



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Mónica Patrícia Matos Ferreira

Relatórios de Estágio sob a orientação da Dra. Ana Xavier Barros e Monografia intitulada “Nanopartículas de Carbono no Tratamento do Cancro da Mama” sob a orientação do Professor Doutor João Leitão, referentes à Unidade Curricular “Estágio”, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2023



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Mónica Patrícia Matos Ferreira

Relatórios de Estágio sob a orientação da Dra. Ana Xavier Barros e Monografia intitulada “Nanopartículas de Carbono no Tratamento do Cancro da Mama” sob a orientação do Professor Doutor João Leitão, referentes à Unidade Curricular “Estágio”, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2023

Eu, Mónica Patrícia Matos Ferreira, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 201620206, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Nanopartículas de Carbono no Tratamento do Cancro da Mama” apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 4 de setembro de 2023

Mónica Ferreira

(Mónica Patrícia Matos Ferreira)

**“Mesmo desacreditado e
ignorado por todos eu não posso
desistir, pois para mim,
vencer é nunca desistir.”**

Albert Einstein

Agradecimentos

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, pela excelência dos serviços prestados e por contribuir para a construção de farmacêuticos pautados pela competência, qualidade e profissionalismo.

Ao meu orientador, Professor Doutor João Leitão, pela sabedoria, preocupação, disponibilidade e simpatia prestada ao longo de toda a escrita da Monografia.

A toda a Equipa da Farmácia Moderna, pela forma como me acolheram, pela partilha de conhecimentos, pelas oportunidades fornecidas e pelo afeto recebido.

À Dra. Ana Barros e ao Dr. Francisco Barros, por partilharem comigo o gosto pela área e o impulso e força que me deram, pois de outra forma nunca estaria aqui hoje.

Ao Duarte, que é a luz dos meus olhos, a minha vida, que nasceu no início deste percurso, com o seu olhar doce, os seus sorrisos e que me deu força para continuar.

Ao André, pelo apoio incondicional, desdobrando-se para poder colmatar as minhas ausências, pela motivação, pela paciência e pelas palavras de incentivo quando me sentia mais cansada.

Aos meus pais, por todo o apoio, resiliência, preocupação e que colmataram a minha ausência, sempre que lhes era pedido.

À minha grande amiga Maria Manuel, que sempre me apoiou e acreditou que era capaz e nunca me deixou desistir.

Ao Sr. Leonel Ramos, por ser sempre prestável, pela disponibilidade e tempo despendido que permitiu que tudo isto acontecesse.

Obrigada!

Índice

PARTE I: RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

Lista de Abreviaturas	9
1. Introdução.....	10
2. Farmácia Moderna.....	11
3. Análise SWOT	11
3.1. Pontos Fortes.....	12
3.1.1. Equipa da FM	12
3.1.2. Localização e Fidelização dos Utentes.....	12
3.1.3. Programa <i>abem</i>	13
3.1.4. Protocolo com Liga Portuguesa Contra Cancro	13
3.1.5. Protocolo com a VALORMED.....	14
3.2. Pontos Fracos.....	14
3.2.1. Preparação de Medicamentos Manipulados	14
3.2.2. Receitas médicas manuais e organismos de participação	14
3.2.3. Aconselhamento de Produtos Veterinários.....	15
3.3. Oportunidades.....	15
3.3.1. Aprendizagem e Formação Contínua	15
3.3.2. Aconselhamento Dermocosmético personalizado.....	16
3.3.4. Realização de ecografias 4D.....	16
3.4. Ameaças	17
3.4.1. Locais de Venda de MNSRM	17
3.4.2. Medicamentos Esgotados	17
4. Casos Práticos.....	18
5. Conclusão	20
6. Referências Bibliográficas.....	22
PARTE II: MONOGRAFIA	24
Lista de Abreviaturas	25
Resumo	27
Abstrat	28
1. Introdução.....	29
1. Cancro.....	30
1.1. Cancro da Mama	32
3. Nanotecnologia.....	34
3.1. Nanotecnologia em Medicina	36
3.2. Nanotecnologia em Oncologia.....	36
4. Nanopartículas de Carbono	38
4.1. Grafeno.....	40
4.1.1. Óxido de Grafeno.....	41
4.1.2. Biossensores.....	42
4.2. Fulereo	43
4.3. Nanotubos de Carbono.....	44

5. Nanopartículas de Carbono no Tratamento do Cancro da Mama	46
5.1. Grafeno e Derivados	46
5.2. Fulereo	48
5.3. Nanotubos de carbono	49
6. Terapia Fototérmica no Tratamento do Cancro da Mama	51
6.1. Grafeno e Derivados	52
6.2. Nanotubos de Carbono.....	54
7. Conclusão	56
8. Referências Bibliográficas.....	58

Índice de Figuras

Figura 1 - Quadro Resumo - Análise SWOT Farmácia Moderna	12
Figura 2 - Anatomia da mama	33
Figura 3 -Representação da nanoescala em comparação com diferentes moléculas e organismos celulares.....	35
Figura 4- Representação de nanomateriais classificados com dimensão zero (0D), uma-dimensão (1D), duas-dimensões (2D) e três-dimensões (3D).....	39
Figura 5 - Nanopartículas de carbono no transporte de entrega do fármaco alvo	40
Figura 6 - Representação do grafeno	40
Figura 7 - Representação de um biossensor.....	43
Figura 8 - Representação do fulereno.....	44
Figura 9 - Construção de um nanotubo de carbono a partir de uma única folha de grafeno.	44
Figura 10 - Representação de nanotubos de carbono SWCNT e MWCNT.	45

Índice de Tabelas

Tabela 1: Subtipos do Cancro da mama	33
Tabela 2: O grafeno e derivados no cancro da mama.....	48
Tabela 3: Fulereno no Cancro da mama	49
Tabela 4: Nanotubos de carbono no cancro da mama	50

PARTE I:
RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

FARMÁCIA MODERNA, CASTRO DAIRE

Sob a orientação da Dra. Ana Xavier Barros



Lista de Abreviaturas

DCI	Denominação Comum Internacional
EC	Estágio Curricular
FFUC	Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra
FM	Farmácia Moderna
INFARMED	Autoridade Nacional de Medicamentos e Produtos de Saúde
LVMNSRM	Locais de Venda de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
MNSRM	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
MSRM	Medicamentos Sujeitos a Receita Médica
RCM	Resumo das Características do Medicamento
SIGREM	Sistema Integrado de Gestão de Resíduos de Embalagens e Medicamentos
SNS	Serviço Nacional de Saúde
SWOT	Forças, Fraquezas, Oportunidades, Ameaças, do inglês <i>Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats</i>

I. Introdução

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) tem uma duração de cinco anos, e, sendo um Mestrado Integrado, está dividido em dois momentos: Licenciatura em Estudos Básicos em Ciências Farmacêuticas e Mestrado em Ciências Farmacêuticas. O ciclo de estudos do MICF da FFUC, tem por objetivo primordial formar profissionais no âmbito das Ciências da Saúde dotando-os de conhecimentos, aptidões e competências que lhes permita exercer a profissão de Farmacêutico nas mais diversas áreas. Este curso abrange um plano de estudos excelente e completo e integra um estágio curricular (EC) final, no segundo semestre do quinto ano.

Segundo a Diretiva 2013/55/EU do Parlamento Europeu e do Conselho de 20 de novembro de 2013 (Artigo 44, n.º2), este EC, tem uma duração mínima de seis meses, sendo obrigatório a passagem pela farmácia comunitária.¹ O EC é de extrema importância pois possibilita aos alunos um contato mais intimista e real com o mercado de trabalho, permitindo assim a aplicação dos conhecimentos adquiridos nas aulas e ao longo de toda a formação, bem como a aquisição de muitos outros, que só vivenciando na prática e com o contato direto se adquirem.

A farmácia comunitária é o serviço de saúde de maior acessibilidade, que permite abranger uma vasta panóplia de utentes e estabelecer uma relação de proximidade entre o farmacêutico e o utente. O farmacêutico, enquanto especialista do medicamento, tem o dever profissional e deontológico de promover o uso racional dos medicamentos, exercendo um papel inquestionável e de elevada importância, desenvolvendo serviços de apoio à comunidade e cidadãos. Também possui competências para prestar diversos serviços à população, como os de acompanhamento farmacoterapêutico, administração de medicamentos injetáveis, avaliação da tensão arterial e parâmetros bioquímicos, identificação de doentes em risco, prevenção de doenças, deteção de interações e/ou reações adversas, promoção da literacia em saúde e de estilos de vida mais saudáveis. Desta forma, podemos considerar que o farmacêutico, mais do que um especialista do medicamento, é um agente de saúde pública, que tem a responsabilidade de promoção da saúde e bem-estar do doente.

O local escolhido para a realização do meu estágio foi a Farmácia Moderna (FM), em Castro Daire, que decorreu sob a orientação da Dra. Ana Xavier Barros. Com uma duração de sete meses, tendo sido realizado no período de setembro a março de 2023, perfazendo um total de oitocentas e dez horas. O presente relatório de estágio é realizado sob forma de uma análise de SWOT, contendo os pontos fortes (*Strengths*), fracos (*Weaknesses*),

oportunidades (*Opportunities*) e ameaças (*Threats*) relativos à minha experiência no local de estágio.²

2. Farmácia Moderna

A FM situa-se no centro da Vila de Castro Daire, distrito de Viseu, sendo a Direção Técnica assumida pela Dra. Ana Xavier Barros. Este estabelecimento está aberto cinco dias por semana, de segunda a sexta das 9h às 19h, sendo que na semana que a farmácia se encontra de serviço, o horário é alargado, de segunda a domingo das 9h às 24h com o estabelecimento aberto. A equipa é constituída por duas Farmacêuticas, dois Técnicos de Farmácia e uma Técnica Auxiliar de Farmácia.

As instalações da farmácia são as adequadas a um bom ambiente de trabalho e principalmente à satisfação dos clientes.

A FM tem por lema “Cuidamos Bem”, pretende que os seus serviços contribuam para a saúde e bem-estar da comunidade, associado a um atendimento e acompanhamento de excelência ao acesso a medicamentos e produtos de saúde pautados pela qualidade, segurança e eficácia. Uma vez que se trata de uma Farmácia situada numa Vila, a maioria dos seus clientes são fidelizados. A Farmácia pertence à associação nacional de farmácias (ANF) e tem como programa informático o *Whinphar*.

3. Análise SWOT

A análise SWOT (*Strenghts, Weaknesses, Opportunities, Threats*) é uma ferramenta ou estratégia de análise que possui duas dimensões: a interna, onde são abordados os pontos fortes e os pontos fracos, e a externa, onde são avaliadas as oportunidades e ameaças. Os pontos fortes residem nas vantagens internas da empresa em relação à concorrência, já os pontos fracos estão relacionados com as desvantagens. As oportunidades revelam quais os aspetos positivos com potencial de aumentar a vantagem competitiva da farmácia e as ameaças os aspetos negativos.²

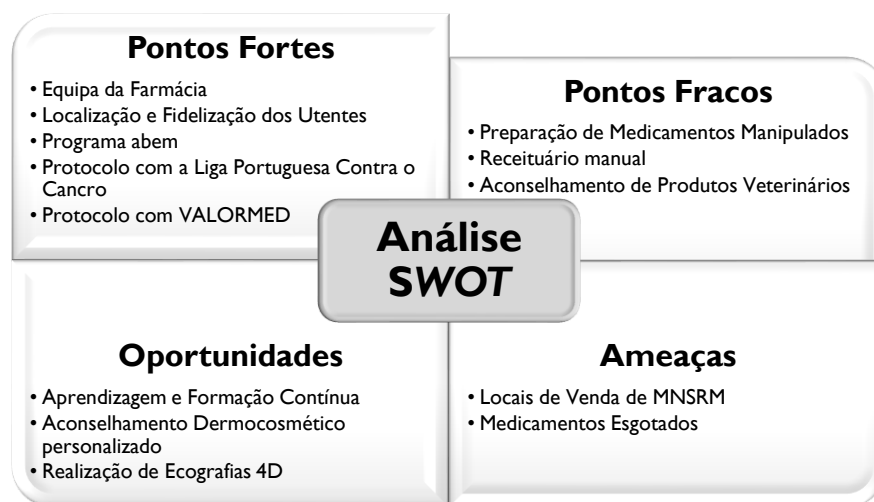


Figura 1- Quadro Resumo - Análise SWOT Farmácia Moderna. Figura concebida pela Autora.

3.1. Pontos Fortes

3.1.1. Equipa da FM

A equipa da FM é constituída por cinco elementos, como anteriormente já foi mencionado. Trata-se de uma equipa dinâmica, empática, criativa, organizada e extremamente habilitada.

Ao longo do estágio, mostraram ser uma equipa com elevado nível ético e deontológico, colocando sempre o utente em primeiro lugar. Desde o início, que me aplicação dos conhecimentos adquiridos até então, e a possibilidade de desenvolver novas competências. Todos os elementos da equipa encontravam-se sempre disponíveis para esclarecer dúvidas e contribuíram para que a insegurança e os medos que inicialmente todos temos desaparecessem e dessem lugar à confiança. Desta forma, contribuíram para que ao longo do tempo me tornasse cada vez mais independente e capaz ao desempenhar as funções que me eram colocadas. São sem dúvida estes valores que contribuem para o sucesso das equipas e da Farmácia.

Por último, e não menos importante, toda a equipa foi excelente na minha integração, dado que todos os valores referidos anteriormente, aliados ao bom ambiente, cooperação e espírito de entre ajuda, facilitaram todo o processo de aprendizagem, tanto pessoal como profissional.

3.1.2. Localização e Fidelização dos Utentes

A FM, localizada na Rua Comendador Batista, em Castro Daire, encontra-se na zona mais movimentada, da Vila. Considero que isto é um ponto forte, na medida em que o público-

alvo é diversificado, fazendo, por isso, com que existam inúmeros casos e situações diferentes, que nos permitem fazer um aconselhamento individualizado e personalizado. Além disso, entendendo que o contacto com muitos utentes, potencia uma maior variedade de aconselhamento farmacoterapêutico, o que é extremamente benéfico. Por outro lado, a FM possui inúmeros utentes fidelizados, resultado do atendimento distinto, em produtos e serviços de excelência, mantendo o foco no cliente, promovendo a proximidade, permitindo uma maior interação e confiança com o mesmo, havendo, por isso, um acompanhamento a longo prazo, útil para ambas as partes.

3.1.3. Programa *abem*

A FM integra o programa *abem*, de carácter Nacional e já se encontra em várias regiões do país. Trata-se do primeiro programa solidário da Associação Dignidade uma instituição particular de solidariedade social, que nasce da parceria entre o setor social: Cáritas Portuguesa e a Plataforma Saúde em Diálogo e o setor da saúde: ANF e Associação Portuguesa da Indústria Farmacêutica. Tem por missão desenvolver programas solidários de grande impacto social que melhorem a qualidade de vida e o bem-estar dos portugueses. Os beneficiários do programa *abem* são pessoas que se encontram numa situação de carência económica e não conseguem comprar os medicamentos que necessitam. Todos os beneficiários do programa *abem* que se deslocam à FM, têm na sua posse um cartão que lhes foi concedido pelo programa supracitado, permitindo aceder aos medicamentos prescritos. Desta forma, a FM permite que todos os utentes, na sua maioria do concelho de Castro Daire, tenham acesso aos medicamentos que necessitam, independentemente da sua condição socioeconómica. Considero um ponto forte, porque a par do carater social que tem este programa, sabendo que na Vila de Castro Daire é a única Farmácia *abem* torna-se uma mais valia em relação à concorrência.

3.1.4. Protocolo com Liga Portuguesa Contra Cancro

A Liga Portuguesa Contra o Cancro é uma entidade de referência a nível nacional no apoio ao doente oncológico e respetiva família. Assim, este protocolo tem por objetivo auxiliar doentes oncológicos que possuam dificuldades económicas, já que suporta, parcial ou integralmente, os custos da medicação associados ao tratamento do doente, podendo ser alargado a outros membros da família. Cada doente oncológico, aquando da deslocação à farmácia para a aquisição dos medicamentos, ou mesmo através de um familiar, deve acompanhar-se das respetivas receitas, manuais ou eletrónicas. Estas vendas são debitadas a crédito na conta da Liga Portuguesa Contra o Cancro, sendo regularizadas no final de cada

mês. Além disso, considero que a FM se sente extremamente honrada por apoiar causas como esta, que nos dias de hoje são extremamente relevantes.

3.1.5. Protocolo com a VALORMED

A FM tem um protocolo com a VALORMED, entidade gestora sem fins lucrativos, responsável pela gestão de resíduos de embalagens vazias e medicamentos fora de uso, de origem doméstica, através do Sistema Integrado de Gestão de Resíduos de Embalagens e Medicamentos (SIGREM). Desta forma, os cidadãos têm a oportunidade de entregar na farmácia as embalagens dos medicamentos vazias, medicamentos que já não usam ou com prazo de validade expirado. Estes resíduos são colocados em contentores específicos que, quando cheios, são fechados e encaminhados para um dos fornecedores, acompanhados pelo documento que identifica a farmácia e o número do respetivo contentor.³

3.2. Pontos Fracos

3.2.1. Preparação de Medicamentos Manipulados

No plano curricular do MICEF, na unidade curricular, denominada de Farmácia Galénica, os estudantes adquirem instruções e informações acerca da preparação de fármacos manipulados. De acordo com o Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de abril, um medicamento manipulado é “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado ou dispensado sob a responsabilidade do farmacêutico”.⁴ A evolução da Indústria Farmacêutica está a proporcionar a diminuição da preparação de manipulados nas farmácias comunitárias. Visto que, os custos das matérias-primas, do material e equipamento são muito elevados, a par da pouca procura, a preparação de medicamentos manipulados torna-se cada vez mais residual em farmácia comunitária. Por outro lado, os medicamentos manipulados acabam por ser cada vez mais específicos, como por exemplo cápsulas de minoxidil, este tipo de manipulado o utente tem de recorrer a Farmácias mais especializadas na preparação de manipulados. Durante o meu estágio não tive a oportunidade de preparar um medicamento manipulado, o que deste modo considero um ponto fraco.

