

UTILIZAÇÃO DE NANOCÁPSULAS CONTENDO 5-FLUOROURACIL: UMA REVISÃO SOBRE A ABORDAGEM NA ENTREGA DE FÁRMACOS

Cristiano Rodrigo Bohn Rhoden¹; Franciele da Silva Bruckmann^{1,2}; Aline Ourique¹, Ivana Zanella da Silva¹ e Theodoro da Rosa Salles¹

RESUMO

O uso de antitumorais é considerado uma das principais estratégias para o tratamento do câncer, apesar de sua ampla utilização, muitos fármacos, como o 5-fluorouracil, apresentam inúmeras limitações, podendo causar muitas reações adversas. Para contornar essa problemática, diversas pesquisas envolvendo nanomateriais têm sido desenvolvidas nos últimos anos, buscando a possibilidade da utilização de nanopartículas para a entrega direcionada de fármacos, possibilitando assim, a redução dos efeitos indesejados e da dose necessária para obter o efeito terapêutico. Neste sentido, este trabalho teve como objetivo realizar uma revisão de literatura sobre a utilização de nanocápsulas poliméricas como carreador do 5-fluorouracil. O emprego das nanocápsulas carregadas com 5-fluorouracil se mostrou promissora por permitir a sua entrega de forma controlada, além disso, sua encapsulação promoveu o aumento de seu potencial citotóxico e maior captação pelas células tumorais. Assim a utilização das nanopartículas poliméricas carregadas com 5-FU têm grande potencial para uso clínico futuro.

Palavras-chave: Câncer; Nanopartículas poliméricas; Nanotecnologia; Quimioterapia

Eixo Temático: Tecnologia, Inovação e Desenvolvimento Sustentável (TIDS)

1. INTRODUÇÃO

O Câncer esta entre os principais causadores de mortes em todo o mundo, que o torna responsável por custos na saúde pública. Embora a quimioterapia ainda continue sendo a primeira escolha de tratamento, a ocorrência de efeitos adversos graves e as diversas limitações associadas aos fármacos, são responsáveis muitas vezes pelo insucesso da terapia. Não obstante, as estratégias existentes para erradicar tumores em metástase, têm se mostrado um grande desafio, visto que muitos quimioterápicos apresentam dificuldade em atingir órgãos distantes (WANG et al., 2020; YAO et al., 2020).

¹ Laboratório de Materiais Magnéticos Nanoestruturados – LaMMaN, Universidade Franciscana – UFN. cristianorbr@gmail.com, francielebruckmann2@gmail.com, alineourique@gmail.com, ivanazanella@gmail.com, theodoro.rsalles@gmail.com.

² Programa de Pós-Graduação em Química, Universidade Federal de Santa Maria – UFSM.

Nos últimos anos, a nanotecnologia têm despertado o interesse dos pesquisadores, sendo alvo do desenvolvimento de inúmeras pesquisas que incluem o diagnóstico, tratamento e direcionamento de fármacos, principalmente destinados a terapia do câncer (KUMARI.; GHOSH.; BISWAS, 2016). Os sistemas de carregamento de fármacos em sua grande maioria, são projetados e desenvolvidos de acordo com a fisiopatologia e característica de cada tumor. Estes nanocarreadores por sua vez, são capazes de alterar a farmacocinética do medicamento, bem como parâmetros como meia vida do fármaco e biodisponibilidade, aumentar a solubilidade do ativo e promover a bioacumulação em locais específicos, consequentemente tornando-o mais eficaz (GADDE, 2015; TRAN et al., 2020).

Diversas estratégias são utilizadas para promover o aumento de eficácia terapêutica de fármacos nanoencapsulados, que incluem a funcionalização das nanopartículas com ligantes específicos, como anticorpos, aptâmeros e proteínas (ZHANG et al., 2017; CHERKASOV et al., 2020). Outrossim, o desenvolvimento de sistemas magnéticos também tem sido reportado como excelentes carreadores de fármacos em sistemas biológicos, bem como para tratamento baseado em hipertermia magnética (XIONG.; HUANG.; GU, 2018).

