023.
- OLVER, I. Cancer control—A global perspective. **European Journal of Cancer Care**, v. 26, n. 1, 1 jan. 2017.
- OMEIS, F. et al. Plasmonic Resonant Nanoantennas Induce Changes in the Shape and the Intensity of Infrared Spectra of Phospholipids. **Molecules (Basel, Switzerland)**, v. 27, n. 1, 1 jan. 2021.
- ONORATI, A. V. et al. Targeting autophagy in cancer. **Cancer**, v. 124, n. 16, p. 3307–3318, 1 ago. 2018.
- OROOJALIAN, F. et al. Immune Cell Membrane-Coated Biomimetic Nanoparticles for Targeted Cancer Therapy. **Small (Weinheim an der Bergstrasse, Germany)**, v. 17, n. 12, 1 mar. 2021.
- OVACIK, M.; LIN, K. Tutorial on Monoclonal Antibody Pharmacokinetics and Its Considerations in Early Development. **Clinical and Translational Science**, v. 11, n. 6, p. 540–552, 1 nov. 2018.
- OZSARAN, Z.; ALANYALI, S. D. Metastatic breast cancer. **Principles and Practice of Modern Radiotherapy Techniques in Breast Cancer**, v. 88, n. 5, p. 107–114, 1 jan. 2013.
- P, R. et al. Value of BI-RADS 3 Audits. **Biomedical journal of scientific & technical research**, v. 41, n. 5, 14 fev. 2022.
- PACHIYAPPAN, S. et al. Surfactant-mediated synthesis of polyhydroxybutyrate (PHB) nanoparticles for sustained drug delivery. **IET nanobiotechnology**, v. 13, n. 4, p. 414–425, 2019.
- PALACIOS-ALONSO, P. et al. Predicting the size and morphology of nanoparticle clusters driven by biomolecular recognition. **Soft matter**, v. 19, n. 46, p. 8929–8944, 20 jul. 2023.
- PAPAGIANNOPOULOU, D. Technetium-99m radiochemistry for pharmaceutical applications. **Journal of labelled compounds & radiopharmaceuticals**, v. 60, n. 11, p. 502–520, 1 set. 2017.

PARK, J. et al. Alliance with EPR Effect: Combined Strategies to Improve the EPR Effect in the Tumor Microenvironment. **Theranostics**, v. 9, n. 26, p. 8073–8090, 2019.

PARK, J. W.; HAN, J. W. **Targeting epigenetics for cancer therapy** *Archives of Pharmacal Research* Pharmaceutical Society of Korea, , 4 fev. 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30806885/>>. Acesso em: 27 jun. 2021

PARTAIN, B. D. et al. The clearance and biodistribution of magnetic composite nanoparticles in healthy and osteoarthritic rat knees. **Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society**, v. 321, p. 259–271, 10 maio 2020.

PATTERSON, A. D. et al. Molecular Regulation of Carcinogenesis: Friend and Foe. **Toxicological Sciences**, v. 165, n. 2, p. 277–283, 1 out. 2018.

PAZDUR, R. et al. The taxoids: paclitaxel (Taxol®) and docetaxel (Taxotere®). **Cancer Treatment Reviews**, v. 19, n. 4, p. 351–386, 1993.

PEAIRS, K. S. et al. Screening for breast cancer. **Seminars in Oncology**, v. 44, n. 1, p. 60–72, 1 fev. 2017.

PEART, O. Breast intervention and breast cancer treatment options. **Radiologic Technology**, v. 86, n. 5, p. 535M-562M, 2015.

PELTIER, S. et al. Enhanced oral paclitaxel bioavailability after administration of paclitaxel-loaded lipid nanocapsules. **Pharmaceutical Research**, v. 23, n. 6, p. 1243–1250, 25 maio 2006.

PENG, C. et al. Tuning the In Vivo Transport of Anticancer Drugs Using Renal-Clearable Gold Nanoparticles. **Angewandte Chemie (International ed. in English)**, v. 58, n. 25, p. 8479–8483, 17 jun. 2019.

PENG, X. et al. Nanoparticle-based approaches to target the lymphatic system for antitumor treatment. **Cellular and molecular life sciences : CMLS**, v. 78, n. 12, p. 5139–5161, 1 jun. 2021.

PETERS, J. M.; GONZALEZ, F. J. The Evolution of Carcinogenesis. **Toxicological Sciences**, v. 165, n. 2, p. 272–276, 1 out. 2018.

PETRELLI, F.; BORGONOVO, K.; BARNI, S. Targeted delivery for breast cancer therapy: The history of nanoparticle-albumin-bound paclitaxel. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, v. 11, n. 8, p. 1413–1432, jun. 2010.

PICUS, J.; SCHULTZ, M. Docetaxel (Taxotere) as monotherapy in the treatment of hormone- refractory prostate cancer: Preliminary results. **Seminars in Oncology**, v. 26, n. 5 SUPPL. 17, p. 14–18, 1999.

PILLERON, S. et al. Global cancer incidence in older adults, 2012 and 2035: A population-based study. **International Journal of Cancer**, v. 144, n. 1, p. 49–58, 1 jan. 2019.

PINKER, K. et al. Precision medicine and radiogenomics in breast cancer: New approaches toward diagnosis and treatment. **Radiology**, v. 287, n. 3, p. 732–747, 1 jun. 2018.

PINTO, S. R. et al. Adverse Reactions to Radiopharmaceuticals. <https://doi.org/10.1177/2168479017716717>, v. 52, n. 1, p. 109–113, 30 jun. 2017.

