

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

Dendrímeros: uma estratégia para a veiculação de um fármaco
anticâncer

José Fernando Topan

Ribeirão Preto
2016

RESUMO

TOPAN, J.F. **Dendrímeros: uma estratégia para a veiculação de um fármaco antitumoral.** 2016. 84f. Tese (Doutorado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2016.

O câncer de mama constitui o segundo tipo de câncer mais frequente no mundo e o mais comum entre as mulheres, devido ao seu alto grau de malignidade. A quimioterapia é utilizada no tratamento de câncer de mama com presença de metástase, dentre os fármacos mais utilizados está o paclitaxel, que atua na desestabilização dos microtúbulos na divisão celular, levando a célula neoplásica a apoptose, porém, o paclitaxel é uma molécula extremamente lipofílica, solubilizada em Cremophor® EL, um tensoativo altamente tóxico utilizado na formulação comercial. O objetivo deste trabalho foi desenvolver complexos dendriméricos com paclitaxel para a otimização da terapia do câncer de mama. Para a quantificação do paclitaxel nos sistemas de liberação desenvolvidos foram validados métodos analíticos por espectrofotometria UV-Vis e por cromatografia líquida de alta eficiência. Os métodos foram seletivos, linear, precisos e exatos. Para a obtenção de uma formulação concentrada os complexos foram liofilizados. O complexo PAMAM-G₄-NH₂-Paclitaxel foi obtido em diversos meios reacionais, com diferentes faixas de pH, sendo o tampão Hepes, pH 7,4, e água; os meios que obtiveram melhores resultados de complexação, posteriormente foram analisados por DLS e NTA, com diâmetro médio de partícula em 160 nm e potencial zeta catiônico. A caracterização do complexo obtido foi realizada por análises de espectrofotometria no infravermelho e ressonância magnética nuclear. O estudo *in vitro* de liberação do paclitaxel a partir dos complexos dendriméricos foi realizado utilizando membrana de acetato de celulose e quantificação por CLAE. O perfil de liberação demonstrou que após 156 horas, no máximo 35% do fármaco foi liberado. A liberação lenta representa uma vantagem para o tratamento de tumores sólidos, pois idealmente o sistema de liberação deve manter o fármaco encapsulado durante a circulação sanguínea e liberá-lo uma vez acumulado passivamente no sítio tumoral. A citotoxicidade foi avaliada na linhagem tumoral 4T1, através do ensaio do MTT. O complexo PAMAM-G₄-NH₂-Paclitaxel apresentou citotoxicidade 5 vezes maior que a formulação comercial. Na avaliação antitumoral *in vivo* do complexo, foram avaliados a curva do crescimento tumoral, o registro de peso, a sobrevivência dos animais e a proliferação celular com o anticorpo ki 67. O complexo dendrimérico teve efeito estatisticamente significativo na redução do volume tumoral e, através da análise de imunohistoquímica foi confirmada a redução da proliferação celular. Portanto, o complexo PAMAM-G₄-NH₂-Paclitaxel pode representar uma estratégia promissora para o tratamento de câncer de mama e posteriormente deverá ser avaliada por meio de estudos clínicos.

Palavras-chave: câncer de mama, sistemas de liberação, dendrímeros, paclitaxel.

INTRODUÇÃO

E

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1.1. CÂNCER DE MAMA

O câncer é o nome dado a um conjunto de mais de 100 doenças que têm em comum o crescimento desordenado de células, que invadem tecidos e órgãos. Dividindo-se rapidamente, estas células tendem a ser muito agressivas e incontroláveis, determinando a formação de tumores malignos, que podem espalhar-se para outras regiões do corpo (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2016). Atualmente, o câncer tornou-se um grande desafio para a medicina, responsável por mais de 13% de ocorrência de morte a cada ano em todo o mundo. Entre eles o câncer de mama é um dos tipos de câncer mais comum, respondendo por cerca de 460 milhões de mortes a cada ano (PRAMANIK et al., 2016). Estima-se que em 2016, o Brasil deve registrar 596.070 novos casos de câncer, entre os homens, são esperados 295.200 novos casos, e entre as mulheres, 300.870 (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2016).

Dentre vários tipos de câncer, o de mama representa um grave problema de saúde pública, uma vez que, após o câncer pulmonar, constitui o tipo de câncer mais comum em mulheres nos Estados Unidos. Neste país, em 2007, 202.964 mulheres foram diagnosticadas com esta doença, das quais 40.598 foram à óbito (CENTER FOR CONTROL DISEASE AND PREVENTION, 2012). Mundialmente, a relevância desta doença não é diferente, representando uma das principais causas de morte em países em desenvolvimento, superando doenças como a tuberculose e AIDS (ANDERSON; CHU, 2007).

De acordo aos dados do INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA), estima-se que em 2016 serão diagnosticados 67.960 novos casos no Brasil (**Figura 1**), com risco estimado de 56,2 casos para cada 100 mil mulheres, correspondendo a cerca de 28% dos novos casos a cada ano. O câncer de mama também acomete homens, porém é raro, representando apenas 1% do total de casos da doença. Relativamente raro antes dos 35 anos e, acima desta idade, sua incidência cresce progressivamente, especialmente após os 50 anos. Estatísticas indicam aumento da sua incidência tanto nos países desenvolvidos quanto nos países em desenvolvimento. Em 2013 o câncer de mama levou à óbito 14.388 pessoas, sendo 181 homens e 14.206 mulheres. A maioria das mortes ocasionadas por esta patologia deve-se ao surgimento de metástases, em virtude do alto grau de malignidade que estes tumores costumam apresentar (CHANG *et al.*, 2007).


Localização Primária	Casos	%			Localização Primária	Casos	%
Próstata	61.200	28,6%			Mama feminina	57.960	28,1%
Traqueia, Brônquio e Pulmão	17.330	8,1%			Cólon e Reto	17.620	8,6%
Cólon e Reto	16.660	7,8%			Colo do útero	16.340	7,9%
Estômago	12.920	6,0%			Traqueia, Brônquio e Pulmão	10.890	5,3%
Cavidade Oral	11.140	5,2%			Estômago	7.600	3,7%
Esôfago	7.950	3,7%			Corpo do útero	6.950	3,4%
Bexiga	7.200	3,4%			Ovário	6.150	3,0%
Laringe	6.360	3,0%			Glândula Tireoide	5.870	2,9%
Leucemias	5.540	2,6%			Linfoma não Hodgkin	5.030	2,4%
Sistema Nervoso Central	5.440	2,5%			Sistema Nervoso Central	4.830	2,3%

Figura 1. Distribuição dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2016 por sexo, exceto pele não melanoma. Fonte: INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2016.

A sobrevida em cinco anos está aumentando na maioria dos países desenvolvidos, aproximadamente 85% durante o período de 2005 a 2009. Por outro lado, a sobrevida em cinco anos é menos de 70% em países como Malásia (68%), Índia (60%), Mongólia (57%) e África do Sul (53%). Na América do Sul, particularmente no Brasil, a sobrevida em cinco anos aumentou entre os períodos de 1995 a 1999 e 2005 a 2009 (de 78% para 87%) (INCA, 2016). A situação enfrentada pelos países em desenvolvimento tem o agravante do menor acesso da população ao sistema de saúde e também às estratégias de prevenção (ANDERSON *et al.*, 2007).