3.2.2. Receitas médicas manuais e organismos de participação

Embora a grande maioria das receitas já sejam eletrónicas, por vezes ainda surgem algumas receitas manuais que têm de ser vistas com muita atenção, porque caso algo esteja errado, a receita não é comparticipada e a Farmácia fica com o prejuízo. Quando olhamos para a receita devemos ter em conta, se se trata do modelo dos 40 anos do Serviço Nacional

de Saúde (SNS), a data da prescrição, pois as receitas têm apenas 30 dias de validade, a assinatura do médico, a vinheta (se for verde corresponde ao organismo 48 – Pensionista abrangido pelo regime especial de comparticipação do estado no preço dos medicamentos, se for azul ao organismo 01 – Regime normal) o nome do utente e/ou número de beneficiário. Devemos também ter em atenção que uma receita manual só pode conter 4 embalagens ou 4 medicamentos distintos, no máximo duas embalagens do mesmo medicamento, excetuando-se os que se apresentam em embalagens unitárias, neste caso podem conter até 4 embalagens. Na identificação dos medicamentos a dispensar, devemos observar para a substância ativa, dosagem, forma farmacêutica, tamanho da embalagem e número de embalagens. Este ponto também me causou alguma dificuldade porque por vezes era complicado decifrar a letra do médico, o que causava alguma insegurança por medo de estar a interpretar mal e trocar os medicamentos e/ou dosagens, para contornar esse problema tive mais uma vez a ajuda da minha orientadora que foi incansável, ao auxiliar-me e explicar-me todos estes pontos que acabei de indicar. Relativamente aos organismos de comparticipação, muitas vezes as receitas eletrónicas tinham regime de comparticipação por complementaridade, ou seja, para além da comparticipação do SNS, havia outro organismo a participar, como o caso da MEDIS ou os SMAS. Neste caso era necessário colocar o código do organismo correto, para que o utente tivesse a comparticipação correta, tendo também alguma dificuldade nessa parte.

3.2.3. Aconselhamento de Produtos Veterinários

A FM relativamente aos produtos veterinários, tem uma rotação muito baixa, consequentemente a quantidade e a variedade dos stocks dos mesmos é reduzida. Revelando-se um ponto fraco, visto que o contato que tive com estes casos foi reduzido. Sendo que a maioria das vezes a procura por parte dos utentes já estava previamente definida. Desta forma, considero que tive uma visão muito limitada no que respeita à área veterinária que não consegui adquirir uma visão consistente e sustentada no que respeita à área veterinária, não atingindo um atendimento de excelência no aconselhamento e dispensa deste tipo de produtos.

3.3. Oportunidades

3.3.1. Aprendizagem e Formação Contínua

Durante este estágio possibilitou-me o contacto com o mundo do trabalho, bem como o contato com o público, adquirindo desta forma competências essenciais para o desempenho do papel do Farmacêutico em FC, o aperfeiçoamento de técnicas de comunicação, técnicas de venda, trabalho em equipa. Na FM ao longo do meu estágio decorreram algumas formações,

às quais me deram-se a oportunidade de assistir, como por exemplo, os laboratórios Tilman, Aboca, Reig Jofre, entre outros, o que permitiu aumentar os meus conhecimentos. Estes laboratórios realizam formações regulares dos produtos que comercializam na FM. Estas formações são organizadas pelos laboratórios e posteriormente agendadas com a FM. O objetivo é manter os profissionais de saúde atualizados relativamente, aos produtos novos que entram no mercado, em relação aos que já são comercializados tirar dúvidas, caso existam, ajudam na indicação e forma como deve ser feito o aconselhamento, e aos produtos que sofrem *updates*, desta forma permitem um aconselhamento personalizado e adequado às necessidades de cada utente. Cada uma destas formações foi importante para a proporcionar um atendimento e aconselhamento mais seguro, deste modo, considero uma oportunidade.

3.3.2. Aconselhamento Dermocosmético personalizado

Pontualmente, a FM tem também dias destinados ao Aconselhamento Dermocosmético, através da presença de uma conselheira dos Laboratórios Apivita ou da Vichy, que efetua um diagnóstico dermocosmético gratuito e personalizado, de acordo com o tipo de pele. Os mesmos laboratórios também realizam habitualmente minifaciais gratuitos, que permitem aos utentes experienciar os produtos e adquirirem algumas dicas importantes na forma mais adequada de os aplicar. Este tipo de serviços é de extrema importância, na medida em que a adesão também é bastante considerável, promovendo desta forma os cuidados essenciais e específicos da pele, deste modo proporciona a fidelização de muitos utentes à FM.

3.3.4. Realização de ecografias 4D

Na FM periodicamente são realizadas ecografias 4D, denominadas de *Ecobaby 4D*, uma experiência promovida pela BebéVida em parceria com a FM. A *Ecobaby 4D*, trata-se de uma ecografia que as mães a partir das 16 semanas de gestação, podem ter uma experiência mágica, visto que a ecografia conjuga o movimento, em tempo real, podendo observar por exemplo o feto a movimentar-se, sorrir, bocejar. Uma experiência que promove o aumento do vínculo entre a pais e o bebé através de imagens reais. Tendo a FM uma panóplia variada de produtos de puericultura, a realização das *EcoBaby 4D*, torna-se uma forma muito interessante de acompanhar os pais nesta fase tão importante nas suas vidas e de certa forma fidelizando-os.

3.4. Ameaças

3.4.1. Locais de Venda de MNSRM

O Decreto-Lei n.º 134/2005 de 16 de agosto, concedeu a permissão para a venda de MNSRM fora das farmácias. Neste sentido, foram surgindo LVMNSRM, a maioria deles pertencentes a grandes grupos de compras.⁵ Estes têm a possibilidade económica de adquirir os medicamentos em grandes quantidades e, por isso, a custos mais baixos, proporcionando ao cliente preços mais convidativos e desejados pelo mesmo.

Estes locais tornam-se os grandes concorrentes das farmácias, colocando-as numa posição desfavorável, visto que não conseguem igualar o preço de venda ao público.

Assim sendo, como futura farmacêutica, sinto a responsabilidade social de transmitir ao cliente a importância do farmacêutico não só na dispensa de MSRM, mas também na dispensa de MNSRM. O farmacêutico possui a qualificação e as competências necessárias para um aconselhamento profissional e diferenciado, permitindo resolver os problemas de saúde referenciados, com a máxima qualidade, segurança e eficácia.

3.4.2. Medicamentos Esgotados

Dada a situação atual, todos os dias a farmácia depara-se com uma quantidade significativa de medicamentos esgotados, muitos dos quais sem opção de substituição. Para tentar colmatar tal facto diariamente na FM entra-se em contato com os armazenistas, laboratórios para tentar solucionar esta situação, mas na maioria das vezes torna-se impossível de resolver. Esta situação fragiliza a ligação de confiança entre o farmacêutico e o utente, pois muitas das vezes o utente pensa que se trata de um problema exclusivo da farmácia, desta forma a fidelização dos utentes fica posta em causa.

Um das principais causas apontadas para este acontecimento são as questões políticas. As constantes descidas de preços dos medicamentos impostas por pressão orçamental, tornou a situação insustentável para a indústria, para os distribuidores grossistas e para a farmácia. Isto conduz à rutura de *stocks*, ou até mesmo à retirada de medicamentos do mercado. Paralelamente, assiste-se à exportação de alguns medicamentos para outros países da Europa, onde os preços são superiores. Assim, torna-se necessário racionar o abastecimento de medicamentos para o mercado português e, em caso de rutura na produção, primeiro ocorre o fornecimento dos outros países e só posteriormente de Portugal.

Como forma de assegurar o acesso dos cidadãos portugueses aos medicamentos esgotados, o INFARMED I.P. celebrou, a 17 de julho de 2015, um protocolo de colaboração com as associações profissionais do setor do medicamento, designado por Projeto” Via

Verde”.⁶ Este projeto consiste numa via excepcional de aquisição de medicamentos abrangidos, que pode ser ativada quando a farmácia não tem em *stock* o medicamento solicitado. Através desta via, consegue-se satisfazer alguns pedidos, contudo não resolve por completo este problema, pois existem bastantes medicamentos esgotados que não pertencem a esta lista.

4. Casos Práticos

Caso I: Contraceção oral de emergência

Uma utente do sexo feminino com cerca de 19 anos dirigiu-se à farmácia com o intuito de pedir uma “pílula do dia seguinte”. Para obter algumas informações pertinentes, perguntei à jovem quanto tempo tinha decorrido após a relação sexual desprotegida, a qual respondeu cerca de 10 horas, perguntei ainda se tomava a pílula contracetiva, respondendo negativamente. Procedi à avaliação calmamente. Com a ajuda da utente, fiz a fase do ciclo menstrual que se encontrava, constatei que não se encontrava em período de ovulação, pois nos próximos dias previa ter a menstruação. Perante todas as informações expliquei à utente que era reduzida a probabilidade de gravidez, porém, a utente por questões de segurança requereu a “pílula do dia seguinte” na mesma. Informei e aconselhei a utente do modo de administração, dos possíveis efeitos secundários, das prováveis perturbações menstruais, visto não ser um método concecional regular. Aconselhei uma pílula cujo princípio ativo é levonorgestrel, a Norlevo^{®.7} Salientei a importância da administração regular de uma pílula contracetiva, para tal deveria procurar ir ao médico de família ou a um médico especialista, para a prescrição da mais adequada para ela. Reforcei também, que uso do preservativo era de extrema importância para prevenção de doenças sexualmente transmissíveis.

Caso II: Tosse

Uma senhora com cerca de 45 anos deslocou-se à farmácia, pedindo um xarope para a tosse. Para tentar perceber as causas possíveis da tosse, questionei a utente se se tratava de uma tosse seca e irritativa ou com expetoração, qual a altura do dia em que o sintoma se manifestava exacerbado, esta confirmou que se tratava de tosse produtiva, que se intensificava no período da manhã. Perguntei à utente, se sofria de Diabetes *Mellitus*, visto que existem muitos xaropes com sacarose desadequados a esse tipo de patologia. A resposta da utente foi afirmativa. Estava perante uma utente com Diabetes *Mellitus* tipo 2 como não podia recomendar qualquer medicamento com sacarose na sua composição, indiquei a utilização da solução oral Flumucil[®] 4%, que o seu princípio ativo é a acetilcisteína, um agente expetorante mucolítico, sob a posologia de 15 mL à noite, sendo a administração única uma vantagem em prole de outras soluções oral.⁸

Como medidas não farmacológicas, sugeri a intensificar a ingestão de água ao longo do dia.

Caso III: Varicela

Uma mãe deslocou-se à farmácia com uma criança de três anos. No dia anterior recorreu ao pediatra com a sua filha devido ao aparecimento de umas borbulhas, sendo diagnosticado varicela, as recomendações apenas foram a administração de Ben-U-Ron® de 6 em 6 horas ou de 8 em 8 horas, em caso de febre e ir avaliando a evolução da patologia. A criança até agora não tinha tido febre, mas a mãe disse-me que ela tinha um pouco de prurido, e questionou se não podia levar alguma coisa para acalmar o desconforto. Sugeri-lhe então um creme Pruriced dos Laboratórios Uriage®, que apazigua o prurido visto ter na sua composição 8% de calamina e óleo de sementes de framboesa, aplicado na borbulha e à sua volta,⁹ explicando, porém que nesta fase inicial não recomendava um anti-histamínico, como por exemplo o Fenistil® gotas¹⁰, tentaria nível dermatológico resolver este caso, só recorreria à administração do anti-histamínico caso não surtisse resultado. Para uma melhor aconselhamento e resultado sugeri também um gel de limpeza calmante e purificante para higiene diária, o Bariéderm-Cica gel de limpeza¹¹, bem como, o Bariéderme-Cica creme¹² para proteger e apaziguar a pele visto encontrar-se numa fase inicial, o este aplicado alternadamente com o Pruriced. Alertei também se as borbulhas ficassem com um aspeto exsudado que deveria usar o spray Cytelium da ADERMA®.¹³ Por fim, referi que, se ocorresse alastramento ou envolvimento das mucosas, da boca ou dos olhos e se a febre persistisse seria melhor consultar o novamente o médico.

Caso IV: Tosse Seca e Irritativa

Uma utente de aproximadamente 65 anos de idade, polimedicada dirige-se à farmácia, indicando que a várias semanas com uma tosse seca e irritativa, e solicita um antitússico. Faço algumas questões para tentar perceber qual a origem da tosse. Se esteve em contato com algum agente alergénico que pudesse desencadear a tosse, se alterou a medicação há pouco tempo, se é diabética, a todas estas questões a resposta foi negativa. Recomendei uma solução oral de SUPRACARE tem na sua composição Musgo da Islândia (*Cetrária Islandicus*) sendo a sua administração de 10 mililitros, 3 a 4 vezes, indicado para tosse seca e irritativa.¹⁴ Passado uma semana a mesma senhora desloca-se à farmácia a dizer que “não tinha surtido efeito nenhum a toma do xarope”. Desconfiando que pudesse ser um efeito adverso de alguma medicação, com calma pedi para me indicar a medicação que fazia e quando começou. Depois desta conversa apercebo-me que iniciou captopril, há pouco tempo, um IECA, que tem como

reação adversa tosse seca e irritativa. Recomendo que se dirija ao médico para reavaliar a medicação.

Caso Clínico V: Eritema da Fralda

Uma mãe deslocou-se à farmácia acompanhada por um bebé de pouco mais de um ano de idade. Referiu que este apresentava o rabinho muito irritado e vermelho, solicitando algo que ajudasse a atenuar a vermelhidão. Para obter mais informações questionei a utente se já tinha aplicado alguma pomada e se para além da vermelhidão, tinha também borbulhas e comichão, ao qual a mãe me respondeu negativamente. Desta forma, aconselhei o Cicalfate® creme da Avène, com ingredientes reparadores e purificantes acalma o desconforto e promove uma reparação da pele, para aplicar em cada muda da fralda, nesta fase em que está com eritema da fralda. Sugeri também que, deixa-se de fazer higiene com toalhetas, uma vez que as toalhetas podem conter componentes com potencial para agravar a irritação da pele. Passando a higiene a ser feita com o 1º linimento ÓleoTerral da Uriage®, que limpa e elimina com suavidade as impurezas, e deste modo ajuda a reduzir a vermelhidão, formando um filme protetor na superfície da pele para proteger o rabinho do bebé.

5. Conclusão

O estágio em farmácia comunitária representa o fim de um ciclo. A realização deste estágio deu-me a oportunidade de perceber melhor, em contexto prático, como decorre todo o processo de funcionamento de uma farmácia, bem como as diversas funções que um farmacêutico comunitário tem à sua responsabilidade.

Sempre tive uma enorme admiração por esta área e por esse motivo fui muito entusiasmada para o estágio. Embora já consciente disso, o estágio na FM permitiu-me comprovar a importância que um farmacêutico comunitário assume junto da população. Efetivamente é um profissional de proximidade que, apesar de ser especialista do medicamento, tem como foco principal o utente. Desta forma, é essencial a contínua atualização dos conhecimentos, através de formações internas, externas, especializações, a fim de suprir os todos os desafios que nos possam aparecer neste contexto, com a máxima qualidade e profissionalismo.

Considero que este estágio permitiu estimular o meu interesse pela farmácia comunitária e contribuiu para o meu desenvolvimento, não só a nível profissional como também a nível pessoal. Isto deve-se em grande parte à equipa da FM. Por isso, estou grata a

cada um deles que, de uma forma muito simples e prática, demonstraram-me que ser farmacêutico é uma profissão de excelência. Guardarei com muito carinho todas as palavras de incentivo, simpatia e apoio, que me foram prestadas ao longo destes meses que tive o prazer de estagiar na FM.