- PINTO, S. R. et al. Cytotoxicity, genotoxicity, transplacental transfer and tissue disposition in pregnant rats mediated by nanoparticles: the case of magnetic core mesoporous silica nanoparticles. **Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology**, v. 46, n. sup2, p. 527–538, 5 nov. 2018.
- PIOTROWSKI, I. et al. Carcinogenesis induced by low-dose radiation. **Radiology and Oncology**, v. 51, n. 4, p. 369–377, 1 nov. 2017.
- PLANCHARD, D. Bevacizumab in non-small-cell lung cancer: A review. **Expert Review of Anticancer Therapy**, v. 11, n. 8, p. 1163–1179, ago. 2011.
- PORPORATO, P. E. et al. Mitochondrial metabolism and cancer. **Cell Research**, v. 28, n. 3, p. 265–280, 1 mar. 2018.
- POWELL, L. G. et al. An in vitro investigation of the hepatic toxicity of PEGylated polymeric redox responsive nanoparticles. **RSC advances**, v. 12, n. 20, p. 12860–12870, 27 abr. 2022.
- PROVENZANO, E.; ULANER, G. A.; CHIN, S. F. Molecular Classification of Breast Cancer. **PET Clinics**, v. 13, n. 3, p. 325–338, 1 jul. 2018.
- PURI, S. et al. Evolution of nanomedicine formulations for targeted delivery and controlled release. **Advanced drug delivery reviews**, v. 200, 1 set. 2023.
- QI, Q. et al. Properties of humidity sensing ZnO nanorods-base sensor fabricated by screen-printing. **Sensors and Actuators B: Chemical**, v. 133, n. 2, p. 638–643, 12 ago. 2008.
- QI, Q. et al. A novel systemic inflammation response index (SIRI) for predicting the survival of patients with pancreatic cancer after chemotherapy. **Cancer**, v. 122, n. 14, p. 2158–2167, 15 jul. 2016.
- QIN, Y. et al. Augmented expression of cardiac ankyrin repeat protein is induced by pemetrexed and a possible marker for the pemetrexed resistance in mesothelioma cells. **Cancer Cell International**, v. 17, n. 1, p. 120, 11 dez. 2017.
- QUAGLINO, E.; CONTI, L.; CAVALLO, F. Breast cancer stem cell antigens as targets for immunotherapy. **Seminars in Immunology**, v. 47, 1 fev. 2020.
- RAHIM, A. et al. Positive predictive value of Birads IV Lesions on mammogram in detection of breast carcinoma. **JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association**, v. 72, n. 9, 1 set. 2022.
- RAHMAN, L. et al. Multi-walled carbon nanotube-induced genotoxic, inflammatory and pro-fibrotic responses in mice: Investigating the mechanisms of pulmonary carcinogenesis. **Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis**, v. 823, p. 28–44, nov. 2017.
- RAJ, S. D. et al. Management of BIRADS 3, 4A, and 4B Lesions Diagnosed as Pure Papilloma by Ultrasound-Guided Core Needle Biopsy: Is Surgical Excision Necessary? **Academic radiology**, v. 26, n. 7, p. 909–914, 1 jul. 2019.
- RAKHA, E. A.; GREEN, A. R. Molecular classification of breast cancer: what the pathologist needs to know. **Pathology**, v. 49, n. 2, p. 111–119, 1 fev. 2017.
- RAMAN, S. et al. Polymeric Nanoparticles for Brain Drug Delivery - A Review. **Current drug metabolism**, v. 21, n. 9, p. 649–660, 8 maio 2020.

- RAMLI, N. A. et al. Physicochemical characteristics of liposome encapsulation of stingless bees' propolis. **Heliyon**, v. 7, n. 4, 1 abr. 2021.
- RAVANSHAD, R. et al. Application of nanoparticles in cancer detection by Raman scattering based techniques. **Nano Reviews & Experiments**, v. 9, n. 1, p. 1373551, 19 jan. 2018.
- RAWAL, S.; PATEL, M. M. Threatening cancer with nanoparticle aided combination oncotherapy. **Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society**, v. 301, p. 76–109, 10 maio 2019.
- REDDY, T. P. et al. A comprehensive overview of metaplastic breast cancer: clinical features and molecular aberrations. **Breast Cancer Research**, v. 22, n. 1, 1 dez. 2020.
- REED, M. E. M. C. et al. Invasive lobular carcinoma of the breast: Morphology, biomarkers and 'omics. **Breast Cancer Research**, v. 17, n. 1, 30 jan. 2015.
- REGAZZI, M.; GOLAY, J.; MOLINARO, M. Monoclonal Antibody Monitoring: Clinically Relevant Aspects, A Systematic Critical Review. **Therapeutic drug monitoring**, v. 42, n. 1, p. 45–56, 1 fev. 2020.
- RIBNIKAR, D. et al. **Breast Cancer Under Age 40: a Different Approach** Current Treatment Options in Oncology Springer Science and Business Media, LLC, , 1 abr. 2015.
- RICCI-JUNIOR, E. et al. Nanocarriers as phototherapeutic drug delivery system: Appraisal of three different nanosystems in an in vivo and in vitro exploratory study. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, v. 21, p. 43–49, 1 mar. 2018.
- RICHFIELD, O. et al. Rational nanoparticle design: Optimization using insights from experiments and mathematical models. **Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society**, v. 360, p. 772–783, 1 ago. 2023.
- RILEY, R. S. et al. Delivery technologies for cancer immunotherapy. **Nature reviews. Drug discovery**, v. 18, n. 3, p. 175–196, 1 mar. 2019.
- RODALLEC, A. et al. Docetaxel–trastuzumab stealth immunoliposome: Development and in vitro proof of concept studies in breast cancer. **International Journal of Nanomedicine**, v. 13, p. 3451–3465, 18 jun. 2018.
- ROGOSIN, S.; SANDLER, A. B. Beyond bevacizumab: Antiangiogenic agents. **Clinical Lung Cancer**, v. 13, n. 5, p. 326–333, set. 2012.
- RÖNKKÖ, T.; TIMONEN, H. Overview of Sources and Characteristics of Nanoparticles in Urban Traffic-Influenced Areas. **Journal of Alzheimer's disease : JAD**, v. 72, n. 1, p. 15–28, 2019.
- ROSCHER, H. et al. Creatine Supplementation and Brain Health. **Nutrients**, v. 13, n. 2, p. 1–10, 1 fev. 2021.
- ROSEN, L. S.; JACOBS, I. A.; BURKES, R. L. Bevacizumab in Colorectal Cancer: Current Role in Treatment and the Potential of Biosimilars. **Targeted Oncology**, v. 12, n. 5, p. 599–610, 1 out. 2017.
- ROSSI, L. et al. Bevacizumab in ovarian cancer: A critical review of phase III studies. **Oncotarget**, v. 8, n. 7, p. 12389–12405, 2017.