O 5-fluorouracil (5-FU) é um antimetabólito responsável por inibir de forma irreversível a enzima timidilato sintase, sendo amplamente utilizado no tratamento de tumores sólidos. Entretanto, o 5-FU desencadeia efeitos adversos, como distúrbios hematológicos, aplasia medular e toxicidade gastrointestinal. Ademais, o fármaco apresenta uma meia vida curta, cerca de 10 minutos, e baixa biodisponibilidade. Para contornar estas limitações, diversos artifícios envolvendo nanotecnologia vêm sendo explorados, visando torná-lo mais específico e eficaz (CHANDRAN et al., 2017; JAVANBAKHT et al., 2020).

Recentemente, Sun et al (2017) reportaram que nanopartículas de quitosana carregadas com 5-FU tiveram efeitos de liberação sustentada *em* um estudo *in vitro* e *in vivo*. Safwat et al (2016) avaliaram a atividade citotóxica de nanopartículas de ouro carregadas com 5-FU em células de câncer colorretal, O estudo revelou que as nanopartículas mostraram efeito tóxico mais pronunciado quando comparado ao fármaco na sua forma livre e que foram capazes de induzir apoptose e inibir o ciclo

celular. Considerando os problemas associados a quimioterapia e ao uso do 5-fluorouracil, este trabalho teve como objetivo realizar uma revisão de literatura sobre a utilização de nanocápsulas poliméricas como nanoplataforma para carregamento do 5-fluorouracil visando aplicação biológica.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 LIMITAÇÕES DO USO CLÍNICO DE QUIMIOTERÁPICOS

O sucesso da quimioterapia é muitas vezes limitado pois a administração de fármacos apresenta problemas frequentes como: necessidade de altas doses para obter o efeito desejado, ação inespecífica, ocorrência de efeitos adversos graves, toxicidade elevada, instabilidades farmacêuticas e baixa solubilidade aquosa (TRAN et al., 2020). Dentre os fármacos aprovados para o tratamento do câncer de mama, que incluem as antraciclinas, taxanos, agente alquilante e antimetabólitos, grande parte apresenta alguma ou várias destas limitações (EL-HAMMADI et al., 2017).

Não obstante, a eficácia do tratamento também tem sido limitada pela quimioresistência, que pode ocorrer tanto de forma intrínseca ou adquirida (VARGHESE et al., 2020). A quimioresistência é um problema complexo que envolve diferentes vias que facilitam o efluxo do fármaco. Além disso, também tem sido reportado outras formas de evasão que contemplam a alteração da permeabilidade celular, modificação do sítio alvo e reparos dos danos ao DNA (WANG et al., 2017; MINEGAKI et al., 2018).