6. Referências Bibliográficas

1. Diretiva 2013/55/UE do Parlamento Europeu e do Conselho. (2013). Jornal Oficial da União Europeia. [Acedido a 29 de maio de 2023]. Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2013:354:0132:0170:pt>
2. KENTON, W. (2022). SWOT Analysis. Investopedia. [Acedido a 2 de maio de 2023]. Disponível em: <https://www.investopedia.com/terms/s/swot.asp>
3. Quem somos. VALORMED. [Acedido a 25 de maio de 2023]. Disponível em: <http://www.valormed.pt/paginas/2/quem-somos/>
4. PORTUGAL. INFARMED I.P. – Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de abril. Legislação Farmacêutica Compilada. Disponível em: https://infarmed.pt/documents/15786/1070327/067-A-DL_95_2004.pdf
5. MINISTÉRIO DA SAÚDE - Decreto-lei n.º 134/2005, de 16 de agosto. Diário da República, 1.ª série-A. 156:2005, 4763-4765.
6. PORTUGAL. INFARMED, I.P. - Circular informativa n.º 019/CD/100.20.200. 2015-02-15. Projeto Via Verde do Medicamento.
7. Resumo das Características do Medicamento Norlevo 1,5 miligramas comprimido. (aprovado em 07/10/2005 pelo INFARMED, I.P.) [Acedido a 5 de junho de 2023]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
8. Resumo das Características do Medicamento Fluimucil 40 mg/ml. [Acedido 20 de junho de 2023] Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
9. Pruriced. Laboratórios Dermatológicos Uriage. [Acedido a 9 de junho de 2023]. Disponível em: <https://www.uriage.pt/produtos/pruriced-creme-conforto-apaziguante>
10. Resumo das Características do Medicamento Fenistil 1 mg/ml gotas orais, solução: (aprovado em 08-01-2016 pelo INFARMED I.P.). Lisboa: GlaxoSmithKline Consumer Healthcare Produtos para a Saúde e Higiene, Lda., 2016 Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
11. Bariéderm Cica Gel de Limpeza. Laboratórios Dermatológicos Uriage. [Acedido a 9 de junho de 2023]. Disponível em: <https://www.uriage.pt/produtos/barieder-m-cica-gel-de-limpeza-new>

- 12.** Bariéderm Cica Creme. Laboratórios Dermatológicos Uriage. [Acedido a 9 de junho de 2023]. Disponível em: <https://www.uriage.pt/produtos/bariederm-cica-creme>
- 13.** CYTELIUM Spray Secante Suavizante. ADERMA Laboratoire Dermatologique Vegetal. [Acedido a 9 de junho de 2023]. Disponível em: <https://www.aderma.pt/p/cytelium-spray-secante-suavizante-3282770104783-2a18b894>
- 14.** SUPACARE. AMPLIPHAR. [Acedido a 24 de junho de 2023] Disponível em: <https://supacare.pt/>
- 15.** 1ºLinimento. Laboratórios Dermatológicos Uriage. [Acedido a 1 de Julho de 2023]. Disponível em: <https://www.uriage.pt/produtos/bebe-1os-linimento-uriage>

PARTE II:
MONOGRAFIA

NANOPARTÍCULAS DE CARBONO NO TRATAMENTO DO CANCRO DA MAMA

Sob a orientação

Professor Doutor João Leitão

Lista de Abreviaturas

AF	Ácido fólico
CMTN	Cancro da mama triplo negativo
CNP	Nanopartículas de carbono
CS	Quitossano bioativa
CSCs	Células-tronco cancerígenas
CUR	Curcumina
DOX	Doxorrubicina
DWCNT	Nanotubos de carbono de parede dupla
EPR	Efeito de permeabilidade e retenção
ER	Recetor de estrogénio
ES	Estrogénio
E2	β -estradiol
FTIR	Espectrofotometria de infravermelho com transformadas de <i>Fourier</i>
GC	Quitossano glicado
GF	Grafeno
GQDs	Pontos quânticos de grafeno
HA	Ácido hialurónico
HER2	Fator de crescimento epidérmico humano
LBL	Lipografia
LBP	Lobaplatina
MWCNT	Nanotubos de carbono de parede múltipla
Nm	Nanómetro
NPC	Nanopartículas de carbono
NTC	Nanotubos de carbono
OG	Óxido de grafeno
OGr	Óxido de grafeno reduzido
PEG	Polietilenoglicol
PG	Progesterona
PLL	Poli L-lisina
PTT	Terapia fototérmica
SEM	Microscopia eletrónica de varrimento

SERMs	Moduladores seletivos do recetor de estrogénio
SWCNT	Nanotubos de carbono de parede única
TEM	Microscopia de transmissão eletrónica
0D	Dimensão zero
1D	Uma dimensão
2D	Duas dimensões
3D	Três dimensões
α-TOS	α -Tocoferol succinato
μm	Micrómetro

Resumo

Nos últimos anos, o cancro tornou-se numa das principais causas de morte em todo o mundo. O cancro da mama é o tipo de cancro mais comum entre as mulheres, e corresponde à segunda causa de morte por cancro na mulher. Os tratamentos oncológicos convencionais, incluem a cirurgia, radioterapia, quimioterapia, denota-se que por vezes não são suficientemente eficazes, apresentando algumas desvantagens. A nanotecnologia revela-se uma área em expansão, no desenvolvimento de novas estratégias capazes de alcançar o alvo com uma maior seletividade ou mesmo especificidade. Na área da nanotecnologia em medicina surge o desenvolvimento nanopartículas de carbono, que obtiveram alguns resultados promissores no tratamento do cancro da mama, pelo menos em ambientes experimentais, destacando o grafeno, fulereno e os nanotubos de carbono. A aplicação da nanotecnologia em medicina no tratamento do cancro da mama veio revolucionar as técnicas convencionais, permitindo colmatar algumas lacunas, nomeadamente a sua toxicidade, seletividade e farmacocinética. Inúmeros estudos desenvolvidos, relatam que as nanopartículas de carbono são cada vez mais promissoras na entrega de fármacos no local alvo, bem como a sua capacidade de absorção de calor, que permite que sejam aplicadas na remoção fototérmica de tumores. A terapia fototérmica tem recebido grande atenção dos investigadores nos últimos anos, visto ser considerada um método menos invasivo para o tratamento do cancro da mama. Neste trabalho, são enunciados de forma breve alguns dos estudos que aplicaram as nanopartículas de carbono no tratamento do cancro da mama. Fornece também, uma visão geral do papel emergente das nanopartículas de carbono na terapia do cancro da mama.

Palavras-chave: Cancro da mama, nanopartículas carbono, grafeno, fulereno, nanotubos de carbono, tratamento.

Abstrat

In the last few years cancer became one of the main causes of death in the whole world. The breast cancer is the most common kind of cancer between female and corresponds to the second cause of death on women. Conventional oncological treatments, include surgery, radiation treatments, chemotherapy treatments, but sometimes aren't efficient enough, presenting some disadvantages. Nanotechnology reveals himself an expansion area, developing new strategies capable to achieve the target with a larger specificity or same specificity. In nanotechnology area in medicine, rises the development of carbon nanoparticles, they achieve some promising results in breast cancer treatments, at least in experimental environments, highlighted the graphene, fullerene and carbon nanotubes. The application of nanotechnology in medicine, on the breast cancer treatment, came to do a revolution in the conventional techniques, allowing some gaps to be bridge, namely is toxicity, selectivity and pharmacokinetics. Numerals developed studies describe that carbon nanoparticles are more promising on delivering pharmakos in the local target, as well absorption capacity of heat, that allows is application on the photothermal tumour removal. The photothermal therapy, in the last few years has received great attention from researchers, seen to be considered a less invasive method to the breast cancer treatment. In this work, are shortly utterances some studies who applied carbon nanoparticles in breast cancer treatment. Also provides a global vision of the emergent role of carbon nanoparticles in the breast cancer treatment.

Keywords: Breast cancer, carbon nanoparticles, graphene, fullerene, carbon nanotubes, treatment.

I. Introdução

O cancro é definido como uma proliferação anormal das células, estando o cancro da mama localizado no tecido mamário.¹ No inventário dos grandes problemas do século, o cancro ocupa, sem dúvida, um lugar privilegiado. Este problema tem a particularidade de aparecer como um problema global que, emerge da articulação de diferentes interesses, modos de conhecimento, da intersecção de um conjunto heterogéneo de mundos sociais. A incidência do cancro da mama em Portugal varia um pouco com as regiões, mas podemos afirmar que rondará mais de setenta novos casos por ano por cem mil habitantes, o que significa cerca de sete mil novos casos de cancro da mama.² A perspetiva epidemiológica internacional e nacional, para o cancro da mama continua a justificar o investimento na abordagem cuidadosa do problema. Melhor e mais informação e conhecimento sobre fatores de risco e um acertado investimento na prevenção podem levar ao diagnóstico mais rápido da doença e ao consequente melhor prognóstico para as mulheres afetadas pela mesma.³ Sabe-se hoje que a maioria das neoplasias da mama tem um crescimento lento, embora existam casos de crescimento mais rápido. Uma célula cancerosa da mama tem como tempo de duplicação cem a trezentos dias. Uma neoplasia de um centímetro sofre cerca de trinta duplicações até atingir esta dimensão, o que corresponde a cerca de sete anos de evolução.⁴ O cancro da mama pode ser classificado de acordo com diversos parâmetros, tais como, o estadio, a sua invasividade, histologia, organização do crescimento, diferenciação e o seu subtipo molecular. Através da análise desses parâmetros é ajustada a melhor terapêutica para cada tipo de cancro. A terapêutica do cancro da mama baseia-se em cinco abordagens específicas, a cirurgia, a radioterapia, a quimioterapia, a terapia endócrina e a terapia direcionada.

A nanotecnologia tem vindo a assumir um papel de relevo, sobretudo nas últimas décadas, dada a infinidade de potencialidades que apresenta na obtenção de materiais mais resistentes, versáteis e funcionais.⁵ A área da nanotecnologia em medicina no tratamento do cancro da mama veio revolucionar as técnicas utilizadas, permitindo colmatar algumas lacunas dos tratamentos convencionais, nomeadamente a sua toxicidade, seletividade e farmacocinética.⁶ A utilização de nanopartículas de carbono como transportadoras, permite o uso de agentes terapêuticos que não poderiam ser utilizados. Proteínas, péptidos, pequenas moléculas orgânicas ou anticorpos seletivos a certos recetores específicos, anexadas às nanopartículas, permite aumentar a seletividade e diminuir a toxicidade. Novos métodos terapêuticos como a entrega de fármacos no local do tumor e a terapia fototérmica (PTT) demonstram uma melhor capacidade e eficiência no tratamento.^{7; 8}

A nanotecnologia, e a sua aplicação na área da biomedicina, em particular na terapêutica e diagnóstico oncológico, tem sido alvo de um desenvolvimento exponencial, com impacto profundo no que respeita a cuidados de saúde. O cancro é uma das doenças que afeta mais pessoas a nível mundial, com elevados índices de mortalidade, níveis de sofrimento físico e emocional e, encargos para o doente, família e sociedade. É uma doença complexa, e a prática clínica convencional constitui um paradigma, na medida em que se revela insuficiente e extremamente agressiva, expondo o doente a medicamentos citotóxicos, não específicos, com elevada toxicidade sistémica e efeitos adversos. A nanotecnologia em medicina, e a exploração das propriedades únicas das nanopartículas, apresenta a potencialidade de melhorar a capacidade de deteção e diagnóstico do cancro e, aumentar a especificidade e efetividade no tratamento das células tumorais.⁹

Inúmeros estudos realizados com nanopartículas de carbono (NPC), estabelecem que o grafeno (GF), os fulerenos e os nanotubos de carbono (NTC) são as nanopartículas de carbono que apresentam as propriedades muito interessantes, pois tornam-se excelentes candidatos na entrega de fármacos ao local do tumor, bem como, na remoção por PTT, demonstrando uma melhor capacidade e eficiência no tratamento do cancro da mama.¹⁰ Contudo ainda há um longo caminho a percorrer na investigação destes nanomateriais.

I. Cancro

Na atualidade, o cancro tornou-se uma doença com elevada incidência na população e constitui-se como uma das principais causas de mortalidade, por ano, em todo o mundo. Cerca de 19,3 milhões (19.300.000) novos casos de cancro foram diagnosticados e relatados recentemente, levando a aproximadamente 10 milhões de óbitos em 2020.¹¹ De acordo com o *The Global Cancer Observatory*, ao analisar o número total de casos dos vários tipos de cancro, conclui-se que, em termos de incidência de cancros diagnosticados em todo o mundo, foram o cancro da mama no sexo feminino (2,26 milhões, 11,7%), seguido do cancro do pulmão (2,21 milhões, 11,4%) e do cancro da próstata (1,41 milhão, 7,3%), os mais prevalentes. Em Portugal, o número de novos casos corresponde a cerca de 60 mil, sendo que destes resultaram em aproximadamente 30 mil óbitos.² Os avanços na implementação de ações ao nível da prevenção, deteção precoce e tratamento começam a revelar-se de extrema importância para a diminuição do aumento do número de óbitos causado por doenças oncológicas. Em Portugal e no mundo, o cancro constitui a segunda principal causa de morte e tem um profundo impacto nos doentes, nos familiares e na sociedade, sendo provavelmente das doenças mais temidas pela população em geral.¹² Deste modo, cancro é a palavra que define um grupo de várias doenças, nas quais ocorre uma proliferação defeituosa de células,

sendo esta multiplicação rápida e desorganizada. Naturalmente, no organismo, as células crescem e dividem-se de forma organizada e ordenada, formando tecidos e, por sua vez, órgãos específicos. As mesmas células envelhecem, morrem e são substituídas por novas células saudáveis, seguindo, desta maneira, o seu percurso de vida normal. A transformação de uma célula normal numa célula cancerígena, provavelmente, não é o evento mais decisivo na origem do cancro, ou seja, ganha maior relevo a incapacidade das células imunológicas do organismo de identificarem e destruírem as células cancerígenas recém-formadas, quando elas são em número reduzido.¹³ Desta forma, o risco de cancro é multiplicado naqueles indivíduos cujo sistema imunológico se encontra suprimido devido a qualquer fator, como no caso de stress crónico, velhice, doença crónica debilitante, tratamentos de quimioterapia e abuso de fármacos, como analgésicos, antibióticos e corticosteroides.¹⁴ Quando há o desenvolvimento de um cancro, este processo organizado deixa de acontecer por uma simples razão: o material genético das células, o DNA, fica lesado ou alterado, devido a mutações que afetam o seu crescimento e a morte celular (existem células com um crescimento descontrolado, bem como células que naturalmente deveriam morrer). Uma vez que os genes supressores tumorais, inibidores e reguladores da homeostasia celular, se encontram inibidos, não existe a morte celular destas células defeituosas. Desta forma, as células não reconhecem os sinais de morte celular programada, o que faz com que haja uma rápida divisão e aglomeração das mesmas, formando massas irregulares, designados tumores. Sabemos que os tumores podem ser benignos ou malignos. Os segundos são factualmente mais graves, há a possibilidade de invadirem e danificarem tecidos circundantes, gerando um “microambiente” muitíssimo vascularizado que fornece uma maior concentração de oxigénio e nutrientes às células malignas. Há também a possibilidade de se difundirem pela corrente sanguínea ou sistema linfático, dando início a tumores secundários em outros órgãos. A este processo celular, em que as células cancerígenas podem desagregar-se do tumor original e disseminar-se através do sistema circulatório e linfático, hospedando-se em outros tecidos e originando tumores novos, dá-se o nome de metastização, uma particularidade do cancro.¹⁵

Esta doença tem, frequentemente, um problema associado, que é a sua tardia deteção, o que conduz a uma elevada taxa de mortalidade. Em função da idade, do estado geral de saúde do indivíduo e do estadio da doença, o plano de tratamento deve ser diferente, contudo, o objetivo é sempre o mesmo: a cura, ou, em situações em que o cancro possa estar mais desenvolvido, no mínimo, tentar controlar a doença e os sintomas associados. No entanto, tem de se ter em consideração que, em geral, o tratamento do cancro é complexo e não seletivo.¹ A medicação administrada pode ter efeitos citotóxicos não conhecidos em células e tecidos saudáveis, fazendo com que surjam sintomas secundários graves que diminuem em

larga escala o estado de saúde física e psicológica do indivíduo. Há uma urgente necessidade de melhorar a eficiência do diagnóstico e tratamento do cancro, sendo o tratamento clínico e o diagnóstico as duas áreas com mais investigação feita até ao momento.¹² Desta forma, é nesta área que os estudos no âmbito da nanotecnologia demonstram grande potencial, criando a possibilidade de um diagnóstico precoce e mais fiável e possibilitando a eficiência do tratamento, ao melhorar a vectorização dos fármacos anticancerígenos para as linhas celulares malignas, o que possibilita a diminuição das doses administradas, tendo como efeito a melhoria da qualidade de vida do indivíduo.¹⁶

2.1. Cancro da Mama

O cancro da mama caracteriza-se pelo crescimento desequilibrado das células do tecido mamário, o qual conduz à formação do tumor. Apesar de não existir uma razão conhecida e particular para o surgimento desta doença, o avanço na investigação deste tipo de cancro tem mostrado que há mulheres que apresentam um risco acrescido para a sua incidência. Pensa-se que exista uma associação de vários fatores de risco, tais como: a idade, história familiar de cancro, alterações genéticas, raça, obesidade pós-menopausa, terapêutica hormonal de substituição, entre outros.⁴ Alguns desses fatores de risco não são controláveis, como sucede com os fatores genéticos, idade e fatores endócrinos relacionados com o ciclo reprodutivo da mulher. Contudo, alguns fatores podem ser modificados, nomeadamente pela adoção de comportamentos salutareos, como a opção por uma alimentação saudável, a prática de atividade física, a manutenção de um peso corporal adequado e a diminuição da ingestão de bebidas alcoólicas, medidas estas que podem ser usadas como forma de prevenção do cancro da mama.¹⁷ Este é o tipo de cancro mais comum no género feminino, estimando-se que cerca de 2,26 milhões de mulheres tenham morrido em 2020, a nível mundial, por causa desta patologia. Só em Portugal, são detetados anualmente aproximadamente 7000 novos casos, levando à morte de cerca de 1800 pessoas.²

O cancro da mama pode ser organizado de acordo com diversos parâmetros, tais como o estadio, pelo facto de ser invasivo, organização do crescimento, diferenciação e o seu subtipo molecular. Através da análise desses parâmetros é determinada a melhor terapêutica para cada tipo de neoplasia maligna. O tipo e a gravidade do cancro da mama dependem da célula de origem. O cancro da mama é classificado pela sua origem anatómica, lobular ou ductal (a mama é composta por três partes principais: tecido conjuntivo, lóbulos e ductos). A maioria dos cancros da mama (carcinomas lobular invasivo e ductal invasivo) começa nos lóbulos e nos ductos (Figura 2).¹⁸