- ROSSI, L.; MAZZARA, C.; PAGANI, O. **Diagnosis and Treatment of Breast Cancer in Young Women** *Current Treatment Options in Oncology* Springer, , 1 dez. 2018a. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31776799/>>. Acesso em: 1 jun. 2021
- ROSSI, L.; MAZZARA, C.; PAGANI, O. Diagnosis and Treatment of Breast Cancer in Young Women. **Current Treatment Options in Oncology**, v. 20, n. 12, 1 dez. 2018b.
- ROULOT, A. et al. Hétérogénéité tumorale des cancers du sein. **Annales de Biologie Clinique**, v. 74, n. 6, p. 653–660, 1 nov. 2016a.
- ROULOT, A. et al. Hétérogénéité tumorale des cancers du sein. **Annales de Biologie Clinique**, v. 74, n. 6, p. 653–660, 1 nov. 2016b.
- ROULOT, A. et al. Hétérogénéité tumorale des cancers du sein. **Annales de Biologie Clinique**, v. 74, n. 6, p. 653–660, 1 nov. 2016c.
- ROUSSEL, E. et al. Novel Imaging Methods for Renal Mass Characterization: A Collaborative Review. **European urology**, v. 81, n. 5, p. 476–488, 1 maio 2022.
- ROWINSKY, E. K.; CAZENAVE, L. A.; DONEHOWER, R. C. Taxol: A novel investigational antimicrotubule agent. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 82, n. 15, p. 1247–1259, 1 ago. 1990.
- RUSSNES, H. G. et al. Breast Cancer Molecular Stratification: From Intrinsic Subtypes to Integrative Clusters. **American Journal of Pathology**, v. 187, n. 10, p. 2152–2162, 1 out. 2017.
- SABOURIAN, P. et al. Effect of Physico-Chemical Properties of Nanoparticles on Their Intracellular Uptake. **International journal of molecular sciences**, v. 21, n. 21, p. 1–20, 1 nov. 2020.
- SAIFI, M. A.; KHAN, W.; GODUGU, C. Cytotoxicity of Nanomaterials: Using Nanotoxicology to Address the Safety Concerns of Nanoparticles. **Pharmaceutical nanotechnology**, v. 6, n. 1, p. 3–16, 16 abr. 2018.
- SAK, K. Current epidemiological knowledge about the role of flavonoids in prostate carcinogenesis. **Experimental oncology**, v. 39, n. 2, p. 98–105, jul. 2017.
- SAKAI-KATO, K. et al. Robust Nanoparticle Morphology and Size Analysis by Atomic Force Microscopy for Standardization. **Chemical & pharmaceutical bulletin**, v. 68, n. 8, p. 791–796, 2020.
- SAKAI, T.; UENO, T. Local management after neoadjuvant treatment for breast cancer. **Chinese Clinical Oncology**, v. 9, n. 3, 1 jun. 2020.
- SÁNCHEZ, A.; MEJÍA, S. P.; OROZCO, J. Recent Advances in Polymeric Nanoparticle-Encapsulated Drugs against Intracellular Infections. **Molecules (Basel, Switzerland)**, v. 25, n. 16, 1 ago. 2020.
- SANCHO-GARNIER, H.; COLONNA, M. Breast cancer epidemiology. **Presse Medicale**, v. 48, n. 10, p. 1076–1084, 1 out. 2019.
- SANTAMARIA, C. M. et al. Drug delivery systems for prolonged duration local anesthesia. **Materials Today**, v. 20, n. 1, p. 22–31, jan. 2017.

SARMA, A. et al. Therapeutic nanostructures and nanotoxicity. **Journal of applied toxicology : JAT**, v. 41, n. 10, p. 1494–1517, 1 out. 2021.

SARNATSKAYA, V. et al. Biological activity of cerium dioxide nanoparticles. **Journal of biomedical materials research. Part A**, v. 108, n. 8, p. 1703–1712, 1 ago. 2020.

SARPARANTA, M. et al. Multimodality labeling strategies for the investigation of nanocrystalline cellulose biodistribution in a mouse model of breast cancer. **Nuclear medicine and biology**, v. 80–81, p. 1–12, 1 jan. 2020.

SASSO, E. B. et al. Amylase concentration and activity in the amniotic fluid of fetal rats with retinoic acid induced myelomeningocele. **The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians**, v. 35, n. 1, p. 147–154, 2022.

SAWAKI, M.; SHIEN, T.; IWATA, H. TNM classification of malignant tumors (Breast Cancer Study Group). **Japanese Journal of Clinical Oncology**, v. 49, n. 3, p. 228–231, 1 mar. 2019.

SAWIE, H. G. et al. Effect of alpha-lipoic acid and caffeine-loaded chitosan nanoparticles on obesity and its complications in liver and kidney in rats. **Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology**, v. 396, n. 11, p. 3017–3031, 1 nov. 2023.

SCHMEISER, H. H. et al. DNA damage in human whole blood caused by radiopharmaceuticals evaluated by the comet assay. **Mutagenesis**, 20 maio 2019.