O desenvolvimento do câncer de mama não tem uma causa única. Diversos fatores estão relacionados ao aumento do risco de desenvolver a doença, tais como: idade, fatores endócrinos/história reprodutiva, fatores comportamentais/ambientais e fatores genéticos/hereditários (ADAMI, 2005). Mulheres mais velhas, a partir dos 50 anos de idade, têm maior risco de desenvolver o tumor, devido ao acúmulo de exposições ao longo da vida e as próprias alterações metabólicas, como o envelhecimento (SILVA, 2005, INUMARU *et al.*, 2011). Fatores hormonais principalmente o estímulo do estrogênio, como história de menarca precoce, menopausa tardia, gravidez após 30 anos de idade, contraceptivos. Os fatores comportamentais/ambientais, como ingestão de bebida alcoólica, sobrepeso e obesidade pós menopausa, podem favorecer o desenvolvimento do câncer de mama. (WORLD CANCER RESEARCH FUND; AMERICAN INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH, 2011).

O tratamento para câncer varia de acordo com o tipo e a gravidade da doença. Estes tumores podem ser tratados com cirurgia, radioterapia, quimioterapia ou, ainda,

com a combinação dessas técnicas. A quimioterapia, diferente da cirurgia e da radioterapia, é utilizada em tratamento sistêmico, ou seja, que atua em todo corpo, à base de fármacos que impedem a reprodução celular e, conseqüentemente, levam as células malignas à morte. Estes fármacos podem ser ministrados isoladamente (monoquimioterapia) ou combinados (poliquimioterapia), sendo que a última apresenta resultados mais eficazes, pois consegue maior resposta a cada aplicação, diminuindo o risco de resistência aos fármacos e conseguindo atingir as células em diferentes fases do seu ciclo. (SOUZA, 2004). Dentre os agentes utilizados no tratamento do câncer de mama, destacam-se, a epirubicina, a doxirubicina, o tamoxifeno, o docetaxel e paclitaxel.

1.2. PACLITAXEL

O paclitaxel (**Figura 2**), um triterpeno poli-hidroxiado extraído de *Taxus brevifolia*, uma árvore do Pacífico, foi isolado pela primeira vez em 1971, por WALL e colaboradores, nos EUA. O problema na extração do paclitaxel reside no fato de que a espécie *Taxus brevifolia* demora cerca de 100 a 200 anos para atingir a maturidade e encontra-se em extinção. Para a obtenção de 1 kg do paclitaxel são necessários aproximadamente 10.000 kg da casca da *Taxus brevifolia*, sendo necessário abater cerca de 3.000 árvores. A solução para este problema foi encontrada nas folhas da árvore *Taxus baccata*, da qual se pode extrair a molécula 10-desacetilbacatina-III que apresenta o esqueleto básico e as funcionalidades do paclitaxel. Pode-se obter, via semisíntese e em poucas etapas, o paclitaxel pela acetilação da posição 10 da 10-desacetilbacatina-III e pela introdução da cadeia lateral em posição C-13. Uma vantagem deste método para a obtenção do paclitaxel é que não é necessário se abater as árvores, sendo uma fonte renovável (SOUZA, 2004)

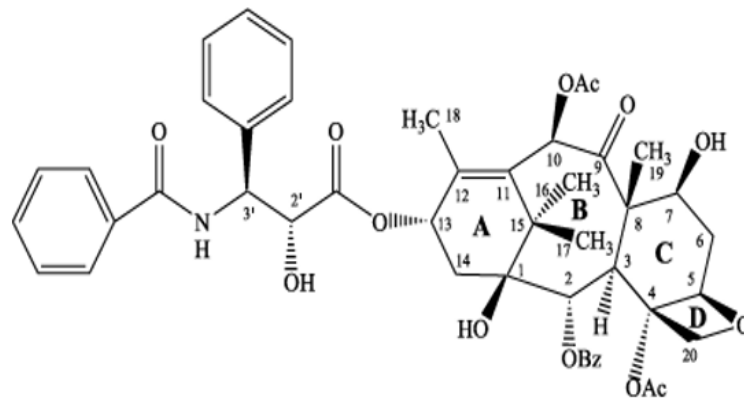


Figura 2. Estrutura química do Paclitaxel

O mecanismo de ação do paclitaxel é através da estabilização dos microtúbulos, impedindo a sua despolimerização necessária à replicação celular, bloqueando, assim, o processo de divisão celular. Os microtúbulos (**Figura 3**) são absolutamente necessários ao processo de divisão celular, sendo usados pelas células para formar uma estrutura estática chamada de citoesqueleto, o qual dá forma à célula e determina a posição das organelas. Devido à sua versatilidade, uso e importância no crescimento celular, os microtúbulos têm sido comumente considerados importantes alvos subcelulares para a atuação de agentes quimioterápicos (SOUZA, 2003).

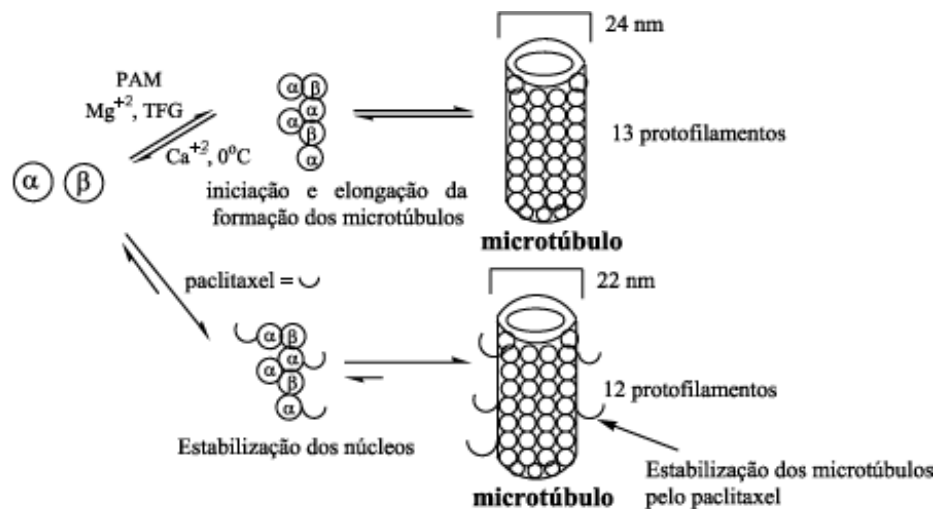


Figura 3. Formação, estrutura e estabilização dos microtúbulos pelo paclitaxel.
Fonte: SOUZA, 2004

No ciclo de divisão celular, o alvo dos fármacos capazes de atuarem na estabilização dos microtúbulos é a metáfase, impedindo a fase G₂-M na anáfase

(Figura 4), podendo ocorrer a morte celular ou a resistência das células aos fármacos utilizados, levando à sobrevivência e multiplicação das mesmas (CARVALHO, 2003).

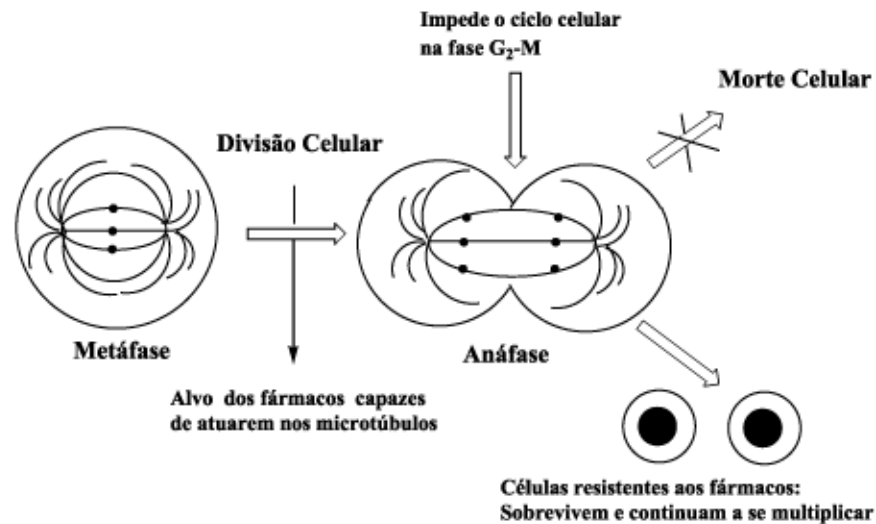


Figura 4. Mecanismo de ação do paclitaxel na divisão celular. Fonte: SOUZA, 2004.