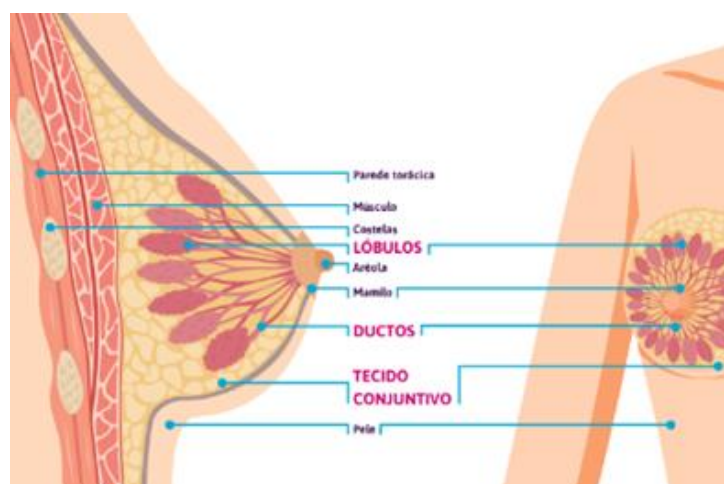


Figura 2 - Anatomia da mama.¹⁰

Os quatro subtipos do cancro da mama (Tabela 1) estão associados à histologia e prognóstico específico, sendo que o subtipo Luminal A é o mais comum, correspondendo a cerca de 60% dos tumores invasivos da mama. O cancro da mama também é classificado pela sua recetividade à terapêutica hormonal e pelo grau de expressão do recetor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER- 2).¹⁹

Tabela 1: Subtipos do Cancro da mama ¹⁹

Subtipos	Imunohistoquímica	Prognóstico	Notas
Luminal A	- Recetor de estrogénio positivo - Recetor de progesterona positivo - HER-2 negativo	Bom	- O subtipo mais comum - Geralmente tumores de baixo grau de malignidade - Geralmente diagnosticado em estágios iniciais - Responde a terapias hormonais, como SERMs e inibidores de aromatase - Menor taxa de recorrência
Luminal B	- Recetor de estrogénio positivo - Recetor de progesterona positivo - HER-2 positivo ou negativo	Razoável	- Tendem a ser de grau superior - Tendem a recorrer com mais frequência do que luminal A
HER-2-positivo	- Recetor de estrogénio positivo - Recetor de progesterona positivo - HER-2 positivo ou negativo	Mau	- Alguns tumores podem ser suscetíveis a anticorpos monoclonais anti-HER-2 - Nem todos os tumores respondem aos anticorpos monoclonais anti-HER-2 - A resistência desenvolve-se na maioria dos pacientes aos anticorpos monoclonais anti-HER-2 (particularmente ao trastuzumab)
Triplo negativo (basal)	- Recetor de estrogénio negativo - Recetor de progesterona negativo - HER-2 negativo	Mau	- Mais comum em mulheres negras - Idade no diagnóstico geralmente mais jovem que outros subtipos - Não é passível de terapia hormonal ou terapia com HER-2 - Tende a ser agressivo com altas taxas de recidivas

Com base nos seus subtipos moleculares, o cancro da mama pode ser classificado como luminal A, luminal B, tipo recetor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER-2) e positivo para recetor de estrogénio (ER)/progesterona (PG). Entre estas categorias, os subtipos ER/PR positivos contribuem com aproximadamente 70% de todos os casos relatados.²⁰ Por outro lado, 20% dos casos relatados estão associados ao cancro da mama triplo negativo (CMTN), um subtipo específico de cancro da mama, mais agressivo e com pior prognóstico, que não expressa recetor de estrogénio (ER), recetor de progesterona (PR) ou HER-2, tornando esta classe insensível à terapia endócrina ou ao tratamento com HER-2. O CMTN mostra características clínicas específicas que incluem alta capacidade de invasão, alto potencial de metáteses e propensão a uma maior taxa de recidiva a cinco anos. Aproximadamente 46% dos pacientes com CMTN terão metástases distantes no momento do diagnóstico.¹⁸

Como já referido na introdução a terapêutica do cancro da mama baseia-se em cinco abordagens específicas: a cirurgia, a radioterapia, a quimioterapia, a terapia endócrina e a terapia direcionada. As técnicas usadas no diagnóstico são a mamografia, ecografia, ressonância magnética, tomografia por emissão de protões, biopsias e HER-2. O uso de nanotecnologias no diagnóstico e tratamento do cancro da mama veio revolucionar as técnicas utilizadas, permitindo colmatar as maiores lacunas dos tratamentos e diagnósticos convencionais, nomeadamente a sua toxicidade, seletividade e farmacocinética.⁶ A utilização de nanopartículas transportadoras permite o uso de agentes terapêuticos e de diagnóstico que, de outra forma, não poderiam ser usados. Proteínas, péptidos, pequenas moléculas orgânicas ou anticorpos seletivos a certos recetores específicos, anexadas às nanopartículas, permitem ampliar a seletividade e diminuir a toxicidade. Novos métodos terapêuticos e de diagnóstico, tais como a terapia fotodinâmica e a PTT, demonstram uma melhor capacidade e eficiência no tratamento e diagnóstico.²¹ As escolhas de tratamento do cancro da mama dependem do estadio da doença, assim como da extensão do tumor, do resultado dos testes laboratoriais, do estado geral de saúde e do momento de vida em que se encontra a mulher, sendo este pré ou pós-menopausa.²²

3. Nanotecnologia

O conceito de nanotecnologia foi proposto em 1965 por Richard Feynman, um físico e Prémio Nobel, tendo como ideia principal explorar as vantagens da pequena dimensão dos materiais e investigar o futuro da criação de dispositivos atraentes e em menor escala. A nanotecnologia envolve a visualização, medição, modelação e manipulação da matéria em nanoescala, usando nanopartículas que podem ser definidas como partículas de diâmetro ou

comprimento igual ou inferior a 100 nm e igual ou superior a 1 nm, sendo que há autores que defendem que devem ser definidas como partículas com um tamanho inferior a 1000 nm e superior a 1 nm. (Figura 3)

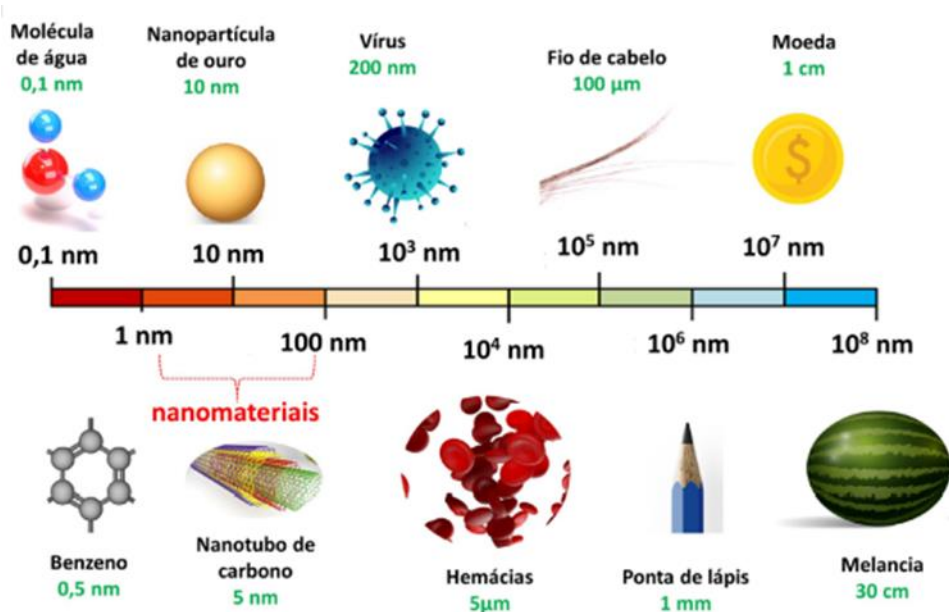


Figura 3- Representação da nanoescala em comparação com diferentes moléculas e organismos celulares.²⁵

As nanopartículas são cientificamente mais funcionais quando comparadas com partículas de micro ou macroescala.²³ Desta forma, a nanotecnologia é uma área de investigação em desenvolvimento, que pode permitir, através processos novos, utilizando máquinas não-biológicas, o controlo da junção de átomos.⁵

A nanotecnologia envolve o estudo e as aplicações de matéria ao nível dos átomos ou moléculas e, muitas vezes, incorpora o conhecimento de várias áreas científicas, como biologia, física, química, medicina e engenharia, com o objetivo de desenvolver, sintetizar, caracterizar e aplicar nanomateriais e nanodispositivos. Devido à capacidade de trabalho em escala molecular, a nanotecnologia promete produzir novos materiais e dispositivos com características químico-físicas especiais e melhoradas.²⁴

Nos últimos anos, a nanotecnologia tem-se revelado uma revolução em termos tecnológicos, mostrando um impacto bastante significativo, especialmente na área da saúde e da medicina, visto que os nanomateriais têm sido amplamente utilizados nas áreas de diagnóstico de doenças e na sua terapêutica. Os nanomateriais são amplamente aceites devido ao seu tamanho, forma, composição, estrutura e outras propriedades físicas/químicas, que podem ser usadas para desenvolver uma panóplia de materiais, com propriedades específicas de absorção, emissão e dispersão de luz. Para além da sua utilização na saúde e medicina, a

nanotecnologia também está a ser aplicada em áreas como a eletrônica, produção e armazenamento de energia, magnetismo, ótica e tecnologias da informação.²⁵

3.1. Nanotecnologia em Medicina

A nanotecnologia desempenha um papel proeminente na medicina moderna, tendo com objetivo aperfeiçoar as suas técnicas para proporcionar o bem-estar do ser humano.²⁶ Nos dias de hoje, é considerada uma das áreas mais promissoras da medicina atual, posicionando-se como alvo de uma grande parte das pesquisas científicas no desenvolvimento de novos métodos de diagnóstico mais detalhados, bem como nos tratamentos para doenças como o cancro, a sida e doenças raras. De salientar também a sua importância no transporte de fármacos, *Drug Delivery*, bem como em técnicas de imagiologia avançadas e prevenção de várias condições clínicas com base em nanomateriais.²⁷

O cancro, como é sabido, em termos de morbilidade, é um dos problemas globais mais difíceis e complexos de abordar, contando com taxas de mortalidade muito elevadas. A prática clínica atual tem-se revelado insuficiente para o combater, sendo cada vez mais essencial a disponibilização de um diagnóstico mais preciso e de tratamentos mais eficientes, sem efeitos adversos. Mesmo existindo um elevado número de opções terapêuticas, o problema reside na falta de especificidade e inerente toxicidade sistémica a que os indivíduos estão sujeitos, o que se traduz em taxas de sucesso variáveis, o que afeta os pacientes, causando-lhes elevados níveis de desgaste físico e emocional.¹⁵ Daí a nanotecnologia em medicina ter um papel crucial, uma vez que esta tecnologia pode modular a biodistribuição e o transporte para o local específico de fármacos quimioterapêuticos, reduzindo assim a sua toxicidade, proporcionando uma melhor adesão terapêutica (devido aos efeitos adversos serem mais reduzidos), e, em consequência, contribuindo para a melhoria da terapêutica oncológica.²⁸ As formulações têm uma complexidade superior às convencionais, o seu desenvolvimento é muito complexo, o que o torna num processo dispendioso e moroso. A combinação de nanotecnologia, biomedicina, biomateriais e ciências farmacêuticas surgiu, nesta sequência, como uma abordagem encorajadora no sentido da superação destes obstáculos.²⁹

3.2. Nanotecnologia em Oncologia

Apesar dos avanços nas estratégias de diagnóstico e tratamento, o cancro ainda provoca muitos óbitos por todo o mundo. O tratamento convencional para o cancro recorre ao uso de medicamentos quimioterapêuticos, sendo estes de difícil administração, devido à sua hidrofobicidade. Além disso, muitos são tóxicos para tecidos saudáveis.²⁵

Nos tumores pré-malignos ou malignos, as células endoteliais encontram-se em estado dormente durante algum tempo e, na presença de certos fatores e estímulos específicos, iniciam uma fase de crescimento ativo que resulta na neovascularização, acabando por invadir os tecidos adjacentes e originando metástases, mecanismos dependentes, em larga escala, da angiogénese. Esta consiste no desenvolvimento de novos vasos sanguíneos num tecido vivo. A taxa de fluxo sanguíneo e a morfologia vascular (arranjo geométrico, diâmetro, comprimento e número de vasos sanguíneos) afetam o movimento de compostos através da vasculatura sanguínea. Os vasos sanguíneos que nutrem o tumor são altamente irregulares, no que respeita à sua arquitetura, quando comparados a tecidos normais. Estudos sobre esta vasculatura demonstram a presença de anomalias estruturais que resultam em grandes poros nas vasculaturas tumorais.²² Esse diâmetro anormal dos poros vai permitir elevada permeabilidade vascular e condutividade hidráulica, impedindo, assim, um adequado transporte de fármacos, resultando em perdas significativas. Outra das características dos tumores é a deficiência de vasos linfáticos. A ineficiência do sistema linfático, em conjunto com o aumento da permeabilidade da vasculatura do tumor, resulta no efeito de permeabilidade e retenção (EPR), permitindo a acumulação espontânea de moléculas entre os 10 e 100 nm, durante um período de retenção elevado, resultando em maiores concentrações aí localizadas do que no plasma ou outros tecidos. Este fenómeno denomina-se EPR aprimorada das células cancerígenas e permite que os agentes anticancerígenos associados a nanopartículas tenham um período de retenção dez vezes superior.²² Daí as nanopartículas em oncologia terem um interesse crucial em termos terapêuticos, sendo inúmeras as nanopartículas transportadoras que se encontram em investigação e desenvolvimento. Estas incluem uma ampla gama de lípidos, polímeros de origem natural e sintética, materiais inorgânicos como, por exemplo, a sílica (SiO₂), e vesículas celulares que têm sido usadas para a entrega direcionada de biomoléculas e agentes terapêuticos com eficácia *in vitro* e *in vivo* promissora. Estes nanomateriais são usados para o transporte de fármacos por encapsulação, dissolução ou ligação à sua superfície.

O objetivo essencial da inovação nesta classe específica e inovadora de fármacos é a proteção e o direcionamento da molécula terapêutica durante o seu percurso até ao local de ação. As nanopartículas transportadoras utilizam ligandos específicos conjugados na sua superfície, como anticorpos, peptídeos, entre outros, permitindo a localização ativa de células alvo (*active targeting*), melhorando assim o processo de transporte, de forma seletiva, de fármacos *in vivo* para um determinado sítio específico, (*site-specific drug-delivery*) nas células alvo.⁸

Além disso, com base na sua capacidade de integrar a capacidade de diagnóstico e terapêutica numa única formulação, as nanopartículas são uma grande promessa para fins teranósticos, que consiste na combinação da terapia e diagnóstico de uma doença.³⁰ O progresso de metodologias de diagnóstico precoces e agentes terapêuticos mais eficientes e seguros são de decisiva importância na terapia do cancro. De salientar, *in vivo* a bio imagem que permite detetar tumores em estágio muito precoce, o que pode melhorar o sucesso do tratamento, além de fornecer informações sobre a sua eficácia. As nanopartículas teranósticas podem incluir uma ampla gama de materiais, tais como nanopartículas poliméricas, emulsões, nanocápsulas, nanoesferas, micelas, lipossomas, dendrímeros, pontos quânticos, NTC e fulerenos.³¹

Em suma, as nanopartículas, quando aplicadas em oncologia, têm como principais vantagens a sua maior biodisponibilidade, libertação controlada, capacidade de prevenir a degradação e entrega do fármaco especificamente no local do tumor, com base nas suas propriedades e na resposta a estímulos. No entanto, muitas barreiras biológicas, que constituem uma primeira linha de defesa contra corpos estranhos e xenobióticos, devem ser superadas antes que o fármaco atinja as células cancerígenas alvo.³²

4. Nanopartículas de Carbono

As NPC são componentes importantes no campo da nanotecnologia e encontram-se em rápida expansão. Devido ao seu tamanho e propriedades elétricas, mecânicas e térmicas únicas encontraram uma ampla aplicação nas indústrias eletrónica, aeroespacial, médica, agrícola e farmacêutica, entre outras. Podem ser definidas como materiais constituídos única e exclusivamente por átomos de carbono capazes de formar vários compostos alotrópicos devido à sua valência única, responsável pela alteração das suas propriedades. O carbono caracteriza-se por ser o elemento mais versátil e com diversas formas de ligação, relativamente ao ponto de vista estrutural. Os átomos de carbono possuem ligações covalentes compostas por orbitais híbridas sp^2 , podendo dar origem a nanomateriais de estruturas 2D, como o GF, 1D, como os NTC e 0D, como o fulereno, tal como se pode observar na figura 4.