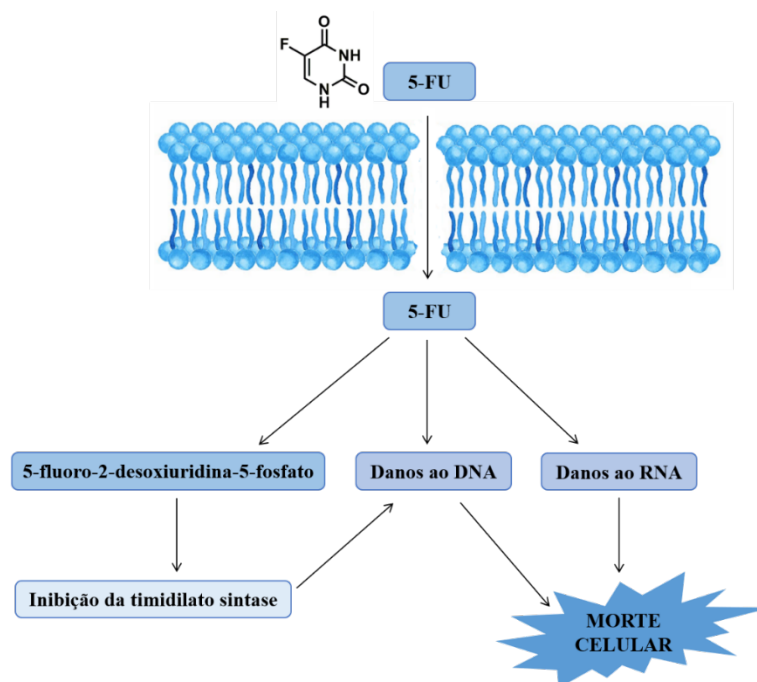
2.2 5-FLUOROURACIL

O 5-fluorouracil (5-FU) é um análogo da pirimidina, amplamente utilizado no tratamento de tumores sólidos, que contemplam o câncer de mama, cólon, bexiga, pulmão, estômago etc. Pertence a classe dos fármacos antimetabólitos e desempenha sua ação farmacológica por meio da inibição da síntese de DNA e RNA, através da inserção errônea de fluoronucleotídeos e pela inibição da enzima timidilato sintase (NAGAR, 2010). Embora que o fármaco seja amplamente utilizado na terapia do câncer, o 5-FU apresenta uma série de limitações, tanto no que tange a farmacocinética, quanto no que diz respeito a toxicidade. Devido a sua meia vida curta, baixa biodisponibilidade e seletividade, estudos tem reportado que a eficácia

da quimioterapia é inferior a 15%, em consequência disso, diversos pacientes apresentam recorrência da doença (ENTEZAR-ALMAHDI et al., 2020).

Além dos efeitos adversos comuns relatados por pacientes submetidos a quimioterapia que incluem náuseas, fotossensibilidade, despigmentação da pele, diarreia e alterações hematológicas, o 5-fluorouracil provoca efeitos tóxicos consideráveis ao organismo, principalmente toxicidade cardíaca, dermatológica e mielossupressão (WIGMORE et al., 2010; THOMAS et al., 2016; LATCHMAN.; GUASTELLA.; TOFTHAGEN, 2014). Entretanto, menos comum, porém já relatado pela literatura, casos de neurotoxicidade aguda e tardia, ainda pouco compreendidos pelos pesquisadores (KWON et al., 2010).

Figura 1- Mecanismo de ação do 5-fluorouracil



Fonte: Adaptado de Gracia-Cazana.; Gonzalez.; Gilaberte, 2016.

2.3 NANOTECNOLOGIA

Nos últimos anos a nanotecnologia tem despertado o interesse da comunidade científica, buscando maior compreensão sobre o comportamento dos nanomateriais e sobretudo a aplicação em diversas áreas (DI SIA, 2017). Na área farmacêutica, destacam-se as pesquisas relacionadas a melhorar a eficácia dos

fármacos já existentes, bem como a redução da dose, diminuição da toxicidade e dos efeitos adversos (DENG et al., 2020).

A redução do tamanho da partícula, modifica as propriedades, a reatividade da molécula, também aumenta a área superficial, permitindo que esta possa reagir de maneira diferenciada com os demais materiais. Denominam-se nanopartículas (NPs), compostos que pertençam à escala nanométrica (10^{-9}) em ao menos uma dimensão, apresentando tamanhos situados entre 1 e 100 nm, diferindo apenas em termos de propriedades físico-químicas e funções (LI et al., 2017).

Os sistemas nanoestruturados têm-se mostrado promissores no desenvolvimento de formulações estáveis e com entrega direcionada de fármacos (GASPAR, A. S. et al., 2019). Nanopartículas carregadas com compostos ativos podem ser empregadas na entrega direcionada por meio da vetorização ativa ou passiva. A primeira estratégia baseia-se na modificação da superfície no nanocarreador, com o intuito de manter o fármaco por mais tempo na circulação, sem que seja removido pelo sistema imunológico, já a vetorização ativa tem como proposta, funcionalizar a nanopartícula com um ligante específico com base no reconhecimento molecular (VILLAVÉRDE.; BAEZA, 2019).