O paclitaxel é um fármaco citotóxico altamente eficaz, aprovado desde 1992 para o tratamento do câncer. Atualmente, é um dos fármacos de primeira escolha para o tratamento de carcinomas mamários metastáticos e carcinomas ovarianos em estágio avançado (ALLOUACHE et al., 2005). Porém, o mesmo é altamente lipofílico e apresenta baixo índice terapêutico. A preparação comercial injetável disponível no mercado, Taxol[®] (Bristol-Myers Squibb), é uma solução estéril de paclitaxel em Cremophor EL[®] (óleo de mamona polietoxilado) que possui em cada mL de solução: 6 mg de Paclitaxel, 527mg de Cremophor[®] EL e 49,7% (v/v) de álcool desidratado. No entanto, foi relatado que o Cremophor EL[®] é responsável por desencadear uma série de reações, como: dispnéia, vermelhidão, erupções cutâneas, dor no peito, taquicardia, hipotensão, angioedema e urticária generalizada, para evitar essa série de reações faz-se pré-medicação com corticoides e antialérgicos. Desde então, muitos pesquisadores têm buscado novas alternativas para esta formulação (CLINE et al., 2013; FU et al. 2016).

Recentemente, formulações alternativas ao Taxol[®] têm sido estudadas e desenvolvidas, por exemplo: o Nanotax[®] (Critech, Inc., Lawrence, KS), composta por nanopartícula de paclitaxel estéril em pó (suspensão extemporâneas) com diâmetro médio de 600 nm, Ensaios clínicos de fase I foram realizados recentemente

e demonstraram que a administração das partículas Nanotax[®] proporcionou níveis mais elevados de paclitaxel e prolongado com a exposição sistêmica mínima e uma toxicidade reduzida em comparação com a formulação convencional (FU et al. 2016). Outro exemplo é o Abraxane[®], (Abraxis Bioscience), composto por nanopartículas de albumina com paclitaxel, com diâmetro médio de 130 nm (VISHNU; ROY, 2011).

Os medicamentos quimioterápicos disponíveis atualmente são muito caros, abrigam uma série de efeitos colaterais, incluindo danos às células saudáveis. Há uma grande demanda para desenvolver novos medicamentos antineoplásicos que sejam específicos para cada tipo de câncer (PRAMANIK *et al.*, 2016).

1.3. NANOTECNOLOGIA EM SISTEMAS DE LIBERAÇÃO APLICADOS AO TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA

A maioria dos agentes antitumorais utilizados na atualidade apresenta limitações devido ao seu alto nível de efeitos colaterais. Duas estratégias podem ser utilizadas para melhorar a eficiência dos tratamentos quimioterápicos e reduzir seus efeitos colaterais. A primeira delas é o desenvolvimento de novas moléculas de fármacos, capazes de atuar especificamente sobre o processo tumoral, tais como mesilato de imatinibe e trastuzumabe. Entretanto, o desenvolvimento de novos fármacos é um processo lento e que demanda altos investimentos financeiros. A segunda estratégia é o desenvolvimento de nanocarreadores capazes de aumentar o tempo de circulação sanguínea e facilitar o acúmulo do fármaco no sítio tumoral, em detrimento a outros tecidos e órgãos (SOUZA, 2013).

A nanotecnologia tem sido apontada como uma das mais promissoras estratégias para solucionar os problemas relacionados à perda de especificidade de agentes quimioterápicos convencionais, por meio do emprego de nanocarreadores com diâmetro médio entre 10 a 200 nm, face à sua capacidade de penetração intracelular, à grande capacidade de encapsulamento de fármacos e à especificidade por mecanismos passivos e/ou ativos pelas células tumorais (MARTINEZ *et al.*, 2012). Esta é uma alternativa que vem sendo amplamente explorada, em virtude do menor custo e tempo reduzido (em relação ao desenvolvimento de uma nova molécula) para seu desenvolvimento.

Sistemas de liberação nano-estruturados possuem a capacidade de proteger fármacos, através da encapsulação, acomodando o fármaco no interior da estrutura e protegendo-o das degradações enzimáticas e hidrolíticas no trato gastrointestinal, liberando no local alvo uma grande variedade de fármacos para diversas áreas do corpo podendo atuar de forma sustentada, através da via parenteral (NIMESH *et al.*, 2006).

Grandes esforços têm sido feitos na busca de sistemas de liberação “ideais”. Um sistema de liberação deve apresentar as seguintes características: (I) propiciar a liberação do fármaco exclusivamente no seu sítio de ação biológica, minimizando deste modo a quantidade necessária para a obtenção do efeito terapêutico desejado e evitando os efeitos tóxicos, (II) ser capaz de modular o intervalo de administração, a velocidade da liberação e a duração do efeito, de acordo com os diferentes estágios da patologia. Além disso, esses sistemas de liberação idealmente devem melhorar certas características indesejáveis do fármaco como a baixa solubilidade, a baixa biodisponibilidade e a instabilidade (COUTO, 2010).

O desenvolvimento de estratégias terapêuticas que permitam concentrar os agentes antineoplásicos no sítio tumoral é de suma importância para aumentar o índice terapêutico e melhorar o balanço entre eficácia e toxicidade destes fármacos (TANAKA *et al.*, 2009). Os sistemas de liberação de dimensões nanométricas tornam-se cada vez mais importantes no tratamento e diagnóstico do câncer. Os nanocarreadores são excelentes sistemas para a veiculação de fármacos quimioterápicos uma vez que podem possibilitar o acúmulo do fármaco no sítio tumoral. A inclusão de um fármaco no interior de um sistema nanoestruturado pode levar ainda à redução do *clearance* renal e hepático, além de reduzir o reconhecimento pelo sistema imune alterando, as propriedades farmacocinéticas e a biodistribuição do fármaco (SOUZA, 2013).

Vários sistemas de liberação têm sido empregados com intuito de aumentar a biodisponibilidade de fármacos. Esses sistemas podem ser classificados em diferentes categorias, dentre eles os sistemas lipídicos e poliméricos. Os sistemas lipídicos correspondem as microemulsões, nanoemulsões, lipossomas e nanopartículas lipídicas sólidas. Os sistemas poliméricos abrangem os hidrogéis, nanopartículas poliméricas e dendrímeros (SOUZA *et al.*, 2013), sendo que uma série deles se encontra atualmente nos diversos estágios de estudos clínicos e alguns já são produzidos comercialmente, dentre eles, o Doxil® (lipossomas de doxorubicina)

foi o primeiro a obter a aprovação do FDA (*Food and Drug Administration*) para o uso clínico. O Myocet[®] (complexo de doxorrubicina-citrato encapsulado em lipossomas) e o Caelyx[®] (Cloridrato de doxorrubicina em lipossoma peguilhado) também foram aprovados pela FDA. Outro sistema relevante foi aprovado na Coreia do Sul é composto de nanopartículas de ácido poli-L-lático peguilhado para a liberação do paclitaxel, o Genexol[®]-PM, Samyang, está em estudo clínico fase II (SWAMI et al, 2012). Estes sistemas vêm apresentando uma série de vantagens sobre as formulações convencionais, tais como: redução de efeitos adversos, aumento do índice terapêutico, facilidade de administração do medicamento e conseqüentemente aumento da adesão dos pacientes ao tratamento (LI, WALLACE, 2008).