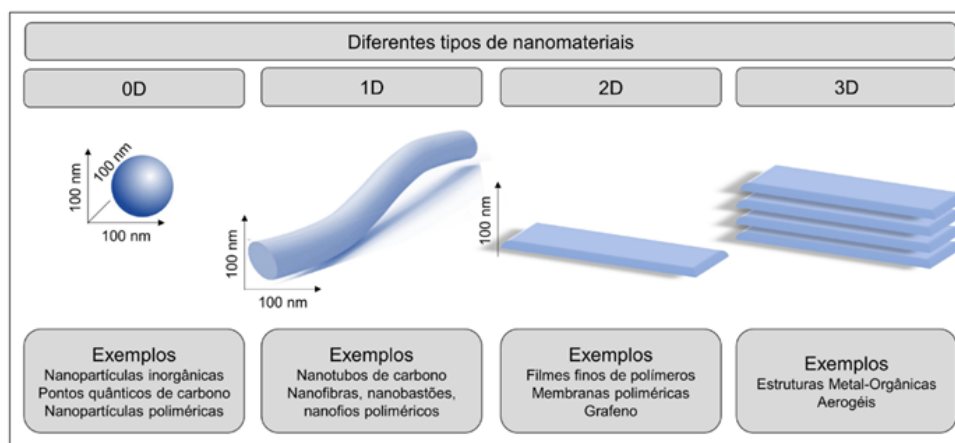


Figura 3- Representação de nanomateriais classificados com dimensão zero (0D), uma-dimensão (1D), duas-dimensões (2D) e três-dimensões (3D).³³

Os três tipos mais comuns de NPC são os nanotubos de carbono de parede única (*Single-Walled Carbon Nanotubes (SWCNT)*), o GF, o fulereno (C₆₀) e os nanotubos de carbono de paredes múltiplas (*Multi-Walled Carbon Nanotubes (MWNT)*). Devido à natureza hidrofóbica própria dos nanomateriais à base de carbono, estes materiais podem entregar o fármaco alvo através de interações hidrofóbicas e podem ser aplicados como nanoplataformas de entrega de fármacos específicos (Figura 5). Estas nanoplataformas exibem um comportamento de libertação dependente de pH e/ou temperatura que pode ser utilizados em aplicações teranósticas, através da sua entrega e libertação ativa.³² As NPC são caracterizadas segundo as suas propriedades pelo uso de várias técnicas, tais como, espectroscopia de fotoelétrons de raios X, que determina o tipo de ligações, difração de raios X, microscopia de transmissão eletrónica (TEM) e a microscopia eletrónica de varrimento (SEM), que determina o tamanho e o nível de aglomeração, a espectrofotometria de infravermelho com transformadas de *Fourier* (FTIR) e espectroscopia de RAMAN para localizar grupos funcionais. A funcionalização de uma NPC envolve várias etapas de síntese. Para tal, há a necessidade de ter uma entidade de reconhecimento, como um anticorpo monoclonal ou outra molécula que identifique um local, que expresse um sinal ao qual se possa ligar uma molécula que possa ser detetada por um comprimento de onda específico e, por fim, o medicamento específico para cada tipo de cancro.¹⁰

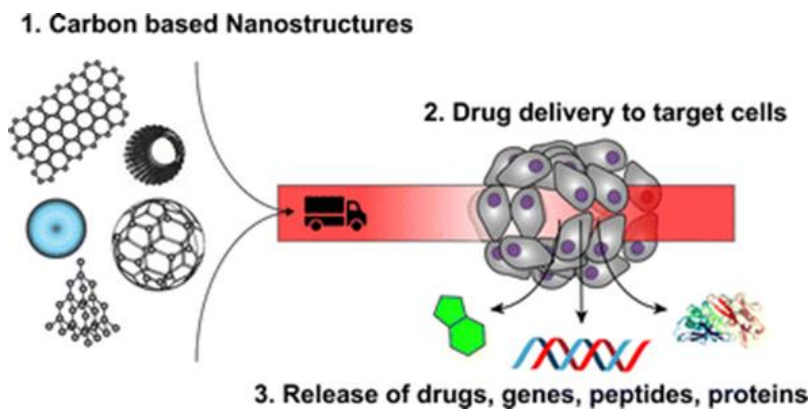


Figura 4 - Nanopartículas de carbono no transporte de entrega do fármaco alvo.³⁴

As NPC podem, também, ser conjugadas com diversos agentes de imagem, frações direcionadas com altas densidades e, portanto, o limite de detecção/ sensibilidade em relação às células cancerígenas pode ser, notavelmente, aperfeiçoado. Apesar dos esforços recentes para caracterizar os riscos potenciais à saúde, a compreensão geral dos efeitos biológicos da exposição ao NPC está longe de estar completa.³⁵

4.1. Grafeno

Em 1987, foi utilizado, pela primeira vez, o conceito de GF, para descrever um número reduzido de camadas de grafite que continham vários compostos inseridos entre elas. O GF foi isolado e caracterizado pela primeira vez em 2004.³⁶ O termo foi, posteriormente e extensivamente, utilizado em trabalhos sobre CNT, que são formados por folhas de GF enrolada. O GF é um alótropo de carbono bidimensional (2D), um monocristalino sp^2 o material de grafite hibridizado.³⁷ Com uma estrutura cristalina hexagonal, semelhante à forma de um favo de mel, com uma espessura de 0,34 a 100 nm e tamanho lateral de 0,3 a 10 μ m e pode ter uma estrutura mono ou multicamadas (Figura 6).



Figura 5 - Representação do grafeno.²⁵

Cada átomo de carbono numa monocamada de GF realiza uma ligação sigma (σ) forte com os átomos de carbono adjacentes, tratando-se de uma estrutura excepcionalmente forte.

Por outro lado, a presença de elétrons π livres fornece uma ligação entre as camadas por meio de interações fracas de Van der Waals que levam à flexibilidade do GF.³⁸ Os elétrons π livres também podem atuar como locais reativos que permitem que o GF sofra reações de superfície únicas. As tendências emergentes mostram que os nanomateriais à base de GF desenvolvem propriedades singulares e podem ser empregues para aplicações biomédicas, particularmente na administração de medicamentos e em engenharia de tecidos.^{39;25}

O reconhecimento do GF como um transportador eficiente para uma ampla gama de moléculas de fármacos deve-se à sua estabilidade mecânica e química, ao aumento da área de superfície da sua estrutura planar, bem como a um grande potencial como transportador e a excelentes propriedades óticas, elétricas e térmicas. Além disso, tem a capacidade de reagir a vários estímulos, como campos elétricos e magnéticos, pH, temperatura e som, tornando-o um candidato ideal para a administração de fármacos em resposta a estímulos.⁴⁰

Um grupo de investigadores,⁴¹ demonstrou o uso do GF em aplicações de entrega de fármacos, pela sua baixa toxicidade, flexibilidade e estrutura planar. Eles utilizaram o GF como um transportador de fármacos eficaz para a terapia do cancro, o que abriu caminho para uma extensa pesquisa posterior, em torno deste material promissor na entrega controlada de fármacos.⁴¹ No entanto, ainda existem alguns desafios associados ao transporte e libertação de fármaco usando o GF. Uma das desvantagens desta nanopartícula, ainda em emergência, refere-se à sua citotoxicidade quando em soluções biológicas, devido à sua agregação. Por outro lado, tem propriedades de extrema importância, tais como não se apresentar em forma de fibra.⁴² Teoricamente, esta característica oferece vantagens significativas em termos de toxicidade e biocompatibilidade sobre dispersões não homogêneas de NTC em forma de fibra. As principais aplicações terapêuticas no cancro do GF são na PTT, fotodinâmica, em terapia genética, na entrega de fármacos e no diagnóstico como agentes de imagem.⁴³

4.1.1. Óxido de Grafeno

Os derivados de GF e diferentes nanomateriais à base de GF começam a ser utilizados na entrega de fármacos, bem como nos avanços mais importantes da sua função e transformação, atendendo ao seu potencial e progresso de libertação controlada de fármacos, em resposta a diferentes tipos de estímulos endógenos (pH, condições redox e espécies reativas de oxigênio) ou exógenos (temperatura, radiação infravermelha próxima e campo elétrico).⁴²

O OG consiste num derivado do GF de camada atômica 2D, composta de carbono sp^2 e carbono sp^3 ligado a grupos funcionais de oxigênio, como epóxido, hidroxilo e grupos carboxílicos. As estruturas hexagonais de carbono e esses grupos funcionais evoluíram para

uma química de superfície versátil e possibilitam a formação de ligações covalentes e não covalentes. A química de superfície rica torna o OG mais popular do que o GF puro em aplicações biomédicas, como a administração de medicamentos. Além disso, em comparação com o GF, que é insolúvel em soluções biológicas e tende a aglomerar-se, o OG possui excelente solubilidade em água. Os elétrons π livres em áreas não modificadas de OG fornecem regiões hidrofóbicas que são adequadas para carregar fármacos hidrofóbicos através de forças de Van der Waals.⁴⁰ Por exemplo, quando adicionado a hidrogéis, a reticulação física do OG aumenta a capacidade de carregamento de fármacos hidrofóbicos e também melhora as propriedades de resposta a que pode ser aplicado num biossensor eletroquímico, armazenamento de energia, bio imagem, distribuição de medicamentos, filmes poliméricos, entre outros.⁴⁴

A administração de fármacos que responde a estímulos tem atraído muita atenção nas últimas décadas. Ele fornece uma libertação controlada no espaço e no tempo em resposta a diferentes estímulos, permitindo assim a administração altamente eficiente de medicamentos e minimizando os efeitos colaterais dos mesmos. Os nanomateriais baseados em GF têm sido amplamente explorados e demonstram grande potencial como veículo de transporte dos fármacos, devido à sua reação a estímulos e alta capacidade de carga para uma ampla gama de moléculas de fármacos.⁴⁰ As suas características resultam de uma grande área de superfície, estabilidade mecânica e química e excelentes propriedades óticas, elétricas e térmicas. O seu amplo e infinito potencial de funcionalidades também permite que sejam integrados em vários tipos de polímeros, macromoléculas ou outras nanopartículas, levando à elaboração de novos nanotransportadores com biocompatibilidade aprimorada e propriedades sensíveis ao estímulo. Assim, inúmeros estudos têm sido dedicados à modificação e funcionalidade do GF.⁴⁰ Os principais derivados do GF são OG e o óxido de grafeno reduzido (OGr). O OG pode ser considerado como contendo de folhas individuais de GF conjugadas com grupos funcionais de oxigénio, tanto nos planos basais, quanto nas extremidades. Dispersões coloidais de folhas individuais de GF ou outros derivados podem ser facilmente projetadas sem impurezas metálicas, com alta estabilidade e menos agregação.⁴⁰

4.1.2. Biossensores

Um sensor é um dispositivo contém um recetor, que proporciona o reconhecimento seletivo, da substância a analisar, ligado a um transdutor, que converte o sinal obtido a partir da substância num sinal, normalmente trata-se de um sinal elétrico. Deste modo, o biossensor caracteriza-se por ser um dispositivo que é capaz de detetar e converter um sinal biológico num sinal quantificável e processável. O seu funcionamento baseia-se na capacidade de deteção

da interação diretas e específicas com um outro recurso biológico conhecido e na produção de um sinal detetável.⁴⁰ (Figura 6)

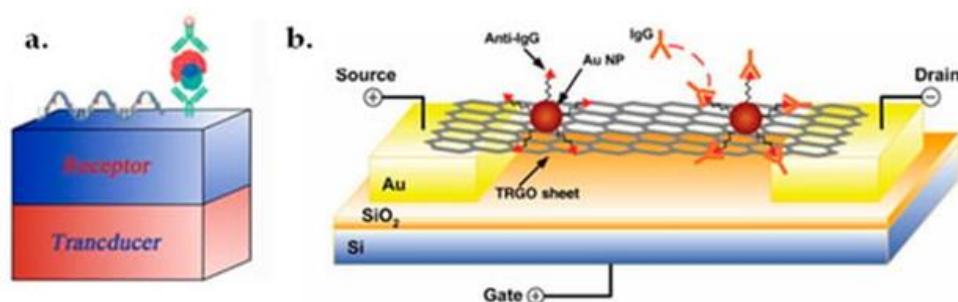


Figura 6 - Representação de um biossensor.⁴⁰

As duas interações mais detetadas com biossensores são os anticorpos/antígenos e as hélices simples de DNA. Porém, o processo de funcionalização é utilizado no desenvolvimento de biossensores, com o intuito de permitir a fixação de bio compostos diretamente na folha de GF.⁴⁰

O GF tem apresentado inúmeras vantagens em comparação com outros materiais de carbono, como por exemplo os NTC. Tendo uma área de detecção superior em relação os NTC, além disso, o GF “esfoliado” tem maior sensibilidade, devido à eliminação de catalisadores metálicos como o níquel (Ni), que habitualmente existem em biossensores baseados em NTC. Diferentes tipos de biossensores de GF foram descritos recentemente, como biossensores eletroquímicos, biossensores de impedância e biossensores de fluorescência, esta classificação é de acordo com os mecanismos de transdução.³⁷

Os biossensores, na atualidade, tornaram-se uma parte indispensável dos cuidados de saúde.

4.2. Fulereo

Em 1985 foi relatada uma nova família de alótropos de carbono, os fulereno, que, ao contrário dos outros alótropos, correspondem a uma forma molecular de carbono.³⁶ Os fulerenos são mais uma das formas alotrópicas do carbono, considerada a terceira mais estável após o diamante e a grafite. São compostos formados pelo mesmo elemento químico em agrupamentos moleculares diferentes, em forma de uma esfera oca, elipsoide ou tubo. (Figura 8)

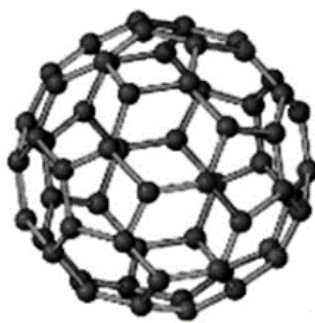


Figura 7 - Representação do fulereno ⁴⁵

4.3. Nanotubos de Carbono

Em 1992, surge um grupo de NPC com propriedades promissoras para uso em nanotecnologia, NTC.³⁶ Os NTC são um dos alótropos de carbono unidimensionais, pertencem ao grupo dos subprodutos dos fulerenos e detêm uma estrutura cilíndrica composta por anéis benzênicos condensados. São obtidos através do enrolamento artificial de folhas de GF, cilíndricamente.²⁵ Este processo baseia-se no enrolamento das folhas de GF em ângulos específicos, denominados quirais, e na combinação do ângulo de rolamento e raio. A partir de ambos determina-se as propriedades dos NTC (Figura 9).

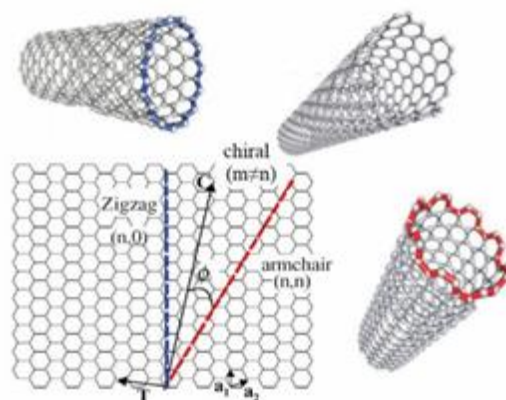


Figura 8 - A construção de um nanotubo de carbono a partir de uma única folha de grafeno. O vetor quiral mostra diferentes tipos de nanotubo⁴⁶.

Com base no número de folhas de GF nos tubos cilíndricos, os NTC são classificados como os SWCNT, de diâmetro entre 0 a 2 nm e poucos micrómeros de comprimento, estes são mais maleáveis e de maior comprimento, ou em MWCNT, com diâmetro até 100nm e comprimento que pode variar entre 1 a vários micrómeros (Figura 8) Com morfologia e propriedades semelhantes às dos SWCNT, existem também nanotubos de carbono de parede dupla (DWNT), os quais são quimicamente mais estáveis, podendo ser vistos como uma classe especial de NTC.⁴⁶

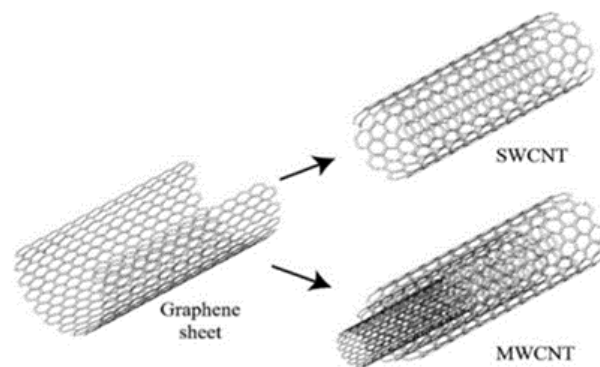


Figura 9 - Representação de nanotubos de carbono SWCNT e MWCNT.⁴⁷

A existência de espaços vazios no interior dos NTC possibilita o transporte de substâncias ativas. A relação entre comprimento/diâmetro destas nanopartículas facilita a ligação de muitas substâncias ativas com funções distintas, bem como o controlo do seu transporte.¹³ Os NCT são hidrofóbicos, daí advém a sua baixa solubilidade em soluções aquosas, propriedade essa que permite que sucedam modificações. A química do carbono possibilita uma variedade imensa de modificações, podendo designar-se por funcionalização dos NTC. A funcionalização nos NTC permite reduzir a sua citotoxicidade, com resultados na melhoria da sua biocompatibilidade, aumentando a solubilidade e permitindo anexar moléculas de fármacos, proteínas ou genes, para a formação de sistemas de entrega.⁴⁸ A funcionalização do NTC concretiza-se através de vários processos diferentes: baseados na modificação covalente, introduzindo grupos funcionais no sp^2 dos átomos de carbono, ocorrendo a oxidação dos NTC com ácidos fortes, como, por exemplo, o ácido sulfúrico que provoca a destruição da estrutura hexagonal da superfície de GF dos NTC e produzindo regiões reativas.³⁷ Obtendo grupos funcionais hidrofílicos substituíveis, como o carboxilo e o hidroxilo nos NTC, como resultado as reações de derivação ficam facilitadas.⁴⁸ No processo de modificação não covalente, a interação com o NTC dá-se através de ligações π - π ou forças de Van Der Waals e consequente adsorção de grupos funcionais por estruturas químicas hidrofóbicas. Preservando assim a estrutura aromática e o carácter eletrónico dos NTC. Por fim, outro processo caracteriza-se pela formação de grupos de defeitos de funcionalização nas extremidades dos NTC e nas suas paredes laterais. A funcionalidade em defeitos ocorre inicialmente através de oxidação, principalmente em grupos COOH. A funcionalização das paredes laterais ocorre diretamente nos átomos de carbono do nanotubo e consiste na adição de ligações duplas, causando uma mudança na hibridação dos átomos de carbono de sp^2 para sp^3 , o que pode causar uma mudança significativa nas propriedades eletrónicas do nanotubo. As abordagens mais comumente usadas para a funcionalização de NTC são baseadas em processos químicos, físicos ou eletroquímicos. Os NTC funcionais podem ser utilizados como

ferramentas de diagnóstico para detecção precoce de cancro. Existem diferentes métodos de síntese de NTC, como sejam a descarga, deposição de vapor químico e técnicas de extração a laser. Algumas técnicas naturais estão disponíveis, mas não têm rendimento adequado ou método padronizado.