SCHMIDT, M. O. et al. The Role of Fibroblast Growth Factor-Binding Protein 1 in Skin Carcinogenesis and Inflammation. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 138, n. 1, p. 179–188, jan. 2018.

SCHOMMER, L. et al. Racial Disparities in Breast Cancer Presentation and Diagnosis in COVID-Era Central Texas. **The Journal of surgical research**, v. 288, p. 79–86, 1 ago. 2023.

SCHOTTENFELD, D. An epidemiologic perspective on the stem cell hypothesis in human carcinogenesis. **Cancer Epidemiology**, v. 50, n. Pt A, p. 132–136, 1 out. 2017.

SEVERINO, P. et al. Polímeros sintéticos biodegradáveis: matérias-primas e métodos de produção de micropartículas para uso em drug delivery e liberação controlada. **Polímeros**, v. 21, n. 4, p. 286–292, 1 nov. 2011.

SHAH, N. M. et al. Young Women with Breast Cancer: Fertility Preservation Options and Management of Pregnancy-Associated Breast Cancer. **Annals of Surgical Oncology**, v. 26, n. 5, p. 1214–1224, 15 maio 2019.

SHAHGOLZARI, M.; DIANAT-MOGHADAM, H.; FIERING, S. Multifunctional plant virus nanoparticles in the next generation of cancer immunotherapies. **Seminars in cancer biology**, v. 86, n. Pt 2, p. 1076–1085, 1 nov. 2022.

SHAMSI, M.; ISLAMIAN, J. P. Breast cancer: Early diagnosis and effective treatment by drug delivery tracing. **Nuclear Medicine Review**, v. 20, n. 1, p. 45–48, 31 jan. 2017.

SHAZLY, G. A. Ciprofloxacin Controlled-Solid Lipid Nanoparticles: Characterization, in Vitro Release, and Antibacterial Activity Assessment. **BioMed Research International**, v. 2017, 2017.

- SHEPARD, H. M. et al. Developments in therapy with monoclonal antibodies and related proteins. **Clinical Medicine, Journal of the Royal College of Physicians of London**, v. 17, n. 3, p. 220–232, 1 jun. 2017.
- SHI, Y. et al. The EPR effect and beyond: Strategies to improve tumor targeting and cancer nanomedicine treatment efficacy. **Theranostics**, v. 10, n. 17, p. 7921–7924, 2020.
- SHIEN, T.; IWATA, H. Adjuvant and neoadjuvant therapy for breast cancer. **Japanese Journal of Clinical Oncology**, v. 50, n. 3, p. 225–229, 21 fev. 2020.
- SHIOTANI, A.; FUKUSHIMA, S.; MATSUMOTO, H. Carcinogenesis and gut microbiota. **Japanese Journal of Cancer and Chemotherapy**, v. 46, n. 2, p. 199–204, 2019.
- SHIRVANI, A. et al. Fabrication of edible solid lipid nanoparticle from beeswax/propolis wax by spontaneous emulsification: Optimization, characterization and stability. **Food chemistry**, v. 387, 1 set. 2022.
- SI, M.; LANG, J. The roles of metallothioneins in carcinogenesis. **Journal of Hematology and Oncology**, v. 11, n. 1, 23 ago. 2018.
- SIDDIQI, A. Z. et al. The effect of burst suppression on cerebral blood flow and autoregulation: a scoping review of the human and animal literature. **Frontiers in physiology**, v. 14, 2023.
- SIEGEL MPH, R. L. et al. Cancer statistics, 2023. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 73, n. 1, p. 17–48, 1 jan. 2023.
- SIEGEL, R. L.; MILLER, K. D.; JEMAL, A. Cancer statistics, 2019. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 69, n. 1, p. 7–34, jan. 2019.
- SILVER, J. K. et al. The State of Cancer Rehabilitation in the United States. **Journal of cancer rehabilitation**, v. 1, p. 1–8, 2018.
- SINGH, D.; SINGH, A. K.; TIWARI, S. Breast Thermography as an Adjunct Tool to Monitor the Chemotherapy Response in a Triple Negative BIRADS V Cancer Patient: A Case Study. **IEEE transactions on medical imaging**, v. 41, n. 3, p. 737–745, 1 mar. 2022.
- SINGLA, V. et al. The conundrum of breast cancer mimics. **Current problems in diagnostic radiology**, mar. 2024.
- SINHA, D. et al. Can strain elastography be used in reclassification of indeterminate breast lesions in BIRADS lexicon?: A prospective study. **The Indian journal of radiology & imaging**, v. 30, n. 4, p. 493–499, 1 out. 2020.
- SINIBALDI, V. J. Docetaxel treatment in the elderly patient with hormone refractory prostate cancer. **Clinical interventions in aging**, v. 2, n. 4, p. 555–560, 2007.
- SINJAB, A. et al. Field carcinogenesis in cancer evolution: What the cell is going on? **Cancer Research**, v. 80, n. 22, p. 4888–4891, 15 nov. 2020.
- SKOTLAND, T. et al. Biodistribution, pharmacokinetics and excretion studies of intravenously injected nanoparticles and extracellular vesicles: Possibilities and challenges. **Advanced drug delivery reviews**, v. 186, 1 jul. 2022.
- SMALL, G. R.; RUDDY, T. D. Straightening out the wrinkles in technetium-99m-labeled

bone scintigraphy tracer assessment of cardiac amyloidosis. **Journal of Nuclear Cardiology**, 11 abr. 2019.

SMITH-RYAN, A. E. et al. Creatine Supplementation in Women's Health: A Lifespan Perspective. **Nutrients**, v. 13, n. 3, p. 1–17, 1 mar. 2021.

SMITH, A. J.; SMITH, L. A. Viral Carcinogenesis. **Progress in Molecular Biology and Translational Science**, v. 144, p. 121–168, 2016.