As pesquisas tecnológicas vêm buscando novas formas de administração e melhoria da absorção com maior tempo de ação do fármaco no organismo. Conforme já mencionado, a mais recente ferramenta para estas pesquisas é a nanotecnologia, que vêm demonstrando grande impacto para a veiculação de fármacos. A expectativa mundial é que a nanotecnologia represente um poderoso instrumento na pesquisa e desenvolvimento em várias áreas, sendo esperado também uma grande revolução no mercado farmacêutico mundial. Graças a novas ferramentas de pesquisa e a desenvolvimentos experimentais e teóricos o domínio científico e tecnológico da escala nanométrica está passando por um surto de crescimento, resultando em novos produtos e processos industriais em um ritmo acelerado. Esta nova situação parece indicar um novo salto da inovação tecnológica, porque oferece oportunidades científicas e industriais que eram impensáveis, até agora (COUTO, 2010).

A nanotecnologia pode ser aplicada para veicular fármacos existentes melhorando o desempenho, a aceitabilidade, pelo aumento da efetividade, a segurança e aderência do paciente e redução dos custos com a saúde (HUGHES, 2005). Dentre os sistemas nano-estruturados na área da tecnologia farmacêutica os dendrímeros vêm se destacando nos últimos anos como estruturas promissoras para a veiculação de diversos tipos de moléculas.

1.4. DENDRÍMEROS

Recentemente uma nova classe estrutural de macromoléculas poliméricas tem atraído a atenção da comunidade científica, que são os compostos poliméricos. Os

dendrímeros, membros desta classe, são estruturas quase esféricas, de dimensão nanométrica, com grande número de subgrupos funcionais reativos e espaços interiores protegidos. Esta combinação única de propriedades torna-os perfeitos para aplicações em diferentes áreas da química e da medicina. A palavra dendrímero origina do grego, onde *dendron* significa árvore, galho e *meros* significa parte, segmento. Os dendrímeros são altamente ramificados, monodispersos, tridimensionais e assemelham-se a estrutura de uma árvore (SAMAD *et al.*, 2009), têm escala nanométrica (2-6 nm), arquitetura globular e massa molecular bem definida, o que os torna potenciais candidatos a sistemas de liberação de fármacos. Estas moléculas foram descobertas no início de 1980 pela equipe de Donald Tomalia (PIASECKA; OLASIK, 2016).

O uso de dendrímeros como sistemas carreadores de fármacos, principalmente para fármacos lipossolúveis, pode aumentar a solubilidade do fármaco por meio de sua encapsulação no interior da estrutura do dendrímero devido ao efeito hidrofóbico, já que o dendrímero apresenta cavidades hidrofóbicas no interior de sua estrutura (KOLHE *et al.*, 2003). A interação entre o dendrímero e o fármaco também pode ocorrer pela formação de pontes de hidrogênio entre grupos polares da molécula do fármaco e aminas presentes no interior e na superfície dos dendrímeros. Para fármacos que apresentam carga positiva ou negativa, pode haver interações eletrostáticas com os grupos de superfície dos dendrímeros (D'EMANUELE *et al.*, 2004).

Outras vantagens dos dendrímeros sobre outros sistemas de liberação de fármacos são: os dendrímeros são capazes de encapsular ou ligar fármacos hidrofílicos e hidrofóbicos; possuem muitos grupos funcionais na periferia, o que permite várias aplicações biomédicas como a terapia direcionada ao câncer, a imagem de resposta magnética, a terapia fotodinâmica, a terapia de captura de nêutrons; liberação de fármacos programada, o que diminui a toxicidade, aumenta a biodisponibilidade, e torna o tratamento simplificado (CHENG; XU, 2008; SADJADI, 2016).

Dentre as vantagens de se encapsular fármacos em dendrímeros, podemos citar o aumento da solubilidade em água e da estabilidade do fármaco, promoção de uma liberação programada a partir da matriz, resultando em um melhor comportamento farmacocinético e farmacodinâmico. A liberação do fármaco a partir do “esqueleto” do dendrímero pode ser modulada mediante a utilização de diferentes

ligantes (“linkers”) e permitindo o acúmulo específico à partir de modificações dessas estruturas com grupos para *targeting*. (CHENG, XU, 2008). Outra característica importante dos dendrímeros é sua alta solubilidade em um grande número de solventes orgânicos, oferecendo melhores características de processamento e rápida dissolução. (AULENTA *et al.*, 2003). Como estratégias potenciais para interações entre dendrímeros e fármacos temos: (A) Interações eletrostáticas ou conjugados covalentes, e (B) encapsulação. Na estratégia (A), podemos usar fármacos hidrofílicos, e na (B), hidrofóbicos (**Figura 5**) (CHENG *et al.*, 2008).

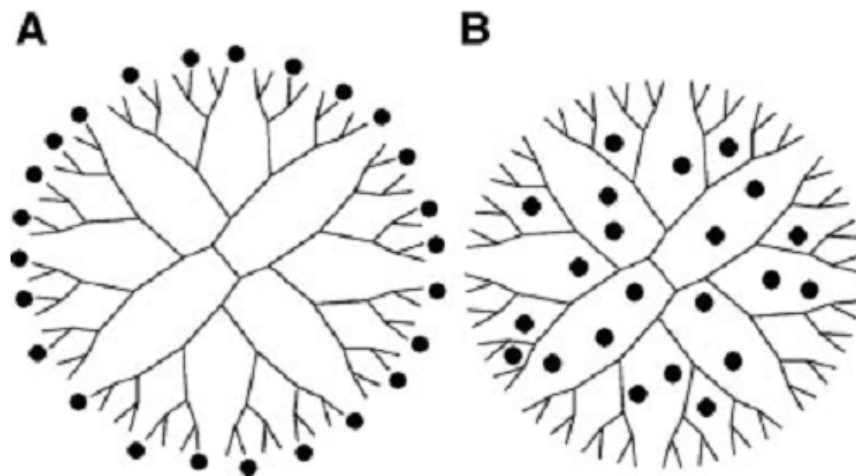


Figura 5. Estratégias potenciais para interações entre dendrímeros e moléculas de fármacos: (A) interações eletrostáticas ou conjugados covalentes, e (B) encapsulação simples. Fonte: CHENG *et al.*, 2008.

Em geral, dendrímeros de baixa geração possuem uma estrutura aberta. Conforme a geração aumenta, a estrutura se torna mais globular e densa. Os dendrímeros são similares, em tamanho, à um grande número de estruturas biológicas, como por exemplo: os dendrímeros de poliamidoamina (PAMAM) de quinta geração possuem aproximadamente o mesmo tamanho e formato que a hemoglobina (5,5 nm de diâmetro) (ESFAND, TOMALIA, 2001).

Diversos tipos de interação têm sido exploradas. Estas envolvem basicamente o aprisionamento de fármacos no centro da arquitetura dendrítica (envolvendo interações eletrostáticas, hidrofóbicas e ligações de hidrogênio) e a interação entre o fármaco com a superfície do dendrímero (interações eletrostáticas e covalentes). As aplicações deste tipo de sistema resultam em aumento da solubilidade e da biodisponibilidade do fármaco, atuando como modificadores de liberação e no direcionamento da ação de fármacos (D’EMANUELLE, ATTWOOD, 2005).