5. Nanopartículas de Carbono no Tratamento do Cancro da Mama

Nos últimos anos, a nanotecnologia em medicina é uma área em constante ascensão. Especificamente, as NPC têm sido desenvolvidas para diferentes aplicações, devido ao seu grande potencial no diagnóstico e terapia do cancro. Estas permitem carregar o fármaco anticancerígeno de uma forma extremamente eficaz, aumentando a concentração desse fármaco nos tecidos cancerígenos e potencializando a sua eficácia. A evolução, nesta área, permite que as nanopartículas terapêuticas sejam manipuladas de forma a melhorar o acúmulo e libertação de agentes farmacologicamente ativos no alvo patológico. Os objetivos são os de melhorar e monitorizar a bio distribuição, o acúmulo em locais específicos, a visualização e quantificação da libertação do fármaco, e a avaliação, feita longitudinalmente, da eficácia, reduzindo a incidência e intensidade dos efeitos adversos.

5.1. Grafeno e Derivados

O GF e derivados apresentam propriedades físicas, químicas, óticas e elétricas únicas que despertam muito interesse na investigação do tratamento do cancro da mama. Considerando dois estudos elaborados com GF e os seus derivados, observa-se que estes proporcionaram que estas NPC despertassem um interesse acrescido no tratamento do cancro da mama.²⁵

Em 2015, por HATAMIE *et al.* que utiliza a curcumina (Cur) para redução e funcionalização de folhas de OG separadas quimicamente. Através da técnica de espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier e espectroscopia de Raman, confirma a ligação π - π das moléculas de CUR, na superfície do OGr. A possível citotoxicidade das folhas de Cur-OGr foi estudada através das suas interações com dois tipos de linhas celulares específicos do cancro da mama: MDA-MB-23, do tipo epitelial e SKBR3, que sobre expressa o produto do gene Her2, com um tipo de linhas celulares normal que corresponde a uma linha celular de fibroblastos de murganho L929. Tendo sido obtidos resultados bastante promissores, a folha de Cur-OGr com concentrações 70 $\mu\text{g}/\text{mL}$ no meio de cultura celular não só não apresentou toxicidade significativa e/ou alterações morfológicas celulares, mas também causou alguns crescimentos celulares, cerca de 25% após 48 horas de tempo de incubação. No entanto, a 70 $\mu\text{g}/\text{mL}$, foi observado o início de algumas alterações morfológicas celulares. Em concentrações

mais altas, por exemplo, 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$, observaram-se alguns efeitos citotóxicos leves, resultando em cerca de 15 - 25% de destruição celular. Estes resultados foram obtidos utilizando a avaliação da atividade metabólica através do ensaio MTT. Além disso, a interação das folhas e células OGr resultou em apoptose, bem como na transformação morfológica das células, alterando a morfologia alongada para arredondada. Estes resultados indicaram a toxicidade depende da concentração de nanomateriais OGr funcionalizados, neste caso Cur com OGr na concentração limite de cerca 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$.⁴⁹

Um estudo mais recente⁵⁰, datado de 2020, foi elaborado com dois transportadores de NPC, OG e pontos quânticos de grafeno (GQDs), que são complexados com Cur para inibir a desenvolvimento do cancro da mama. Comparativamente com o estudo anterior, este obteve resultados mais direcionados para a destruição de células cancerígenas. O OG-Cur e GQDs-Cur apresentam um efeito sinérgico contra as descendências celulares do cancro da mama (MCF-7 e MDA-MB-468) em termos de percentagem de morte celular. O complexo preparado é estável durante as primeiras 15 horas, avaliação elaborada por UV-VIS, mas apresenta agregação inferior a 20% (OG-Cur) e 10% (GQDs-Cur) em 48 horas. A interação $\pi - \pi$ entre o grupo fenólico do Cur e a estrutura aromática dos derivados do GF reduz a superfície do OG e GQDs e dá origem a complexos de OG-Cur e GQDs-Cur. De salientar que, durante esta redução pelo Cur, existe conservação da sua integridade. O ensaio MTT foi realizado em linhas celulares do cancro da mama na presença de OG, GQDs, Cur, OG-Cur e GQDs-Cur em várias concentrações, para analisar se depende da dose da viabilidade celular. Nenhuma toxicidade significativa ou alteração morfológica foi observada no estudo *in vitro* de OG e GQDs numa baixa concentração (0–50 $\mu\text{g}/\text{mL}$), até 48 h, para ambas as descendências celulares. O OG e GQDs mostram quase 75% de viabilidade celular na concentração mais alta (100 $\mu\text{g}/\text{mL}$), após 48 h, o que também se confirma pelas imagens óticas. Este ensaio mostra mais de 90% de morte celular para ambas as linhas celulares (MCF-7 e MDA-MB-468), numa proporção de 1 para 5 de OG-Cur e GQDs-Cur, mesmo numa concentração muito baixa (10–20 $\mu\text{g}/\text{mL}$) de complexos. Os complexos mostraram uma percentagem maior de morte celular do que Cur sozinho em toda a faixa de concentração. Os GQDs-Cur supera OG-Cur e demonstra resultados melhores em ambas as linhas celulares do cancro da mama. A entrega do medicamento Cur no interior da célula cancerosa é vista através de imagens óticas, tendo obtido um resultado positivo. Apesar de o possível mecanismo de morte da célula cancerígena com os complexos OG-Cur e GQDs-Cur ser discutível, pode, ainda assim, abrir uma porta para determinar o mecanismo de morte das células cancerígenas 4 TI.⁵⁰ O GF e derivados são considerados dos agentes fototérmicos mais

usados no tratamento do cancro da mama. Nos últimos anos, vários estudos revelam que estas NPC surgem em ascensão na área do diagnóstico e terapia do cancro da mama. Posteriormente, aborda-se mais aprofundadamente a PTT no GF e derivados. A tabela 2 resume os principais estudos com o uso do GF e seus derivados no cancro da mama.¹⁰

Tabela 2: O grafeno e derivados no cancro da mama.¹⁰

Nanopartículas de carbono	Linha celular/modelo experimental	Parâmetros e Resultados
Óxido de grafeno modificado com nanopartículas de ouro ⁵¹	Métodos eletroquímicos	O aperfeiçoamento do sinal eletroquímico alcançado através de nanopartículas de ouro e sistema de OG permitiu a deteção do biomarcador do CM ERBB2 e do marcador de controlo CD24
GQD - nanocarreador de base marcado com Herceptin (anticorpo monoclonal trastuzumabe) (HER) e (β -CD) conjugado com doxorubicina ⁵²	Células cancerígenas BT-474 e MCF-7 e BT-474	A combinação de HER e DOX promoveu a atividade anticancerígena de DL-GQD
Óxido de grafeno <i>POxylated</i> conjugado com combinação de fármacos DOX e succinato de D- α -Tocoferol (TOS) ⁵³	Células cancerígenas MCF-7	Um efeito terapêutico mais forte do que o obtido com a combinação de medicamentos livres
Biossensor SPR de fibra ótica revestido com grafeno ⁵⁴	Técnica do método de reflexão total atenuada (ATR) para detetar hibridização do DNA juntamente com mutações pontuais individuais em genes BRCA2	O biossensor SPR híbrido proposto aumentou a sensibilidade para detetar mutações
Óxido de grafeno (nanopartículas de ferrita OG/cobalto) ⁵⁵	Células Cancerígenas MCF-7 e BALB/c mice	A viabilidade celular diminuiu para 30% e o citoesqueleto tumoral foi arruinado principalmente pela concentração de nanopartículas de 0,002 gr/ml nas frequências de 250 e 350kHz
Nanocompósitos baseados em OG com EDTA ⁵⁶	Células cancerígenas MCF-7	Aumento do percentual de apoptose em 30,12%

5.2. Fulerenos

O fulereno C60 está a motivar interesse nos investigadores pela sua utilidade no tratamento do cancro, nomeadamente na entrega de medicamentos anticancerígenos nos locais alvo (*Drug delivery*). Estes sistemas conjugados podem recorrer ou não a ligantes, resultando no melhor controlo de libertação de medicamentos, aumentando desta forma a eficácia e toxicidade de células cancerígenas. Alguns estudos descrevem os perfis farmacocinéticos e de segurança de certos fármacos anticancerígenos transportados em NPC. Porém, mais um estudo realizado⁵⁷ que se focou na investigação da estrutura de letrozol e na sua automontagem com o GF e o fulereno. Este acoplamento molecular mostra que o letrozol, um medicamento geralmente usado para o tratamento do cancro da mama, detém maior atividade biológica e melhora ao gerar uma automontagem com folhas de GF e fulerenos, em comparação com a molécula única.⁵⁷ Também existem estudos realizados sobre hipertermia direcionada, método que tem um elevado potencial para se tornar uma forma de tratamento do cancro, embora deva seguir um controlo com precisão, para evitar danos nos tecidos saudáveis adjacentes.⁵⁸ A tabela 3 resume alguns dos principais estudos sobre o uso do fulereno no cancro da mama.

Tabela 3: Fulerenos no Cancro da mama.¹⁰

Nanopartículas de carbono	Linha Celular / Modelo Experimental	Parâmetros e Resultados
Conjugado de Fulerenos-Doce-taxel ⁵⁸	Células Cancerígenas MCF-7 e MDA-MB23	Aumentou a biodisponibilidade do docetaxel em 4,2 vezes e diminuiu a depuração do medicamento em 50%
C60-fulerenos ligados à glicina conjugados com N-desmetil tamoxifeno ⁵⁹	Células Cancerígenas MCF-7	Disponibilidade de tamoxifeno no sistema biológico por período prolongado
Fulereno C60 ⁶⁰	Cancro da mama induzido por DMBA em ratos	O fulereno C60 diminui o nível de MD, aumenta o nível de GSH e a atividade da catalase e, assim, protege o tecido mamário contra o câncer.

5.3. Nanotubos de carbono

Através de um estudo realizado, utilizando as células tronco cancerígenas (CSCs), que desempenham um papel determinante na instigação, proliferação, reaparecimento e metastização do carcinoma, tendo em conta as limitações dos métodos tradicionais no tratamento do cancro da mama, constatou-se que os NTC têm um potencial importante no tratamento do cancro da mama. Foram realizadas amostras de SWCNT biocompatíveis e foi

analisada a sua eficácia terapêutica e biodistribuição da combinação com o anticorpo CD44, através de métodos como a ressonância magnética e tomografia computadorizada para emissão de fóton único. A quantificação de SWCNT, avaliando sensivelmente o conteúdo de ferro em CSCs, através do método de espectrometria de massa com plasma acoplado indutivamente, confirmou o direcionamento seletivo aprimorado de SWNT anti-CD44, e análises imunológicas e histológicas revelaram melhor localização nas áreas ricas em recetores CD44. Este estudo obteve resultados encorajadores para a veiculação eficaz de CSCs da mama e perspectivas para novas investigações que permitam comprovar a eficácia e segurança dos nanotransportadores investigados.⁶¹

Foi realizado um estudo, posteriormente, com o objetivo de melhorar a solubilidade e as propriedades de libertação sustentada de um complexo farmacológico de NTC, utilizando um polímero hidrofílico, polietilenoglicol (PEG) e β -estradiol (E2), tendo como alvo o ER de células humanas do cancro da mama, para modificar os NTC portadores de lobaplatina (LBP) formando um complexo E2-PEG-NTC-LBP. Os resultados indicaram que os efeitos inibitórios deste complexo contra células humanas do cancro da mama atingiram 80,44% em 72 horas. O complexo carregado com fármaco nos NTC tem efeitos inibitórios fortes, dependentes do tempo e da dose, nas células MCF-7. Este estudo fornece uma base teórica e prática para uma terapia direcionada eficaz com NTC como transportador de fármacos.⁶² Num outro estudo elaborado⁶³, que consistiu na utilização das nanofitas de GF oxidadas ligadas ao ácido fólico (AF) e carregadas no citrato de tamoxifeno (fármaco antitumoral, modulador seletivo dos recetores de estrogénios, utilizado no tratamento adjuvante do cancro da mama positivo para recetores hormonais). Foram preparadas a partir de MWCNT tendo como resultado uma eficiência de carregamento de fármaco de 56% (a concentração e apoptose são dependentes do tempo) e uma internalização celular preferencial, que pode representar uma plataforma promissora para a entrega eficiente e seletiva de tamoxifeno às células do cancro de mama.⁶³

Da mesma forma, ADABI *et al.* projetaram e desenvolveram um imunossensor eletroquímico, baseado numa folha de nanofibra de carbono, para a deteção de Her-2. O sensor foi modificado com nanopartículas de ouro, moléculas de cisteamina, NTC e anticorpos específicos. Os resultados indicaram que o imunossensor investigado tem um alto potencial para a determinação de Her-2 devido à sua análise não invasiva, precisa e rápida.⁶⁴ A Tabela 4 resume alguns dos estudos mais recentes de nanotubos de carbono usados para o diagnóstico e tratamento do cancro da mama.

Tabela 4: Nanotubos de carbono no cancro da mama.¹⁰

Nanopartículas Carbono	Células linha/ Modelo experimental	Parâmetros e Resultados
SWCNT e MWCNT ⁶⁵	Células cancerígenas MC4L2 em murganhos	NTC diminuíram o volume do tumor. O gene BCL2 foi regulado negativamente, e BAX e Caspase-3 foram regulados positivamente nos grupos tratados com NTC
Cisplatina carregada MWCNT ⁶⁶	Células cancerígenas MDA-MB-231	Diminuição significativa de caspase-3 e p53 expressão após 48 h, acompanhada por uma regulação negativa de NF-κB em células expostas a MWCNT-COOH-CDDP
Nanotubos de carbono carregado ginsenosídeos (ativos do ginseng) Rb3 ⁶⁷	Células cancerígenas MDA-MB-231 e BT-549	Rb3 suprime o PD-1/ Via PD-L1 no cancro da mama triplo negativo
Glicopolímero ligado carbono de paredes múltiplas nanotubos conjugados com Doxorubicina (DOX) ⁶⁸	Células cancerígenas MCF-7 e MDA-MB-231	Os glicopolímeros melhoram transporte de Dox nas células, causando efeitos potencializados do fármaco quimioterapêuticos
MWCNTfuncionalizados usando HA e α-TOS e carregado com Dox (α-TOS-HA-MWCNT sem Dox conjugado) ⁶⁹	Células cancerígenas MDA-MB-231	Efeito de inibição do crescimento e alta capacidade de apoptose nas células MDA MB-231 tratadas com α-TOS-HA-MWCNT/ Dox em comparação com outras formulações
Nanoplateforma formuladas nanopartículas de platina (Pt-NPs) suportado em polibenzimidazol (PBI)-funcionalizado MWCNT (MWCNT/ PBI/Pt-NPs) ⁷⁰	Células-tronco cancerígenas (CSCs)	Diminuição da proliferação taxa de CSCs, mas não mesenquimal da medula óssea células-tronco
HA - amina modificada carbono de parede simples nanotubos (NH ₂ -SWCNT) conjugados com DOX ⁷¹	Células cancerosas MDA-MB-231	Inibindo a proliferação e induzindo apoptose de células