SOFIAS, A. M. et al. The battle of “nano” paclitaxel. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 122, p. 20–30, 1 dez. 2017.

SOLANKI, M.; VISSCHER, D. Pathology of breast cancer in the last half century. **Human Pathology**, v. 95, p. 137–148, 1 jan. 2020.

SON, S. H. et al. White blood cell labeling with Technetium-99m (99mTc) using red blood cell extracellular vesicles-mimetics. **Blood cells, molecules & diseases**, v. 80, 1 fev. 2020.

SON, Y.-O. Molecular Mechanisms of Nickel-Induced Carcinogenesis. **Endocrine, metabolic & immune disorders drug targets**, v. 20, n. 7, p. 1015–1023, 27 nov. 2020.

SONG, J. I.; DUMAIS, M. R. From yew to us: the curious development of taxol. **Journal of the American Medical Association**, v. 266, n. 9, p. 1281, 4 set. 1991.

SONNENSCHN, C.; SOTO, A. M. Carcinogenesis explained within the context of a theory of organisms. **Progress in Biophysics and Molecular Biology**, v. 122, n. 1, p. 70–76, 1 out. 2016.

SOPPIMATH, K. S. et al. Biodegradable polymeric nanoparticles as drug delivery devices. **Journal of Controlled Release**, v. 70, n. 1–2, p. 1–20, 29 jan. 2001.

SPICK, C. et al. Breast lesions classified as probably benign (BI-RADS 3) on magnetic resonance imaging: a systematic review and meta-analysis. **European radiology**, v. 28, n. 5, p. 1919–1928, 1 maio 2018.

STACHS, A. et al. Benign breast disease in women. **Deutsches Arzteblatt International**, v. 116, n. 33–34, p. 565–573, 19 ago. 2019.

STANISZEWSKA, M. et al. [Virulence factors of *Candida albicans*]. **Przegląd epidemiologiczny** Przegl Epidemiol, , 2012. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23484392/>>. Acesso em: 29 nov. 2020

STANIZZO, M. R. et al. Psychological Distress in Breast Cancer Patients during the Italian COVID-19 Pandemic. **International journal of environmental research and public health**, v. 19, n. 18, 1 set. 2022.

STANKOVIC, B. et al. Immune Cell Composition in Human Non-small Cell Lung Cancer. **Frontiers in Immunology**, v. 9, p. 3101, 1 fev. 2019.

STARSICH, F. H. L.; HERRMANN, I. K.; PRATSINIS, S. E. Nanoparticles for Biomedicine: Coagulation During Synthesis and Applications. **Annual Review of Chemical and Biomolecular Engineering**, v. 10, n. 1, p. 155–174, 7 jun. 2019.

STOPFORTH, R. J.; CLEARY, K. L. S.; CRAGG, M. S. Regulation of Monoclonal Antibody Immunotherapy by FcγRIIB. **Journal of Clinical Immunology**, v. 36, p. 88–94, 1 maio 2016.

STOTHERS, L. A. et al. Analysis of radioactive waste generated during the cyclotron production of ^{99m}Tc . **Physics in medicine and biology**, v. 64, n. 5, 2019.

SUÁIREZ-GARCÍA-A, S. et al. Hybrid Metal-Phenol Nanoparticles with Polydopamine-like Coating for PET/SPECT/CT Imaging. **ACS applied materials & interfaces**, v. 13, n. 9, p. 10705–10718, 10 mar. 2021.

SUBHAN, M. A. et al. Recent Advances in Tumor Targeting via EPR Effect for Cancer Treatment. **Journal of personalized medicine**, v. 11, n. 6, 1 jun. 2021.

SUGIE, T. Immunotherapy for metastatic breast cancer. **Chinese Clinical Oncology**, v. 7, n. 3, 1 jun. 2018.

SULTANA, S. et al. Stability issues and approaches to stabilised nanoparticles based drug delivery system. **Journal of drug targeting**, v. 28, n. 5, p. 468–486, 27 maio 2020.

SUN, R. et al. The tumor EPR effect for cancer drug delivery: Current status, limitations, and alternatives. **Advanced drug delivery reviews**, v. 191, 1 dez. 2022.

SUN, W. et al. Advances in the techniques and methodologies of cancer gene therapy. **Discovery medicine**, v. 27, n. 146, p. 45–55, 2019.

SZE, D.; MILLER, K.; NEILAN, B. Development of Taxol and Other Endophyte Produced Anti-Cancer Agents. **Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery**, v. 3, n. 1, p. 14–19, 18 abr. 2008.

TABATABAEI, S. N. et al. Co-delivery of miR-181a and melphalan by lipid nanoparticles for treatment of seeded retinoblastoma. **Journal of Controlled Release**, 15 fev. 2019.

TAHARA, R. K. et al. Bone Metastasis of Breast Cancer. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, v. 1152, p. 105–129, 2019.

TAN, Q. et al. Current development in nanoformulations of docetaxel. **Expert Opinion on Drug Delivery**, v. 9, n. 8, p. 975–990, ago. 2012.

TAN, T. J. et al. **What is the role of immunotherapy in breast cancer?** Chinese Clinical Oncology AME Publishing Company, , 1 abr. 2018a. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29764158/>>. Acesso em: 1 jun. 2021

TAN, T. J. et al. What is the role of immunotherapy in breast cancer? **Chinese Clinical Oncology**, v. 7, n. 2, 1 abr. 2018b.

TANG, W. et al. XGboost Prediction Model Based on 3.0T Diffusion Kurtosis Imaging Improves the Diagnostic Accuracy of MRI BiRADS 4 Masses. **Frontiers in oncology**, v. 12, 17 mar. 2022.