Quanto à produção de dendrímeros, destacam-se dois métodos: (A) método convergente, que usa uma estratégia *top-down* e começa a partir da periferia do dendrímero; e (B) método divergente, que começa a partir de um núcleo e se estende para a superfície (**Figura 6**) (CHENG *et al.*, 2008; SADJADI, 2016).

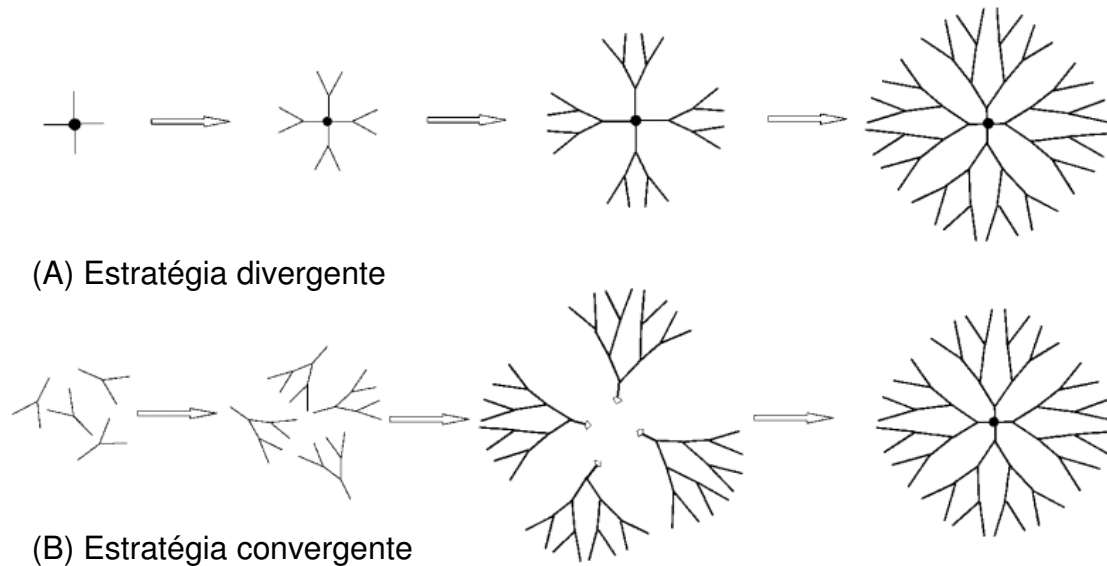


Figura 6. Dois principais métodos de síntese de dendrímeros: (A) Método divergente; e (B) método convergente. Adaptado de CHENG *et al.*, 2008.

Os dendrímeros de poliamidoamina (PAMAMs) têm sido amplamente estudados como sistemas de liberação de fármacos. Os PAMAMs, principalmente os de baixa geração, possuem métodos bem estabelecidos de síntese, estabilidade, disponibilidade e baixa citotoxicidade (KOLHE *et al.*, 2003). A maioria deles apresenta sob a forma líquida viscosa, monodispersa e ramificados. Podem apresentar diferentes grupos funcionais de superfície, como aminas, carboxilas ou hidroxilas. O aumento no número de geração (G0, G1, G2, G3, G4...) dos PAMAMS resulta em um aumento no tamanho de sua estrutura, peso molecular e também no número de grupamentos de superfície (VANDAMME *et al.*, 2005; BUCZKIWSKI *et al.*, 2016).

Atualmente, não existe no mercado nenhum medicamento/cosmético contendo dendrímeros, no entanto, existem vários estudos pré-clínicos, um estudo clínico de Fase I, e algumas patentes que utilizam dendrímeros, o que demonstra a importância desses sistemas. Dentre os estudos pré-clínicos, destacam-se os estudos de associação de dendrímeros com tamsulosin: *in vitro*; indometacina: *in vitro* e *in vivo*; cetoprofeno e diflunisal: *in vitro*; gene delivery: *in vivo* (CHENG *et al.*, 2009). Existe

um estudo clínico de fase I muito interessante, onde o nome da formulação é Viva-Gel[®], da empresa Star Pharma. Trata-se de um gel virucida vaginal que previne infecção por HIV e outras DSTs (SAMAD *et al.*, 2009; PIASECKA, OLASIK, 2016).

Na oncologia existem estudos sobre a veiculação de fármacos utilizando estruturas dendriméricas (poliamidopoliaminas) com grupos funcionais que possam se ligar a agentes antineoplásicos (agentes antitumorais), resultando na melhoria da eficácia do medicamento, na redução da toxicidade do fármaco, na melhoria da solubilidade em água e em excelente atividade antitumoral *in vivo* (PIASECKA, OLASIK, 2016). Dendrímeros podem facilmente levar a uma liberação direcionada de medicamentos por segmentação passiva, bem como ativa, o que é conseguido através das unidades de ramificação e grupos de superfície dos dendrímeros. Esta abordagem é particularmente eficaz no tratamento de doenças como o câncer e doenças parasitárias, melhorando o índice terapêutico do fármaco, aumentando a sua eficácia e diminuindo os seus efeitos adversos (KESHARWANI *et al.*, 2014).

A capacidade de solubilização de fármacos antitumorais hidrofóbicos, doxorrubicina e metotrexato, por dendrímeros (G3 e G4) ligados a cadeias de polietilenoglicol (PEG) de massa molecular 550 e 2000 foram comparadas e todos apresentaram um bom desempenho em relação ao número de moléculas complexadas com os dendrímeros e em relação ao perfil de liberação. (KOJIMA *et al.*, 2000).

O dendrímero PAMAM (G4) peguilado, em relação ao dendrímero PAMAM (G4) não-peguilado, demonstrou maior capacidade de ligação à molécula do 5-Fluorouracil, taxa de liberação do fármaco mais lenta e menor toxicidade. (BHADRA *et al.*, 2003). Dendrímeros de poliglicerol foram capazes de aumentar a solubilidade do paclitaxel em quatro ordens de grandeza. (OOYA *et al.*, 2003). A conjugação do fármaco cisplatina com dendrímero PAMAM (G3,5) levou a formação de um complexo com alta solubilidade em água e liberação lenta da platina *in vivo*. (MALIK *et al.*, 1999).

Dentre as patentes, destacam-se as patentes da Unilever, solicitando o uso de dendrímeros para *hair-styling spray*, gel, ou *mousse*; e da L'Oreal para produtos dermatológicos: pele, fibras queratinócitas, unhas e mucosas (TOLIA, CHOI, 2008). Face às propriedades únicas e ao controle preciso que podemos ter sobre a estrutura dos dendrímeros podemos presumir que estas moléculas têm grande potencial para aplicação terapêutica.

CONCLUSÕES

Com base nas técnicas selecionadas e nos resultados obtidos na presente pesquisa concluímos que, os sistemas dendriméricos contendo paclitaxel foram obtidos com sucesso e apresentam características adequadas para a aplicação pretendida. Todos os complexos apresentaram tamanho de partícula nanométrico com carga positiva. As análises por espectroscopia de infravermelho e ressonância magnética nuclear confirmaram a interação das moléculas do paclitaxel com os grupamentos NH₂ do dendrímero PAMAM. Os estudos in vitro de liberação do paclitaxel a partir do complexo obtido mostraram uma liberação sustentada do fármaco podendo possibilitar a acumulação passiva deste no sítio tumoral. Os ensaios de citotoxicidade (MTT) em linhagem de câncer de mama evidenciaram que o paclitaxel apresentou maior citotoxicidade quando complexado nos dendrímeros. Por último, os estudos in vivo realizados em modelo animal demonstraram que o paclitaxel complexado em dendrímeros, apresentou melhor biodisponibilidade, comprovados pela avaliação do volume tumoral seguido pela imunohistoquímica, que mostrou a redução da proliferação celular. Portanto, o complexo PAMAM-G₄-NH₂-Paclitaxel pode representar uma estratégia promissora para o tratamento de câncer de mama e posteriormente deverá ser avaliado por meio de estudos clínicos.