6. Terapia Fototérmica no Tratamento do Cancro da Mama

A PTT tem sido amplamente investigada, visto ser um tratamento tópico, pouco invasivo e altamente eficiente quando comparado com métodos já existentes. De acordo com investigações mais recentes, a PTT pode causar a morte celular através da via interna da apoptose, em vez da necrose, uma vez que a necrose estimula respostas inflamatórias que podem levar à supressão da atividade antitumoral.⁴⁴ A apoptose é um processo altamente regulado para eliminar células dispensáveis ou indesejadas. A PTT pode remover células

tumorais primárias ou metástases localizadas num estadio inicial, bem como nos modelos pré-clínicos, na combinação com outros tratamentos, como a quimioterapia e pode reduzir metástases mais distantes. Nos últimos anos, os investigadores da PTT utilizaram as nanopartículas de carbono para aumentar a eficácia no tratamento do cancro da mama. A PTT mediada por nanopartículas atinge a área do tumor e a hipertermia pode ser ajustada controlando o tempo e a intensidade da fonte de energia externa. A hipertermia consiste na utilização de um fotossensibilizador estimulado por uma radiação eletromagnética, micro-ondas, radiação infravermelho próxima (NIR) ou luz visível, desta forma gera-se o calor.⁷² Tem menor tempo de tratamento, cerca de alguns minutos, conseqüentemente tem uma redução da dor do paciente e um efeito terapêutico notável, bem como menores efeitos adversos, devido à relativa inocuidade. Quanto menor for o tamanho dos nanocarreadores, maior é o tempo de circulação na corrente sanguínea para atingir o microambiente tumoral. Os nanomateriais usados como absorventes térmicos no PTT podem aumentar a produção de calor no tecido alvo. Neste caso, para atingir a temperatura terapêutica desejada é necessária menos energia luminosa total, fazendo com que menos calor escape do local-alvo e reduza os danos do tecido saudável circundante. Contudo, o efeito EPR aumenta o acúmulo de nanopartículas no local do tumor. A matriz extracelular densa de células cancerígenas em crescimento e a pressão do fluido intersticial levam à heterogeneidade do tumor, que pode causar acúmulo menor, desigual ou periférico de nanopartículas e PTT eventualmente sem sucesso.⁷³ Portanto, a fim de superar as complicações da heterogeneidade em termos de fluxo de nanopartículas, estas devem ser trabalhadas com diferentes estratégias específicas, incluindo funcionalização do ligante, mudança de tamanho e modulação do microambiente do tumor, para serem entregues com sucesso a todas as partes do tumor, aumentando a eficiência do PTT.³⁵

6.1. Grafeno e Derivados

Nos últimos anos, a PTT atraiu cada vez mais a atenção dos investigadores devido ao seu efeito antitumoral, altamente eficiente, devido à sua precisa seletividade de espaço e tempo e à inexistência de danos nos tecidos e órgãos saudáveis. O GF e os seus derivados são alguns dos agentes fototérmicos mais utilizados. O OG tem sido amplamente utilizado na PTT, pois é um ótimo nanomaterial na absorção da luz e é extremamente eficaz na conversão fototérmica. O GF e seus derivados, como o OG e o OGr, são usados no PTT devido a uma série de propriedades, tais como biocompatibilidade, processo de síntese simples, desempenho de superfície ajustável e maior solubilidade em água. O OG tem uma grande área de superfície que possibilita que o fármaco se ligue através de processos eletrostáticos,

hidrofóbicos, ligações de hidrogénio e interações $\pi-\pi$. A presença de um elevado número de grupos contendo oxigénio à superfície pode causar modificação funcional. Os nanomateriais à base de carbono mostram bom desempenho como agente PTT com maior adsorção NIR e maior atividade de superfície. A irradiação de laser NIR eleva significativamente as temperaturas locais em torno dos agentes fototérmicos para destruir células cancerígenas através de hipertermia e inibir a expressão dos fatores relacionados à metástase. Deste modo, OG e OGr sintetizados aumentam a temperatura por radiação NIR e eliminam células cancerígenas, e podem ser rapidamente eliminados da corrente sanguínea.

Foi realizado um estudo com o GF carregado com Cur funcionalizada com poliglicerol, para investigar o desenvolvimento de um novo sistema para quimioterapia fototérmica do cancro de mama. As nanopartículas híbridas preparadas mostraram alta eficiência de geração de calor, devido à irradiação do laser, à alta capacidade de carregamento da Cur e estabilidade aceitável. O calor gerado pela irradiação do laser NIR resultou na libertação rápida de Cur da superfície da folha de GF, confirmada pela análise de citometria de fluxo da difusão intracelular induzida pelo laser. Portanto, PTT adjuvante e quimioterapia, usando o sistema GF-poliglicerol-Cur, mostraram um efeito sinérgico na destruição de células MCF-7 e confirmado através de testes MTT a nível da apoptose e citotóxicos.¹⁰ Segundo LIU *et al.*, que estudaram nanopartículas de OG revestidas com PEG co-carregadas com dois compostos de fotões e fotossensibilizadores para o adjuvante PTT no tratamento do cancro da mama. A combinação de dois fotões converteu o NIR em luz visível para fotossensibilizadores e aumentou o resultado do tratamento. Esta terapia combinada suprimiu efetivamente o crescimento do tumor, induzindo a apoptose em células cancerígenas. Além disso, a estimulação simultânea de PTT de dois fotões com um laser de 980 nm reduziu os danos no tecido normal, como a pele. Portanto, os resultados da análise mostraram que a bioimunidade e as propriedades antitumorais do GO-PEG, como uma nova estratégia terapêutica, indicaram um maior potencial de tratamento no cancro.³⁴

O cancro da mama metastásico ocorre quando o tumor se espalha para outros órgãos, como, por exemplo, os ossos. Nos últimos anos, a incidência do cancro da mama de metástase óssea tem vindo a aumentar, ocorrendo facilmente fraturas patológicas, associadas a sintomas de dor, sangramento e disfunções neurológicas. Os tratamentos tradicionais, tais como eliminação cirúrgica, com associação à radioterapia e/ou quimioterapia, nem sempre são eficazes. Uma pequena fração da lesão pode permanecer no local da excisão após a cirurgia, aumentando assim o risco de recidivas de tumores malignos. De acordo com o estudo realizado⁷⁴ por, a combinação de nanopartículas de OG, *nanorods* CePO₄ e quitosano bioativo (CS), apresenta características de PTT na destruição de tumores, produzindo a polarização de

macrófagos, promovendo a formação de vasos sanguíneos e induzindo a formação óssea. Esta combinação pode tornar-se um avanço promissor para o tratamento de metástases ósseas induzidas pelo cancro da mama, destruindo as células tumorais ósseas residuais, após a PTT, e melhorando a subsequente cicatrização dos defeitos ósseos.⁷⁴

As nanopartículas de polieletrólitos sensíveis a estímulos foram desenvolvidas para a destruição quimiofototérmica das células do cancro da mama. Este novo sistema, chamado de Lipografia camada a camada (LBL), é composto por camadas alternadas de OG e poli (L-lisina) conjugado (OG-PLL) depositado em lipossomas catiónicos que encapsulam a DOX. Testes de toxicidade mostraram que LBL *Lipo-graph* pode efetivamente destruir células MD-MB-231 após irradiação NIR. A presença de OG-PLL na camada externa do LBL *Lipo-graph* pode aumentar a absorção celular e também pode aumentar o acúmulo de fármacos dentro das células⁷⁵. Foram descritos alguns dos vários estudos em PTT com o GF e os seus derivados. Estas NPC têm um enorme potencial no tratamento do cancro da mama, mas ainda há um longo caminho a percorrer.

6.2. Nanotubos de Carbono

Os NTC têm na sua constituição átomos de carbono hibridizados do tipo sp^2 . Estes apresentam propriedades físicas e químicas únicas, tornando-os estruturas muito eficazes em várias áreas, destacando-se nomeadamente no tratamento do cancro da mama.²⁵ É de salientar uma das propriedades mais relevantes dos NTC em estudos realizados no tratamento do cancro da mama: a sua forte absorção na faixa de NIR. A destruição das células cancerígenas é provocada pelo aquecimento dos nanotubos devido à sua forte densidade ótica.⁷⁶ Os NTC demonstram ser bastante vantajosos no tratamento térmico, na medida em que o calor é limitado à parte pretendida e reduz as toxicidades fora do alvo. Adicionalmente, a distribuição uniforme da temperatura em toda a massa tumoral, durante a produção de calor, e a possível confirmação do mapeamento de temperatura, por ressonância magnética, do volume de tecido analisado são vantagens assinaláveis.⁷⁷

Nos últimos anos, vários estudos foram elaborados sobre a importância dos NCT no tratamento do cancro da mama. Começo por expor um trabalho de pesquisa publicado por que apresenta o efeito fototérmico de SWCNT em combinação com um fármaco anticancerígeno, a DOX, através da veiculação e destruição de células do cancro da mama. Os investigadores conjugaram SWCNT revestidos com PEG e AF, tendo como objetivo ligarem-se especificamente aos recetores de folato no tumor. De acordo com os resultados, a radiação do laser de 800 nm para SWCNT gera forte calor, o que pode abrir novas perspetivas para a evolução de PTT no tratamento do cancro. Verificou-se que o sistema DOX-FA-PEG-

SWCNT combinado com PTT destruiu uma grande quantidade de células cancerígenas do cancro da mama num curto espaço de tempo, demonstrando baixa toxicidade. Consequentemente, pode aumentar a eficiência do tratamento do cancro no futuro.⁷⁸ O estudo muito relevante, realizado por Mei *et al.*, elabora um nanossistema baseado em NTC Se@CNTs com rotação da carga de superfície para investigar a terapia sinérgica da quimioterapia fototérmica adjuvante do CMTN. Neste tipo de cancro, a probabilidade de ocorrência de recidivas após tratamento por quimioterapia é elevada, sendo este tipo o que causa maior taxa de mortalidade, não existindo terapias-alvo eficazes e específicas. As nanopartículas de carga reversa aumentaram a absorção celular *bioresponsive*, então a propagação a laser para Se@CNTs internalizados causou aumento significativo da produção de células reativas de oxigénio, instigando a apoptose nas células cancerígenas. O nanossistema também suprimiu a migração e invasão de células cancerígenas do cancro triplo negativo, regulando as vias de sinalização associadas. O ponto importante é que os Se@CNTs, em combinação com a radiação laser, revelaram uma eficiência muito alta da quimioterapia fototérmica *in vivo*, comprovada pela alta atividade de ablação do tecido tumoral, sem efeitos prejudiciais nos órgãos principais. Consequentemente, este estudo apresentou, pelo menos, uma estratégia possível para este tipo de cancro da mama.⁷⁹ Como intuito de aumentar o efeito antitumoral dos inibidores do *checkpoint*, como, por exemplo, os anticorpos CTLA-4, utilizaram um SWCNT modificado com quitosano glicado (GC) na terapia de tumores metastáticos do cancro da mama em murganhos. Nesta investigação, a terapia nos tumores primários foi através PTT propagando um laser de 1064 nm, após a administração de SWCNT-GC nos tumores primários, uma vez que a absorção local da luz NIR pelos SWCNTs, no microambiente tumoral, liberta antigénios tumorais e melhora a terapia direcionada. Além disso, a presença de GC na superfície dos nanomateriais, através da estimulação das células imunes do hospedeiro, permite estabelecer uma resposta imune antitumoral. Neste estudo, a combinação SWCNT-GC com irradiação a laser NIR aumentou a inibição anti-CTLA num tipo altamente agressivo de cancro da mama. No geral, esta terapia de combinação apresenta uma nova abordagem para o tratamento de tumores metastáticos.⁸⁰

Em termos da utilização de NTC nas pesquisas relacionadas com o cancro da mama, várias investigações foram feitas, tanto em relação à deteção do cancro, quanto aos métodos de terapia. Estes últimos podem ser classificados em duas estratégias: de distribuição de fármacos direcionados e de remoção fototérmica.

7. Conclusão

Recentemente, a nanotecnologia tem tido especial atenção e interesse por parte da biologia e medicina. No momento da descoberta das NPC, há algumas décadas, começou então uma nova era nesta área de investigação, demonstrando um conjunto de propriedades incríveis, com aplicações eletroquímicas e em quase todo o campo da investigação biomédica. A funcionalização das NPC permite a ampliação da sua biocompatibilidade e minoração da sua citotoxicidade, para tal é necessária uma maior compreensão das NPC (GF, fulereno e NTC) a nível toxicológico e ao nível dos mecanismos de internalização e excreção nos sistemas biológicos, dada a sua natureza não biodegradável. As NPC proporcionam vantagens vitais em áreas como o diagnóstico e terapêutica do cancro, ultrapassando obstáculos comuns às técnicas convencionais utilizadas. Contudo, desde a possibilidade de diagnóstico como biossensores, à distribuição vetorizada de agentes quimioterapêuticos e imunoterapêuticos, às propriedades fototérmicas, à capacidade de maior retenção nos tecidos tumorais e de passagem de barreiras biológicas, maior segurança e biocompatibilidade, menor toxicidade e, ultimamente, menor custo, estes nanossistemas oferecem um potencial enorme para a terapia oncológica. A Nanotecnologia em medicina é uma área em franca expansão e o recurso às nanotecnologias, revela-se bastante promissor no que respeita ao desenvolvimento de alternativas sustentáveis às terapias oncológicas convencionais. Ao longo do trabalho foram descritos alguns exemplos que demonstram bem a potencialidade destas tecnologias, sendo quase impossível a não rendição a esta nova realidade. As NPC revelam-se extremamente atrativas na terapia oncológica, devido a todas as características previamente referidas. Mesmo assim, são várias as questões que se levantam em torno do seu real potencial, e até que ponto, a longo prazo, a sua utilização, na prática clínica de rotina, se pode revelar contraproducente? São questões válidas e pertinentes, contudo, estas também são dúvidas que surgem no desenvolvimento de qualquer tecnologia biomédica. Como tal, uma correta avaliação de risco-benefício, toxicidade, assim como, o respeito pelos critérios rigorosos da produção e desenvolvimento de qualquer nanomaterial se torna impreterível. As expectativas são elevadas e os investimentos nesta área demonstram a confiança e a esperança que a sociedade coloca nas nanotecnologias, abrindo portas para o prosseguimento da investigação e desenvolvimento na área da oncologia, onde a palavra “nano” nunca foi tão grande. É certo que constituem uma possibilidade de revolucionar e substituir todos os sistemas convencionais de diagnóstico, deteção biomolecular e tratamento experimentados usualmente, uma vez esclarecidas as questões relativamente à sua segurança. Todas estas abordagens em aplicações biomédicas sugerem que a introdução de NPC no teranóstico do cancro constitui a realidade de um futuro

próximo, permitindo não só a detecção precoce da doença e um tratamento mais eficiente e seguro como, principalmente, o aumento da qualidade de vida do paciente durante o tratamento e o aumento da taxa de sobrevivência a uma doença tão implacável como o cancro.

8. Referências Bibliográficas

1. NCI - **What Is Cancer?** 2021. [Acedido 29 de abril de 2023]. Disponível em: <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer>.
2. GLOBOCAN - **Cancer** [Acedido a 21 maio de 2023]. Disponível em: <https://gco.iarc.fr>.
3. CALHAU, Ana *et al.* - Breast cancer screening – benefits, controversies and future perspectives. **Acta Obstet Ginecol Port** 2021. 15(4):2021) 370–377.
4. FERNANDES, Isabel; CORTES, Paulo - Manual de Oncologia SPO Abordagem e tratamento do cancro da mama. **Sociedade Portuguesa de Oncologia**. (2020) 81–92.
5. MAIA, João - As nanotecnologias e as indústrias: aplicações e implicações Nanotechnologies and industries: applications and implications. **PERSPECTIVAS-JOURNAL OF POLITICAL SCIENCE**. 26:[s.d.]).
6. ROSSI, Claudia *et al.* - Breast cancer in the era of integrating “Omics” approaches. **Oncogenesis**. ISSN 21579024. 11:1 (2022). doi: 10.1038/s41389-022-00393-8.
7. LISIK, Katarzyna; KROKOSZ, Anita - Application of carbon nanoparticles in oncology and regenerative medicine. **International Journal of Molecular Sciences**. ISSN 14220067. 22:15 (2021). doi: 10.3390/ijms22158341.
8. CARVALHO LOPES, Juliana; PEREIRA TORRES, Maria Lúcia - Utilização de Nanopartículas no Tratamento do Câncer: Aspectos Gerais, Mecanismos de Ação Antineoplásicos e Aplicabilidades Tumorais. **Revista Brasileira de Cancerologia**. ISSN 0034-7116. 65:4 (2020). doi: 10.32635/2176-9745.rbc.2019v65n4.400.
9. IRVINE, Darrell J.; DANE, Eric L. - Enhancing cancer immunotherapy with nanomedicine. **Nature Reviews Immunology**. ISSN 14741741. 20:5 (2020) 321–334. doi: 10.1038/s41577-019-0269-6.
10. ORRANTIA-BORUNDA, Erasmo; ACUÑA-AGUILAR, Lucero Evelia; RAMÍREZ-VALDESPINO, Claudia Adriana - Nanomaterials for Breast Cancer. Em **Breast Cancer**. ISBN 9780645332032. p. 149–162.
11. CHHIKARA, Bhupender S.; PARANG, Keykavous - Chemical Biology LETTERS Global Cancer Statistics 2022: the trends projection analysis. **Chemical Biology Letters Chem. Biol. Lett.** 2023:1 (2023) 1–16.
12. COMISSÃO EUROPEIA - Plano Europeu de Luta contra o Cancro. 2021).
13. PRAMANIK, Pijush Kanti Dutta *et al.* - Advancing Modern Healthcare with

Nanotechnology, Nanobiosensors, and Internet of Nano Things: Taxonomies, Applications, Architecture, and Challenges. **IEEE Access**. ISSN 21693536. 8:2020) 65230–65266. doi: 10.1109/ACCESS.2020.2984269.

14. ROY, P. S.; SAIKIA, B. J. - Cancer and cure: A critical analysis. **Indian Journal of Cancer**. ISSN 19984774. 53:3 (2016) 441–442. doi: 10.4103/0019-509X.200658.

15. AFTAB, Saima *et al.* - Nanomedicine: An effective tool in cancer therapy. **International Journal of Pharmaceutics**. ISSN 18733476. 540:1–2 (2018) 132–149. doi: 10.1016/j.ijpharm.2018.02.007.