TESAN, F. et al. Characterization and biodistribution of bevacizumab TPGS-based nanomicelles: Preliminary studies. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 36, p. 95–98, 2016.

THORAT, M. A.; BALASUBRAMANIAN, R. Breast cancer prevention in high-risk women. **Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology**, v. 65, p. 18–31, 1 maio 2020.

TIAN, F. et al. Microfluidic technologies for nanoparticle formation. **Lab on a chip**, v. 22, n. 3, p. 512–529, 7 fev. 2022.

- TORRE, L. A. et al. Global cancer in women: Burden and trends. **Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention**, v. 26, n. 4, p. 444–457, 1 abr. 2017.
- TOSELLO, G. et al. Breast surgery for metastatic breast cancer. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2018, n. 3, 15 mar. 2018.
- TRABUCCO, L. et al. Characterizing Conformational Change of a Thermoresponsive Polymeric Nanoparticle with Raman Spectroscopy. **Sensors (Basel, Switzerland)**, v. 23, n. 12, 1 jun. 2023.
- TRAIL, P. A.; DUBOWCHIK, G. M.; LOWINGER, T. B. Antibody drug conjugates for treatment of breast cancer: Novel targets and diverse approaches in ADC design. **Pharmacology and Therapeutics**, v. 181, p. 126–142, 1 jan. 2018.
- TRAPANI, D.; RAJASEKAR, A. K. A.; MATHEW, A. More options for adjuvant treatment of HER2-positive breast cancer: How to choose wisely? **International Journal of Cancer**, v. 145, n. 11, p. 2901–2906, 1 dez. 2019.
- TSANG, J. Y. S.; TSE, G. M. Molecular Classification of Breast Cancer. **Advances in Anatomic Pathology**, v. 27, n. 1, p. 27–35, 1 jan. 2020a.
- TSANG, J. Y. S.; TSE, G. M. Molecular Classification of Breast Cancer. **Advances in Anatomic Pathology**, v. 27, n. 1, p. 27–35, 1 jan. 2020b.
- TURANLI, Y.; ACARTÜRK, F. Preparation and characterization of colon-targeted pH/Time-dependent nanoparticles using anionic and cationic polymethacrylate polymers. **European journal of pharmaceutical sciences : official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences**, v. 171, 1 abr. 2022.
- TÜRK, G. et al. Is biopsy necessary? Role of DCE-MRI in BIRADS-3 lesions. **Diagnostic and interventional radiology (Ankara, Turkey)**, v. 26, n. 6, p. 552–556, 2020.
- UEDA, N. et al. Therapy-related acute myeloid leukemia after chemotherapy in extensive disease-small cell lung cancer. **Clinical Case Reports**, v. 7, n. 1, p. 100–103, jan. 2019.
- UPADHYAY, S. et al. Role of immune system in tumor progression and carcinogenesis. **Journal of Cellular Biochemistry**, v. 119, n. 7, p. 5028–5042, 1 jul. 2018.
- UPPAL, S. et al. Nanoparticulate-based drug delivery systems for small molecule anti-diabetic drugs: An emerging paradigm for effective therapy. **Acta Biomaterialia**, v. 81, p. 20–42, nov. 2018.
- URAL, M. S. et al. Quantification of drug loading in polymeric nanoparticles using AFM-IR technique: a novel method to map and evaluate drug distribution in drug nanocarriers. **The Analyst**, v. 147, n. 23, p. 5564–5578, 31 out. 2022.
- USMANI, S. et al. Neuroendocrine differentiation in castration resistant prostate cancer. Nuclear medicine radiopharmaceuticals and imaging techniques: A narrative review. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, v. 138, p. 29–37, jun. 2019.
- VAN HOECKE, L.; ROOSE, K. How mRNA therapeutics are entering the monoclonal antibody field. **Journal of Translational Medicine**, v. 17, n. 1, 22 fev. 2019.
- VENKATESHAIAH, A. et al. Microscopic Techniques for the Analysis of Micro and Nanostructures of Biopolymers and Their Derivatives. **Polymers**, v. 12, n. 3, 1 mar. 2020.

VERDOODT, N. et al. Development of a rapid and sensitive immunosensor for the detection of bacteria. **Food chemistry**, v. 221, p. 1792–1796, 15 abr. 2017.

VINOGRADOVA, Y.; COUPLAND, C.; HIPPISEY-COX, J. Use of hormone replacement therapy and risk of breast cancer: Nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. **The BMJ**, v. 371, 28 out. 2020.

WADIA, R. et al. Comparison of Natural Language Processing and Manual Coding for the Identification of Cross-Sectional Imaging Reports Suspicious for Lung Cancer. **JCO Clinical Cancer Informatics**, v. 2, n. 2, p. 1–7, nov. 2018.

WAKS, A. G.; WINER, E. P. Breast Cancer Treatment: A Review. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 321, n. 3, p. 288–300, 22 jan. 2019.

WALKER-SMITH, T. L.; PECK, J. Genetic and Genomic Advances in Breast Cancer Diagnosis and Treatment. **Nursing for Women's Health**, v. 23, n. 6, p. 518–525, 1 dez. 2019.

WANG, H.; MAO, X. Evaluation of the efficacy of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. **Drug Design, Development and Therapy**, v. 14, p. 2423–2433, 2020.

WANG, J. et al. Targeted nanoparticles for precise cancer therapy. **Science China. Life sciences**, v. 62, n. 10, p. 1392–1395, 1 out. 2019.

WAPNIR, I. L.; KHAN, A. Current strategies for the management of locoregional breast cancer recurrence. **ONCOLOGY (United States)**, v. 33, n. 1, p. 19–25, 2019.

WATABE, D.; AMANO, H. Development of psoriasis during docetaxel therapy in a patient with non-small-cell lung cancer. **Journal of Dermatology**, v. 47, n. 12, p. e427–e428, 1 dez. 2020.