REFERÊNCIAS
BIBLIOGRÁFICAS

ADAMI, H.; HUNTER, D.; TRICHOPOULOS, D. (Ed.). **Textbook of Cancer Epidemiology**. 2. ed. Oxford: Oxford University Press, 2008.

AHN, J.; SCHATZKIN, A.; LACEY, J.V.; ALBANES, D.; BALLARD, R.; ADAMS, K.F.; MOUW, T.; HOLLENBECK, A.R.; LEITZMANN, M.F. Adiposity, adult weight change, and postmenopausal breast cancer risk. **Archives of Internal Medicine**, v. 167, p. 2091-2102, 2007.

ALJADA, A., MOUSA, S.A. Metformin and neoplasia: Implications and indications. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 133, p. 108-115, 2012.

ALLAN, A.L. *et al.* Tumor dormancy and cancer stem cells: implications for the biology and treatment of breast cancer metastasis. **Breast Disease**, v. 26, p. 87-98, 2008.

ALLOUACHE, D.; GAWANDE, S.R.; HULIN, M.T.; MATHHIEU, N.T.; NEUMANN, S.P.; MEFTI, F.; BOZEC, L.; CENOT J.Y. First-line therapy with gemcitabine and paclitaxel in locally, recurrente or metastatic breast cancer: A phase II study. **BMC Cancer**, p. 151, 2005.

ANDERSON, G.F., CHU, E. Expanding priorities-confronting chronic disease in countries with low income. **New England journal of medicine**, v. 356, p. 209 – 211, 2007.

AULENTA, F.; HAYES, W.; RANNARD, S. Dendrimers: a new class of nanoscopic containers and delivery devices. **European Polymer Journal**, v.39, p.1741-1771, 2003.

BHADRA, D.; BHADRA, S.; JAIN, S.; JAIN, N. K. A PEGylated dendritic nanoparticulate carrier of fluorouracil. **International Journal of Pharmaceutics**, v.257, p.111 –124, 2003.

BOAS, U.; HEEGAARD, P.M. Dendrimers in Drug Research. **Chemical Society Reviews**, v.33, p. 43 – 63, 2004.

BRADBURY, J. Beyond pills and jabs. **Lancet**, v. 362, p. 1984-1985, 2003.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA); Resolução nº RE 899, de 29 de maio de 2003.

BRAY, F., McCARRON, P., PARKIN, D.M. The changing global patterns of female breast cancer incidence and mortality. **Breast cancer research**, v. 6, p. 229 – 239, 2004.

BUGZKOWSKIA, A.; WALISZEWSKIA, D.; URBANIAKB, P.; PALECZA, B. Study of the interactions of PAMAM G3-NH₂ and G3-OH dendrimers with 5-fluorouracil in aqueous. **International Journal of Pharmaceutics**. V. 505 p. 1–13, 2016.

CAKARA, D.; KLEIMANN, J.; BORKOVEC, M. Microscopic portonation equilibrian of poly(amidoamine) dendrimers from macroscopic titrations. **Macromolecules**, v. 36, p. 4201, 2003.

CANTRELL, L.A.; ZHOU, C.; MENDIVIL, A.; MALLOY, K.M. BAE-JUMP, V.L. Metformin is a potent inhibitor of endometrial câncer cell proliferation – implications for a novel treatment strategy. **Gynecology Oncology**, v. 116, p. 92-98, 2010.

CARVALHO, P.; TIRNAUER, J. S.; PELLMAN, D.; **Trends in Cell Biology**, v.5, p.229, 2003.

CASTRO, F. Pesquisa- Atualidades- Revista Química e Derivados- Disponível em <http://www.quimica.com.br/revista/qd431/atualidades3.htm>- acesso em 16 de maio de 2012.

CHANG, X.Z. *et al.* Identification of the functional role of peroxiredoxin 6 in the progression of the breast cancer. **Breast cancer research**, v. 9, R76, 2007.

CHEN, J.Z.; RANADE, S.V. XIE, X.Q. NMR characterization of paclitaxel/poly (styrene-isobutylene-styrene) formulations. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 305, p. 129-144, 2005.

CHENG, Y.Y.; XU, T.W. The effect of dendrimers on the pharmacodynamic and pharmacokinetic behaviors of non-covalently or covalently attached drugs. **European Journal of Medicinal Chemistry** v. 43, p. 2291-2297, 2008.

CHENG, Y.Y.; XU, Z.H., MA, M.L., XU, T.W. Dendrimers as drug carriers: Applications in different routes of drug administration. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 97, p.123-143, 2008.

COUTO, W. F. Complexos de dendrímeros e ciclodextrinas com aplicação farmacêutica: Síntese e caracterização. 2010. 88f. **Dissertação (Mestrado)**. Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 2010.

D'EMANUELE, A.; JEVPRASESPHANT, R.; PENNY, J.; ATTWOOD, D. The use of a dendrimer-propranolol prodrug to bypass efflux transports and enhance oral bioavailability. **Journal of Control Release**, v. 95, p. 447-453, 2004.

D'EMANUELLE, A.; ATTWOOD, A. Dendrimer-drug interactions. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v.57. p.2147-2162, 2005.

DASS, C. R, SU T. Particle-mediated intravascular delivery of oligonucleotides to tumors: associated biology and lessons from gene therapy. **Drug Delivery**, v.8, p. 191-213, 2001.

DEVARAKONDA, B; HILL, R.A.; LIEBENBERG, W.; BRITS, M.; DE VILLIERS, M. M. Comparison of the aqueous solubilization of practically insoluble niclosamide by polyamidoamine (PAMAM) dendrimers and cyclodextrins. **International Journal of Pharmaceutics**, v.304, p.193-209, 2005.

DEVARANKONDA, B.; JUDEDEID, A.; CHIGURUPATI, S.; THOMAS, S.; SHAH, G.V.; OTTO, D.P. VILLIERS, M.M. Effect of polyamidoamine dendrimers on the in vitro cytotoxicity of paclitaxel in cultured prostate cancer (PC-3m) cells. **Journal of Biomedical Nanotechnology**, v. 3, p. 384-393, 2007.

DIALLO, M.; CHRISTIE, S.; SWAMINATHAN. P.; BALOGH, L.; SHI, X.; UM, UM, W.; PAPELIS, C.; GODDARD III, W.A.; JOHNSON, J.H. Dendritic Chelating Agents. 1. Cu(II) Binding to Ethylene Diamine Core Poly(amidoamine) Dendrimers in Aqueous Solutions. **Langmuir**, v. 20, p. 2640-2651, 2004.

DIALLO, S.M.; GODDARD III, W.A. Characterization of Co(II) Binding to PAMAM G4-NH₂ Dendrimer in Aqueous Solutions Using UV and EPR Spectroscopy. **Materials and Process Simulation Center Beckman**, Institute California Institute of Technology, Research Science Institute. 2006. Disponível em: http://web.mit.edu/rsi/compendium/edit2004/Final/al_rabe-khaled-caltech-oral.pdf Acesso em 28 de junho de 2016.

DIMASI, J. A. *et al.* The price of innovation: new estimates of drug development costs. **Journal of Health Economics**, v. 22, p. 151- 185, 2003.

DOBROVOLSKAIA, M.A.; PATRI, A.K.; SIMAK, J.; HALL, J.B.; SEMBEROVA, J.; LACERDA, S.H.; MCNEIL, S.C. Nanoparticle size and surface charge determine effects of PAMAM dendrimers on human platelets in vitro. **Molecular Pharmaceutics**, v. 9, p. 382 – 393, 2012.