16. GONZALEZ-VALDIVIESO, Juan *et al.* - Advanced nanomedicine and cancer: Challenges and opportunities in clinical translation. **International Journal of Pharmaceutics**. ISSN 18733476. 599:February (2021) 120438. doi: 10.1016/j.ijpharm.2021.120438.

17. GADALETA, Emanuela *et al.* - Field cancerization in breast cancer. **Journal of Pathology**. ISSN 10969896. 257:4 (2022) 561–574. doi: 10.1002/path.5902.

18. MAYROVITZ, Harvey N. - **Breast Cancer**. ISBN 9780645332032.

19. WATKINS, Elyse J. - Overview of breast cancer. **Journal of the American Academy of Physician Assistants**. ISSN 08937400. 32:10 (2019) 13–17. doi: 10.1097/01JAA.0000580524.95733.3d.

20. KEMP, Jessica A.; KWON, Young Jik - Cancer nanotechnology: current status and perspectives. **Nano Convergence**. ISSN 21965404. 8:1 (2021). doi: 10.1186/s40580-021-00282-7.

21. ZHANG, Ya Nan *et al.* - Review of Breast Cancer Pathological Image Processing. **BioMed Research International**. ISSN 23146141. 2021:2021). doi: 10.1155/2021/1994764.

22. WOLFRAM, Joy; FERRARI, Mauro - Clinical cancer nanomedicine. **Nano Today**. ISSN 1878044X. 25:2019) 85–98. doi: 10.1016/j.nantod.2019.02.005.

23. GUERRERO-ARELLANO ¹, Helen E.; CAICEDO-SALAZAR ¹¹, José A.; GUERRERO-ZAMBRANO ¹¹¹, Erick O. - La Nanotecnología farmacéutica es una realidad. 3:2 (2017) 526–538. doi: 10.23857/dom.cien.pocaip.2017.3.2.esp.526-538.

24. HULLA, J. E.; SAHU, S. C.; HAYES, A. W. - Nanotechnology: History and future. **Human and Experimental Toxicology**. ISSN 14770903. 34:12 (2015) 1318–1321. doi: 10.1177/0960327115603588.

25. NASROLLAHZADEH, Mahmoud *et al.* - An Introduction to Nanotechnology. Em

Interface Science and Technology. [S.l.] : Elsevier B.V., 2019v. 28. p. 1–27.

26. ZHANG, Chenyang *et al.* - Progress, challenges, and future of nanomedicine. **Nano Today.** ISSN 1878044X. 35:(2020). doi: 10.1016/j.nantod.2020.101008.
27. GARBAYO, Elisa *et al.* - Nanomedicine and drug delivery systems in cancer and regenerative medicine. **Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology.** ISSN 19390041. 12:5 (2020) 1–22. doi: 10.1002/wnan.1637.
28. VILLAVERDE, Gonzalo; BAEZA, Alejandro - Targeting strategies for improving the efficacy of nanomedicine in oncology. **Beilstein Journal of Nanotechnology.** ISSN 21904286. 10:1 (2019) 168–181. doi: 10.3762/bjnano.10.16.
29. FREITAS, Lucas F. *et al.* - The state of the art of theranostic nanomaterials for lung, breast, and prostate cancers. **Nanomaterials.** ISSN 20794991. 11:10 (2021) 1–31. doi: 10.3390/nano11102579.
30. JOÃO M. M. LEITÃO, Eliana F. C. Simões; SILVA, Es And Joaquim C. G. Esteves Da - Chapter 8 Carbon Nanomaterials for Tumor Targeting Theranostics. [s.d.].
31. MISHRA, Shivani *et al.* - Nanoconstructs for theranostic application in cancer: Challenges and strategies to enhance the delivery. **Frontiers in Pharmacology.** ISSN 16639812. 14:March (2023) 1–18. doi: 10.3389/fphar.2023.1101320.
32. RAHMAN, Md Mominur *et al.* - Recent advancements of nanoparticles application in cancer and neurodegenerative disorders: At a glance. **Biomedicine and Pharmacotherapy.** ISSN 19506007. 153:2022). doi: 10.1016/j.biopha.2022.113305.
33. CHARLES P. POOLE, Frank J. Owens - Introduccion a la nanotecnologia. 2007) 215.
34. SAJJADI, Mohaddeseh *et al.* - Carbon-based nanomaterials for targeted cancer nanotherapy: recent trends and future prospects. **Journal of Drug Targeting.** ISSN 10292330. 29:7 (2021) 716–741. doi: 10.1080/1061186X.2021.1886301.
35. HOSNEDLOVA, Bozena *et al.* - Carbon Nanomaterials for Targeted Cancer Therapy Drugs: A Critical Review. **Chemical Record.** ISSN 15280691. 19:2 (2019) 502–522. doi: 10.1002/tcr.201800038.
36. ZARBIN, Aldo J. G.; OLIVEIRA, Marcela M. - NANOESTRUTURAS DE CARBONO (NANOTUBOS, GRAFENO): QUO VADIS?
37. KOLAHDOUZ, Mohammadreza *et al.* - Carbon-Related Materials: Graphene and Carbon Nanotubes in Semiconductor Applications and Design. **Micromachines.** ISSN

2072666X. 13:8 (2022). doi: 10.3390/mi13081257.

38. MACHADO, Ingrid Fiedler Da Costa *et al.* - Contribuição química para o plano de gerenciamento de águas residuais de serviços de saúde. **Química Nova**. ISSN 01004042. 36:10 (2017) 1533–1539. doi: 10.21577/0100-4042.20170045.

39. PANDEY, Raja Ram; CHUSUEI, Charles C. - Carbon nanotubes, graphene, and carbon dots as electrochemical biosensing composites. **Molecules**. ISSN 14203049. 26:21 (2021). doi: 10.3390/molecules26216674.

40. KHAKPOUR, Elnaz *et al.* - Graphene-based nanomaterials for stimuli-sensitive controlled delivery of therapeutic molecules. **Frontiers in Bioengineering and Biotechnology**. ISSN 22964185. 11:February (2023) 1–9. doi: 10.3389/fbioe.2023.1129768.

41. YANG, Yuqi *et al.* - Graphene based materials for biomedical applications. **Materials Today**. ISSN 13697021. 16:10 (2013) 365–373. doi: 10.1016/j.mattod.2013.09.004.

42. SHENDE, Pravin; PATHAN, Nazneen - Potential of carbohydrate-conjugated graphene assemblies in biomedical applications. **Carbohydrate Polymers**. ISSN 01448617. 255:2021) 117385. doi: 10.1016/j.carbpol.2020.117385.

43. CUI, Guangman *et al.* - Graphene-based nanomaterials for breast cancer treatment: promising therapeutic strategies. **Journal of Nanobiotechnology**. ISSN 14773155. 19:1 (2021) 1–30. doi: 10.1186/s12951-021-00902-8.

44. LI, Qiwen *et al.* - Graphene-Nanoparticle-Based Self-Healing Hydrogel in Preventing Postoperative Recurrence of Breast Cancer. **ACS Biomaterials Science and Engineering**. ISSN 23739878. 2019). doi: 10.1021/acsbomaterials.8b01475.

45. PEREIRA, Jose Antonio Maciel - Fullerenos: Uma breve revisão. **Exacta**. ISSN 1678-5428. 10:2 (2012) 269–280. doi: 10.5585/exacta.v10n2.3846.

46. FERRIER, David C.; HONEYCHURCH, Kevin C. - Carbon nanotube (CNT)-based biosensors. **Biosensors**. ISSN 20796374. 11:12 (2021) 1–33. doi: 10.3390/bios11120486.

47. SHEIKHPOUR, Mojgan; GOLBABAIE, Ali; KASAEIAN, Alibakhsh - Carbon nanotubes: A review of novel strategies for cancer diagnosis and treatment. **Materials Science and Engineering C**. ISSN 09284931. 76:2017) 1289–1304. doi: 10.1016/j.msec.2017.02.132.

48. CHEN, Zhou *et al.* - The Advances of Carbon Nanotubes in Cancer Diagnostics and Therapeutics. **Journal of Nanomaterials**. ISSN 16874129. 2017:2017). doi: 10.1155/2017/3418932.

49. HATAMIE, Shadie *et al.* - Curcumin-reduced graphene oxide sheets and their effects on human breast cancer cells. **Materials Science and Engineering C**. ISSN 09284931. 55:2015) 482–489. doi: 10.1016/j.msec.2015.05.077.
50. DE, Debajyoti *et al.* - Curcumin Complexed with Graphene Derivative for Breast Cancer Therapy. **ACS Applied Bio Materials**. ISSN 25766422. 3:9 (2020) 6284–6296. doi: 10.1021/acsbm.0c00771.
51. SAEED, Ayman Ali *et al.* - DNA biosensors based on gold nanoparticles-modified graphene oxide for the detection of breast cancer biomarkers for early diagnosis. **Bioelectrochemistry**. ISSN 1878562X. 118:2017) 91–99. doi: 10.1016/j.bioelechem.2017.07.002.
52. KO, N. R. *et al.* - Graphene quantum dot-based theranostic agents for active targeting of breast cancer. **RSC Advances**. ISSN 20462069. 7:19 (2017) 11420–11427. doi: 10.1039/c6ra25949a.
53. MELO-DIOGO, Duarte DE *et al.* - POxylated graphene oxide nanomaterials for combination chemo-phototherapy of breast cancer cells. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**. ISSN 18733441. 131:May (2018) 162–169. doi: 10.1016/j.ejpb.2018.08.008.
54. HOSSAIN, Md Biplob *et al.* - Graphene-Coated Optical Fiber SPR Biosensor for BRCA1 and BRCA2 Breast Cancer Biomarker Detection: a Numerical Design-Based Analysis. **Photonic Sensors**. ISSN 21907439. 10:1 (2020) 67–79. doi: 10.1007/s13320-019-0556-7.
55. HATAMIE, Shadie *et al.* - Hyperthermia of breast cancer tumor using graphene oxide-cobalt ferrite magnetic nanoparticles in mice. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**. ISSN 17732247. 65:February (2021) 102680. doi: 10.1016/j.jddst.2021.102680.
56. DOGHISH, Ahmed S. *et al.* - Graphene oxide and its nanocomposites with EDTA or chitosan induce apoptosis in MCF-7 human breast cancer. **RSC Advances**. ISSN 20462069. 11:46 (2021) 29052–29064. doi: 10.1039/d1ra04345e.
57. ALMUQRIN, Aljawhara H. *et al.* - Structural study of letrozole and metronidazole and formation of self-assembly with graphene and fullerene with the enhancement of physical, chemical and biological activities. **Journal of Biomolecular Structure and Dynamics**. ISSN 15380254. 0:0 (2020) 1–7. doi: 10.1080/07391102.2020.1790420.
58. RAZA, Kaisar *et al.* - C60-fullerenes for delivery of docetaxel to breast cancer cells: A promising approach for enhanced efficacy and better pharmacokinetic profile. **International**

Journal of Pharmaceutics. ISSN 18733476. 495:1 (2015) 551–559. doi: 10.1016/j.ijpharm.2015.09.016.

59. MISRA, Charu *et al.* - Improved cellular uptake, enhanced efficacy and promising pharmacokinetic profile of docetaxel employing glycine-tethered C60-fullerenes. **Materials Science and Engineering C.** ISSN 09284931. 76:2017) 501–508. doi: 10.1016/j.msec.2017.03.073.

60. BEYAZ, Seda *et al.* - In vivo, in vitro and in silico anticancer investigation of fullerene C60 on DMBA induced breast cancer in rats. **Life Sciences.** ISSN 18790631. 291:October 2021 (2022). doi: 10.1016/j.lfs.2021.120281.

61. FARAJ, Achraf AL *et al.* - Specific targeting and noninvasive imaging of breast cancer stem cells using single-walled carbon nanotubes as novel multimodality nanoprobe. **Nanomedicine.** ISSN 17486963. 11:1 (2016) 31–46. doi: 10.2217/nnm.15.182.

62. YU, Shiping *et al.* - Antitumor effects of carbon nanotube-drug complex against human breast cancer cells. **Experimental and Therapeutic Medicine.** ISSN 17921015. 16:2 (2018) 1103–1110. doi: 10.3892/etm.2018.6334.

63. ABU LILA, Amr S. *et al.* - Tamoxifen-loaded functionalized graphene nanoribbons for breast cancer therapy. **Journal of Drug Delivery Science and Technology.** ISSN 17732247. 63:March (2021) 102499. doi: 10.1016/j.jddst.2021.102499.

64. ADABI, Mohsen; ESNAASHARI, Seyedeh Sara; ADABI, Mahdi - An electrochemical immunosensor based on electrospun carbon nanofiber mat decorated with gold nanoparticles and carbon nanotubes for the detection of breast cancer. **Journal of Porous Materials.** ISSN 15734854. 28:2 (2021) 415–421. doi: 10.1007/s10934-020-01004-w.

65. KAVOSI, Arghavan *et al.* - The toxicity and therapeutic effects of single-and multi-wall carbon nanotubes on mice breast cancer. **Scientific Reports.** ISSN 20452322. 8:1 (2018) 1–12. doi: 10.1038/s41598-018-26790-x.

66. BADEA, Madalina Andreea *et al.* - Cisplatin loaded multiwalled carbon nanotubes induce resistance in triple negative breast cancer cells. **Pharmaceutics.** ISSN 19994923. 10:4 (2018). doi: 10.3390/pharmaceutics10040228.

67. LUO, Xiao; WANG, Hui; JI, Degang - Carbon nanotubes (CNT)-loaded ginsenosides Rb3 suppresses the PD-1/PD-L1 pathway in triple-negative breast cancer. **Aging.** ISSN 19454589. 13:13 (2021) 17177–17189. doi: 10.18632/aging.203131.

68. OMURTAG OZGEN, Pinar Sinem *et al.* - Glycopolymer decorated multiwalled carbon

nanotubes for dual targeted breast cancer therapy. **Journal of Materials Chemistry B**. ISSN 20507518. 8:15 (2020) 3123–3137. doi: 10.1039/c9tb02711d.

69. SINGHAI, Nidhi Jain; MAHESHWARI, Rahul; RAMTEKE, Suman - CD44 receptor targeted 'smart' multi-walled carbon nanotubes for synergistic therapy of triple-negative breast cancer. **Colloids and Interface Science Communications**. ISSN 22150382. 35:December 2019 (2020). doi: 10.1016/j.colcom.2020.100235.

70. BERBER, Mohamed R. *et al.* - Efficient tailoring of platinum nanoparticles supported on multiwalled carbon nanotubes for cancer therapy. **Nanomedicine**. ISSN 17486963. 15:8 (2020) 793–808. doi: 10.2217/nnm-2019-0445.

71. LIU, Dan *et al.* - Hyaluronic acid-coated single-walled carbon nanotubes loaded with doxorubicin for the treatment of breast cancer. **Pharmazie**. ISSN 00317144. 74:2 (2019) 83–90. doi: 10.1691/ph.2019.8152.

72. MALLAWAARACHCHI, Sudaraka; PREMARATNE, Malin; MAINI, Philip K. - Superradiant Cancer Hyperthermia Using a Buckyball Assembly of Quantum Dot Emitters. **IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics**. ISSN 21910359. 25:2 (2019) 1–8. doi: 10.1109/JSTQE.2018.2867417.

73. ALAMDARI, Sania Ghobadi *et al.* - Recent advances in nanoparticle-based photothermal therapy for breast cancer. **Journal of Controlled Release**. ISSN 18734995. 349:2022) 269–303. doi: 10.1016/j.jconrel.2022.06.050.

74. GE, Yu Wei *et al.* - Graphene-modified CePO₄ nanorods effectively treat breast cancer-induced bone metastases and regulate macrophage polarization to improve osteo-inductive ability. **Journal of Nanobiotechnology**. ISSN 14773155. 19:1 (2021) 1–17. doi: 10.1186/s12951-020-00753-9.

75. HASHEMI, Mohadeseh *et al.* - Layer-by-layer assembly of graphene oxide on thermosensitive liposomes for photo-chemotherapy. **Acta Biomaterialia**. ISSN 18787568. 65:2018) 376–392. doi: 10.1016/j.actbio.2017.10.040.

76. NEVES, Luís F. F. *et al.* - Targeting single-walled carbon nanotubes for the treatment of breast cancer using photothermal therapy. **Nanotechnology**. ISSN 09574484. 24:37 (2013). doi: 10.1088/0957-4484/24/37/375104.

77. BURKE, Andrew R. *et al.* - The resistance of breast cancer stem cells to conventional hyperthermia and their sensitivity to nanoparticle-mediated photothermal therapy. **Biomaterials**. ISSN 01429612. 33:10 (2012) 2961–2970. doi: 10.1016/j.biomaterials. .12.052.

78. JEYAMOHAN, Prashanti *et al.* - Accelerated killing of cancer cells using a multifunctional single-walled carbon nanotube-based system for targeted drug delivery in combination with photothermal therapy. **International Journal of Nanomedicine**. ISSN 11769114. 8:2013) 2653–2667. doi: 10.2147/IJN.S46054.
79. MEI, Chaoming *et al.* - Photothermal-Controlled Nanotubes with Surface Charge Flipping Ability for Precise Synergistic Therapy of Triple-Negative Breast Cancer. **Advanced Functional Materials**. ISSN 16163028. 28:45 (2018) 1–14. doi: 10.1002/adfm.201805225.
80. MCKERNAN, Patrick *et al.* - Targeted Single-Walled Carbon Nanotubes for Photothermal Therapy Combined with Immune Checkpoint Inhibition for the Treatment of Metastatic Breast Cancer. **Nanoscale Research Letters**. ISSN 1556276X. 16:1 (2021). doi: 10.1186/s11671-020-03459-x.