WATANABE, M. The main target of carcinogenesis is not DNA. **Japanese Journal of Cancer and Chemotherapy**, v. 42, n. 13, p. 2409–2413, 1 dez. 2015.

WEAVER, B. A. How Taxol/paclitaxel kills cancer cells. **Molecular Biology of the Cell**, v. 25, n. 18, p. 2677–2681, 15 set. 2014.

WEI, S. M. et al. Characterization of tea tree oil nanoemulsion and its acute and subchronic toxicity. **Regulatory toxicology and pharmacology : RTP**, v. 124, 1 ago. 2021.

WEISMANN, C. Ultrasound elastography techniques in breast cancer. **Radiologe**, v. 61, n. 2, p. 170–176, 1 fev. 2021.

WEISS, A. V. et al. Mechanical properties of gelatin nanoparticles in dependency of crosslinking time and storage. **Colloids and surfaces. B, Biointerfaces**, v. 175, p. 713–720, 1 mar. 2019.

WESTHOFF, C. L.; PIKE, M. C. Hormonal contraception and breast cancer. **Contraception**, v. 98, n. 3, p. 171–173, 1 set. 2018.

WHARAM, J. F. et al. Breast cancer diagnosis and treatment after high-deductible insurance enrollment. **Journal of Clinical Oncology**, v. 36, n. 11, p. 1121–1127, 10 abr. 2018.

WIGNER, P. et al. The Interplay between Oxidative Stress, Inflammation and Angiogenesis in Bladder Cancer Development. **International Journal of Molecular**

Sciences 2021, Vol. 22, Page 4483, v. 22, n. 9, p. 4483, 25 abr. 2021.

WILKINSON, L.; GATHANI, T. Understanding breast cancer as a global health concern. **The British journal of radiology**, v. 95, n. 1130, 2022.

WILLART, J. F. et al. The melting of glucose. **International journal of pharmaceutics**, v. 626, 15 out. 2022.

WOLSKA-WASHER, A.; ROBAK, T. Safety and Tolerability of Antibody-Drug Conjugates in Cancer. **Drug Safety**, v. 42, n. 2, p. 295–314, 8 fev. 2019.

WONG, J. et al. The Potential Translational Applications of Nanoparticles in Endodontics. **International journal of nanomedicine**, v. 16, p. 2087–2106, 2021.

WOOLF, S. H. et al. Excess Deaths from COVID-19 and Other Causes in the US, March 1, 2020, to January 2, 2021. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 325, n. 17, p. 1786–1789, 4 maio 2021.

WÖRMANN, B. Breast cancer: basics, screening, diagnostics and treatment. **Medizinische Monatsschrift für Pharmazeuten**, v. 40, n. 2, p. 55–64, fev. 2017.

WU, H. J.; CHU, P. Y. Epigenetic regulation of breast cancer stem cells contributing to carcinogenesis and therapeutic implications. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 15, p. 8113, 29 jul. 2021.

WU, J. The Enhanced Permeability and Retention (EPR) Effect: The Significance of the Concept and Methods to Enhance Its Application. **Journal of personalized medicine**, v. 11, n. 8, 1 ago. 2021.

WU, S. et al. Radioactive polymeric nanoparticles for biomedical application. **Drug delivery**, v. 27, n. 1, p. 1544–1561, 1 jan. 2020.

WYSS, P. P. et al. Renal clearance of polymeric nanoparticles by mimicry of glycan surface of viruses. **Biomaterials**, v. 230, 1 fev. 2020.

XIA, C. et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants. **Chinese medical journal**, v. 135, n. 5, p. 584–590, 5 mar. 2022.

XIAO, Y. et al. Interpretable Fine-grained BI-RADS Classification of Breast Tumors. **Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Annual International Conference**, v. 2021, p. 3617–3621, 2021.

XIAO, Y.; DU, J. Superparamagnetic nanoparticles for biomedical applications. **Journal of materials chemistry. B**, v. 8, n. 3, p. 354–367, 2020.

XIONG, F. et al. Obstetric and perinatal outcomes of pregnancies according to initial maternal serum HCG concentrations after vitrified-warmed single blastocyst transfer. **Reproductive BioMedicine Online**, 5 jan. 2019.

XIONG, R. et al. Photothermal Nanomaterial-Mediated Photoporation. **Accounts of chemical research**, v. 56, n. 6, p. 631–643, 21 mar. 2023.

YABROFF, K. R. et al. Association of the COVID-19 Pandemic With Patterns of Statewide Cancer Services. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 114, n. 6, p. 907–909, 1 jun. 2022.

YADAV, M.; DHAGAT, S.; ESWARI, J. S. Structure based drug design and molecular docking studies of anti-cancer molecules paclitaxel, etoposide and topotecan using Novel ligands. **Current Drug Discovery Technologies**, v. 16, 7 mar. 2019.

YAN, J. et al. Diagnosis and treatment of breast cancer in the precision medicine era. **Methods in Molecular Biology**, v. 2204, p. 53–61, 2020.

YANG, C. P. H.; HORWITZ, S. B. Taxol®: The first microtubule stabilizing agent. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 18, n. 8, 10 ago. 2017.

YANG, D. et al. PLGA+Fe₃O₄+PFP Nanoparticles Drug-Delivery Demonstrates Potential Anti-Tumor Effects on Tumor Cells. **Annals of transplantation**, v. 27, 2022.

YANG, F. et al. Breast cancer stem cell: the roles and therapeutic implications. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 74, n. 6, p. 951–966, 1 mar. 2017.

YANG, K. et al. Application of nanoparticles in the diagnosis and treatment of chronic kidney disease. **Frontiers in medicine**, v. 10, 2023.

YIP, C. H.; RHODES, A. Estrogen and progesterone receptors in breast cancer. **Future Oncology**, v. 10, n. 14, p. 2293–2301, 1 nov. 2014.