DUBIN, C. H. Special delivery: pharmaceutical companies aim to target their drugs with nanoprecision. **Nanotechnology and Mechanical Engineering**, v. 126 (suppl), p. 10-12, 2004.

ELOY, J.O.; PETRILLI, R.; TOPAN, J.F.; ANTONIO, H.M.R.; BARCELLOS, J.P.A.; CHESCA, D.L.; SERAFIN, L.N.; TIEZZI, D.; LEE, R.J. MARCHETTI, J.M. Co-loaded paclitaxel/rapamycin liposomes: Development, characterization and in vitro and in vivo evaluation for breast cancer therapy. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 141, p. 74-82, 2016.

ESFAND, R.; TOMALIA, D.A. Poly(amidoamine) (PAMAM) dendrimers: from biomimicry to drug delivery and biomedical applications. **Drug Discovery Today**, v.6, n.8, p.427-436, 2001.

FREITAS, R. A. What is nanomedicine?. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine**, v. 1. p. 2- 9, 2005.

GHERSI, D. *et al.* Taxane containing regimens for metastatic breast cancer. **Cochrane database of systematic reviews**, v. 3, 2003.

HOUGHTON, P.; FANG, R.; TECHATANAWAT, I.; STEVENTON, G.; HYLANDS, P. J.; LEE, C.C. The sulphorhodamine (SRB) assay and other approaches to testing plant extracts and derived compounds for activities related to reputed anticancer activity. **Methods**, v. 42: 377-387, 2007.

HUGHES, G. A. Nanostructure-mediated drug delivery. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine**, p. 22- 30, 2005.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER – INCA. Estimativa 2016, Incidência de Câncer no Brasil, Rio de Janeiro: INCA 2015. Disponível em: http://www.inca.gov.br/bvscontrolecancer/publicacoes/edicao/Estimativa_2016.pdf. Acesso em 05 de julho de 2016.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER – INCA. Estimativas 2008: Incidência de Câncer no Brasil, Rio de Janeiro: INCA 2007. Disponível em: http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=1793. Acesso em 25 de maio de 2016.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER – INCA. Estimativas 2010: Incidência de Câncer no Brasil, Rio de Janeiro: INCA 2009. Disponível em: http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/c1755a004eb694838c939ef11fae00ee/encarte_especial.pdf?MOD=AJPERES. Acesso em 25 de maio de 2016.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER – INCA. Tipo de câncer: mama, Rio de Janeiro: INCA 2016. Disponível em: http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/mama/cancer_mama. Acesso em 04 de julho de 2016.

INUMARU, L. E.; SILVEIRA, E. A.; NAVES, M. M. V. Fatores de risco e de proteção para câncer de mama: uma revisão sistemática. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 27, n. 7, p. 1259-1270, 2011.

JANSEN, J.F.G.A.; DE BRABANDER-VAN DEN BERG, E.M.M.; MEIJER, E.W.. Encapsulation of Guest Molecules into a Dendritic Box. **Science**, v.266, n.5188, p. 1226-1229, 1994.

JEVPRASESPHANT, R.; PENNY, J.; ATTWOOD, D.; MCKEOWN, N.B.; D'EMANUELE, A. Engineering of dendrimer surfaces to enhance transepithelial transport and reduce cytotoxicity. **Pharmaceutical Research**, Vol. 20, No. 10, October 2003.

KEFALIDES, P. T. New methods for drug delivery. **Annals of Internal Medicine**, v. 128, p. 1053-1055, 1998.

KESHARWANI, P.; JAIN, K. JAIN, N.K. Dendrimer as nanocarrier for drug delivery. **Progress in Polymer Science**, v. 39, p. 268 – 307, 2014.

KESHARWANI, P.; JAIN, K.; JAIN, N.K. Dendrimer as nanocarrier for drug delivery. **Progress in polymer Science**, v. 39, p. 268-307, 2014.

KOJIMA, C.; KONO, K.; MARUYAMA, K.; TAKAGISHI, T.. Synthesis of polyamidoamine dendrimers having poly(ethylene glycol) grafts and their ability to encapsulate anticancer drugs. **Bioconjugate Chemistry**, v.11, p.910– 917, 2000.

KOLHE, P.; MISRA, E.; KANNAN, R.M.; KANNAN, S.; LIEH-LAI, M. Drug complexation, in vitro release and cellular entry of dendrimers and hyperbranched polymers. **International Journal of Pharmaceutics**, v.259, p.143-160, 2003.

KOUDELKA, S. et al. Liposomes with high encapsulation capacity for paclitaxel: preparation, characterization and in vivo anticancer effect. **Pharmaceutical Sciences**, v. 99, p. 2309-2319, 2010.

KOZIANA, J.M. et al. Paclitaxel nanoparticles for the potential treatment of brain tumor. **Journal of Controlled Release**, v. 99, p. 259-269, 2004.

LEE, H.; LARSON, R.G. Multiscale modeling of dendrimers and their interactions with bilayers and polyelectrolytes. **Molecules**, v. 14, p. 423-438, 2009.

LI, C.; WALLACE, S. Polymer-drug conjugates: recent development in clinical oncology. **Advanced Drug Reviews**, v. 60, p. 886 – 898, 2008.

LIU, Y.; BRYANTSEV, V.S.; DIALLO, M.S., GODDARD, W.A. PAMAM dendrimers undergo pH responsive conformational without swelling. **Journal of the American Chemical Society**, v. 131, p 2799, 2009.

LUO, T.; WANG, Y.; HUA, J.; JING, X., LI, M.; ZHANG, Y.; JIANG, Y. Epigallocatechin gallate sensitizes breast cancer cells to paclitaxel in a murine model of breast carcinoma. **Breast Cancer Research**, 2010.

MAEDA, N. et al. Anti-neovascular therapy by use of tumor neovasculature-targeted longcirculating liposome. **Journal of Controlled Release**, v. 100, p. 41-52, 2004.

MAHONEY, B.P.; RAGHUNAND, N.; BAGGETT, B.; GILLIES, R.J. Tumor acidity, ion trapping and chemotherapeutics I. Acid pH affects the distribution of chemotherapeutic agents in vitro. **Biochemical Pharmacology**, V. 66, p. 1207–1218, 2003.

MALIK, N.; EVAGOROU, E.G.; DUNCAN, R. Dendrimer-platinate: a novel approach to cancer chemotherapy, **Anti-Cancer Drugs**, v.10, p.767– 776, 1999.

MARSDEN, C.G. et al. A novel in vivo model for the study of human breast cancer metastasis using primary breast tumor-initiating cells from patient biopsies. **BMC Cancer**, v. 12, 2012.

MIGNANI, S.; KAZZOULI, S.D.; BOUSMINA, M.; MAJORAL, J.P. Dendrimer space concept for innovative nanomedicine: A futuristic vision for medicinal chemistry, **Progress in Polymer Science**, v.38, p. 993-1008, 2013.

NAVES, M.M.V., QUINTANILHA, M.I.G.D., INUMARU, L.E. Nutrição e prevenção de câncer: evidências, metas de Saúde Pública e recomendações individuais. **Nutrição em Pauta**, v. 16, p. 40-45, 2008.

NIMESH, S.; MANCHANDA, R.; KUMAR, R.; SAXENA, A.; CHAUDHARY, P.; YADAV, V.; MOZUMDAR, S.; CHANDRA, R. Preparation, characterization and in vitro drug release studies of novel polymeric nanoparticles. **International Journal of Pharmaceutical Science**. v.323, p. 146-152, 2006.