YU, M. et al. Interactions of Renal-Clearable Gold Nanoparticles with Tumor Microenvironments: Vasculature and Acidity Effects. **Angewandte Chemie (International ed. in English)**, v. 56, n. 15, p. 4314–4319, 3 abr. 2017.

YU, M.; ZHENG, J. Clearance Pathways and Tumor Targeting of Imaging Nanoparticles. **ACS nano**, v. 9, n. 7, p. 6655–6674, 28 jul. 2015.

YU, N. et al. Radioactive organic semiconducting polymer nanoparticles for multimodal cancer theranostics. **Journal of colloid and interface science**, v. 619, p. 219–228, 1 ago. 2022a.

YU, Y. et al. Application of a shear-wave elastography prediction model to distinguish between benign and malignant breast lesions and the adjustment of ultrasound Breast Imaging Reporting and Data System classifications. **Clinical radiology**, v. 77, n. 2, p. e147–e153, 1 fev. 2022b.

YUAN, D. et al. Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling of Nanoparticles. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 108, n. 1, p. 58–72, 1 jan. 2019a.

YUAN, M. et al. The emerging treatment landscape of targeted therapy in non-small-cell lung cancer. **Signal Transduction and Targeted Therapy** 2019 4:1, v. 4, n. 1, p. 1–14, 17 dez. 2019b.

ZAIKI, Y.; ISKANDAR, A.; WONG, T. W. Functionalized chitosan for cancer nano drug delivery. **Biotechnology advances**, v. 67, 1 out. 2023.

ZHANG, C.-H. et al. Systemic Therapy for Hepatocellular Carcinoma: Advances and Hopes. **Current Gene Therapy**, v. 20, n. 2, p. 84–99, 30 jun. 2020a.

ZHANG, E. et al. Current advances in development of new docetaxel formulations. **Expert Opinion on Drug Delivery**, v. 16, n. 3, p. 301–312, 4 mar. 2019a.

ZHANG, E. et al. BIRADS features-oriented semi-supervised deep learning for breast

ultrasound computer-aided diagnosis. **Physics in medicine and biology**, v. 65, n. 12, 21 jun. 2020b.

ZHANG, J. et al. Nanoparticle Therapy for Prostate Cancer: Overview and Perspectives. **Current topics in medicinal chemistry**, v. 19, n. 1, p. 57–73, 28 jan. 2019b.

ZHANG, J.; KHANAL, D.; BANASZAK HOLL, M. M. Applications of AFM-IR for drug delivery vector characterization: infrared, thermal, and mechanical characterization at the nanoscale. **Advanced drug delivery reviews**, v. 192, 1 jan. 2023.

ZHANG, K. et al. Dual antibacterial agents of nano-silver and 12-methacryloyloxydodecylpyridinium bromide in dental adhesive to inhibit caries. **Journal of Biomedical Materials Research - Part B Applied Biomaterials**, v. 101 B, n. 6, p. 929–938, ago. 2013.

ZHANG, K. et al. Preparation and characterization of Sargassum pallidum polysaccharide nanoparticles with enhanced antioxidant activity and adsorption capacity. **International journal of biological macromolecules**, v. 208, p. 196–207, 31 maio 2022a.

ZHANG, L.; BU, P. The two sides of creatine in cancer. **Trends in cell biology**, v. 32, n. 5, p. 380–390, 1 maio 2022.

ZHANG, Q. et al. Supermeres are functional extracellular nanoparticles replete with disease biomarkers and therapeutic targets. **Nature cell biology**, v. 23, n. 12, p. 1240–1254, 1 dez. 2021.

ZHANG, Q. et al. Preparation and characterization of soybean protein isolate-dextran conjugate-based nanogels. **Food chemistry**, v. 384, 1 ago. 2022b.

ZHANG, S. et al. Intra- and peritumoral radiomics for predicting malignant BiRADS category 4 breast lesions on contrast-enhanced spectral mammography: a multicenter study. **European radiology**, v. 33, n. 8, p. 5411–5422, 1 ago. 2023a.

ZHANG, Y. et al. Hepatocellular carcinoma in the noncirrhotic liver: A literature review. **European Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 31, n. 7, p. 743–748, 1 jul. 2019c.

ZHANG, Y. et al. Polymeric nanoparticle-based nanovaccines for cancer immunotherapy. **Materials horizons**, v. 10, n. 2, p. 361–392, 29 nov. 2023b.

ZHANG, Y.; SUN, T.; JIANG, C. Biomacromolecules as carriers in drug delivery and tissue engineering. **Acta Pharmaceutica Sinica B**, v. 8, n. 1, p. 34–50, jan. 2018.

ZHANG, Y.; WEINBERG, R. A. Epithelial-to-mesenchymal transition in cancer: complexity and opportunities. **Frontiers of Medicine**, v. 12, n. 4, p. 361–373, 1 ago. 2018.

ZHANG, Z.; TANG, P. Genomic pathology and biomarkers in breast cancer. **Critical Reviews in Oncogenesis**, v. 22, n. 5–6, p. 411–426, 2017.

ZHOU, H. et al. Communicating assemblies of biomimetic nanocapsules. **Nanoscale**, v. 13, n. 26, p. 11343–11348, 14 jul. 2021.

ZIELINSKA, A. et al. Polymeric Nanoparticles: Production, Characterization, Toxicology and Ecotoxicology. **Molecules (Basel, Switzerland)**, v. 25, n. 16, 1 ago. 2020.

ZOU, X. et al. Multifunctional Drug-Loaded Phase-Change Nanoparticles Inhibit the Epithelial-Mesenchymal Transition of Hepatocellular Carcinoma by Affecting the Activity of Activated Hepatic Stellate Cells. **BioMed research international**, v. 2022, 2022.