OOYA, T.; LEEB, J.; PARK, K. Effects of ethylene glycol-based graft, star-shaped, and dendritic polymers on solubilization and controlled release of paclitaxel. **Journal of Controlled Release**. V. 93, p. 121 – 127, 2003.

ORIVE, G.; HERNANDEZ, R.M.; GASCON, A.R.; PEDRAZ, J.L. Micro and nano drug delivery systems in cancer therapy. **Cancer Therapy**, v. 3, p. 131 – 138, 2005.

PALMA, G.; CONTE, C.; BARBIERI, A.; BIMONTE, A, LUCIANO, A.; REA, D.; UNGARO, F.; TIRINO, P.; QUAGLIA, F.; ARRA, C. Antitumor activity of PEGylated biodegradable nanoparticles for sustained release of docetaxel in triple-negative breast cancer. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 473, p. 55-63, 2014.

PARK, K. Nanotechnology: What it can do for drug delivery? **Journal Controlled Release**, v. 120, p. 1-3, 2007.

PHOENIX, K.N., VUMBACA, F., CLAFFEI, K.P. Therapeutic Metformin/AMPK Activation Promotes the Angiogenic Phenotype in the ER α Negative MDA-MB-435 Breast Cancer Model. **Breast Cancer Research Treatment**, v. 113, p. 101-111, 2009.

PIASECKA, M.M; OLASIK, E.M. Dendrimers in drug delivery. In: GRUMEZESCU, A.M. **Nanobiomaterials in Drug Delivery: Applications of Nanobiomaterials**. ISBN: 978-0-323-42866-8, 2016.

POONDRU, S.; PARCHEMENT, R.E.; PUROHIT, V.; LORUSSO, P, HORWITZ, J.P.; HAZELDINE, S.T.; POLIN, L.; CORBETT, T.; JASTI, B.R. Lack of in vitro-in vivo correlation of a novel investigational anticancer agent, SH30. **Investigational New Drugs**. V. 20, p. 23–33, 2002.

PORTER, P. “Westernizing” womens risk? Breast câncer in lower-icome countries. **New England Journal of Medicine**, v. 358, p. 213-216, 2008.

PRAÇA, et al. Validation of alternative apparatus for in vitro dissolution test of semisolid dosage forms. In: **3º Simpósio Internacional de Pós-Graduação e Pesquisa (SINPOSPQ)**, 2008.

PRAMANIK, A.; LAHA, D.; DASH, S.K.; CHATTOPADHYAY, S.; ROY, S.; KUMAR, D.; PRAMANICK, P.; KARMAKAR, A. An in-vivo study for targeted delivery of copper-organic complex to breast cancer using chitosan polymer nanoparticles. **Materials Science and Engineering**. v. 68, p. 327–337, 2016.

RIBEIRO, F.A.Q.; PEREIRA, C.S.B.; ALMEIDA, R. Estudo comparativo de aspectos histológicos e imunohistoquímicos entre o colesteatoma espontâneo do meato acústico externo e o colesteatoma adquirido da orelha média. **Rev Bras Otorrinolaringol**. V.70, n.5, 602-607, 2004.

SADJADI, S. Dendrimers as Nanoreactors. **Organic Nanoreactors**, chapter 6, p. 159-201, 2016.

SAMAD, A.; ALAM, M.I.; SAXENA, K. Dendrimers. A Class of Polymers in the Nanotechnology for the Delivery of Active Pharmaceuticals. **Current Pharmaceutical Design**, v.15, p. 2958-2969, 2009.

SHCHARBIN, D.; KLAJNERT, B.; BRYCZEWSKA, M. Effect of PAMAM dendrimers on human and bovine serum albumin at different pH and NaCl concentrations. **Journal Biomater Sci Polym**, v. 16, p 1081, 2005.

SILVA, M. M.; SILVA, V. H. Envelhecimento: importante fator de risco para o câncer. **Arquivos médicos do ABC**, Santo André, v. 30, n. 1, p. 11-18, 2005.

SOUZA, J.G.; DIAS, K.; PEREIRA, T.A.; BERNARDI, D.S.; LOPEZ, R.F.V. Topical delivery of ocular therapeutics: carrier systems and physical methods. **Journal Pharmacy and Pharmacological**, v. 66, p. 507-530, 2013.

SOUZA, J.G.; DIAS, K.; SILVA, S.A.M.; REZENDE, L.C.D.; ROCHA, E.M.; EMERY, F.S.; LOPEZ, R.F.V. Transcorneal iontophoresis of dendrimers: PAMAM corneal penetration and dexamethasone delivery. **Journal of Controlled Release**, v. 200 p. 115–124, 2015.

SOUZA, M.C. **Micelas de longo tempo de circulação como sistemas nanocarreador para otimização da terapia do câncer de mama**. 2013. 124f. Tese (Doutorado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2013.

SOUZA, M.V.N. Novos produtos naturais capazes de atuar na estabilização de microtubulos, um importante alvo no combate ao câncer. **Química Nova**, v. 27, 308-312, 2004.

SWAMI, A.; Nanoparticles for targeted and temporally controlled drug delivery. In SEVENON, S. PRUDHOMME, R.K. **Multifunctional nanoparticles for drug delivery applications**. Imaging, Targeting, and Delivery. 2012.

TANAKA, T. *et al.* Nanotechnology for breast cancer therapy. **Biomedical microdevices**, v. 11, p. 49 – 63, 2009.

TERRY, M.B., *et al.* Alcohol metabolism, alcohol intake, and breast cancer risk: a sister-set analysis using the Breast Cancer Family Registry. **Breast Cancer Research Treatment**, v. 106, p. 281-288, 2007.

TOLIA, G.T., CHOI, H.H. The Role of Dendrimers in Topical Drug Delivery. **Pharmaceutical Technology**, vol. 32, n. 11, p. 88–98, 2008.

VANDAMME, T.H.F.; BROBECK, L. Poly(amidoamine) dendrimers as ophthalmic vehicles for ocular delivery pilocarpine nitrate and tropicamide. **Journal Control Realise**. V. 102, p. 23-38, 2005.

VANDERVOORT, J.; LUDWIG, A. Ocular drug delivery: nanomedicine applications. **Nanomedicine**, v. 2, p. 11 – 27, 2007.

VISHNU, P., ROY, V. Safety and Efficacy of *nab*-Paclitaxel in the Treatment of Patients with Breast Cancer. **Breast Cancer**, v. 5, p. 53-65, 2011.

World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. Washington DC: **American Institute for Cancer Research**; 2007.

WORLD CANCER RESEARCH FUND; AMERICAN INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH. **Continuous update project report**: food, nutrition, physical activity, and the prevention of breast cancer. Washington, DC: AICR, 2010.

YANG, Y. et al. Imaging of HER2/neu-positive BT-474 human breast cancer xenografts in athymic mice using ¹¹¹In-trastuzumab (Herceptin) Fab fragments. **Nuclear Medicine and Biology**, v. 32, p. 51-58, 2005.

YIH, T. C; WEI, C. Nanomedicine in câncer treatment. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine**, v. 1, p. 191- 192, 2005.

ZHANG, J. A., *et al.* Development and characterization of a novel Cremophor EL free liposome-based paclitaxel (LEP-ETU) formulation. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics** v. 59, p. 177-187, 2005.

ZHANG, P.M.X; NI, L.; LI, J.; ZHANG, F.; WANG, Z.; LIAN, S.; SUN, K. Targeted delivery of polyamidoamine-paclitaxel conjugate functionalized with anti-human epidermal growth factor receptor 2 trastuzumab. **International Journal of Nanomedicine**, v. 10, p. 2173–2190, 2015.