Recentemente, a nanotecnologia tem sido considerada uma ferramenta importante para o desenvolvimento de sistemas nanoparticulados como uma alternativa promissora para o tratamento do câncer (HALEY.; FRENKEL, 2008). Uma variedade de nanopartículas tem sido desenvolvidas como veículo para o direcionamento de fármacos, podendo apresentar diferentes tamanhos, formas e composição química. Essa diversidade inclui os nanomateriais de carbono, nanopartículas metálicas, lipossomas, nanoemulsões, dendrímeros e nanopartículas poliméricas (ULBRICH et al., 2016; KHALID.; EL-SAWY, 2017; MOHAJERI.; BEHNAM.; SAHEBKAR, 2019).

As nanopartículas poliméricas (NPPs) são sistemas coloidais que têm sido amplamente empregados como nanocarreadores, devido a sua capacidade de aumentar a biodisponibilidade do composto ativo e promover uma liberação controlada (TRAN et al., 2020). O termo nanopartícula polimérica inclui as nanoesferas e as nanocápsulas, que diferem-se apenas quanto a morfologia e composição. As nanoesferas são formadas por uma rede polimérica contínua onde

fármaco pode estar adsorvido na superfície ou aprisionado na matriz polimérica, em contrapartida, as nanocápsulas são constituídas por um núcleo oleoso envolto por uma membrana polimérica, podendo o fármaco estar dissolvido no núcleo ou adsorvido na superfície da nanopartícula (ZIELIŃSKA et al., 2020; BOLHASSANI et al., 2014).

3. NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS (NPPs)

Os polímeros empregados para o desenvolvimento de nanopartículas poliméricas podem ser tanto de origem natural, quanto sintética. Rață et al (2019) desenvolveram nanocápsulas contendo 5-fluorouracil funcionalizadas com aptâmero AS1411 e utilizaram uma combinação de dois polímeros, a carboxiquitosana e o poli (N-vinil pirrolidona- *alt*- anidridoitaconico). Por meio das caracterizações observou-se que à medida que aumentou-se o percentual de quitosana na nanoformulação, maior o tamanho da nanopartícula e o índice de polidispersão. Além disso, pode-se inferir que a taxa de encapsulação do fármaco diminuiu ligeiramente com o aumento da quantidade de quitosana e do aptâmero.

A viabilidade celular avaliada por meio do ensaio colorimétrico de MTT, demonstrou que as nanopartículas mostraram-se seguras contra a linhagem escolhida. Não obstante, o efeito citotóxico contra a linhagem MCF-7 revelou que a toxicidade é dose-dependente, com efeitos mais pronunciados no tempo de 48 horas.

De semelhante modo, Dellali et al (2020) desenvolveram nanocápsulas magnéticas (NCM) contendo 5-fluorouracil, o tamanho médio de partícula foi semelhante ao encontrado por Rață et al (2019). Entretanto, a formulação contendo nanopartículas magnéticas teve eficiência de liberação *in vitro* do fármaco variando entre 52-70%, enquanto o máximo atingido para nanocápsulas funcionalizadas com aptâmero atingiram uma taxa de 55%.

A atividade citotóxica das nanocápsulas desenvolvidas por Dellali et al (2020) foi avaliada contra as células MCF-7 com concentrações variando entre 50-250 µg/mL, no entanto, a segurança das nanopartículas não foi investigada. Por meio do ensaio de MTT observou-se que as nanocápsulas magnéticas contendo o fármaco só apresentaram redução da viabilidade celular com concentrações superiores a 200

µg/mL, enquanto no estudo anterior a toxicidade foi alcançada na concentração de 10 µg/mL.

Em um estudo anterior, Rață et al (2015) sintetizaram nanocápsulas contendo 5-fluorouracil visando desenvolver um nanocarreador para o tratamento do câncer de pulmão. Os parâmetros como tamanho de partícula, índice de polidispersão, indicam que a formulação demonstra-se estável, não obstante, observou-se que o aumento do percentual de quitosana influenciou no diâmetro médio de nanopartícula. Ainda, pode-se inferir que a quantidade do biopolímero, diminuiu a taxa de associação do ativo, isso deve-se principalmente pelo aumento da espessura da membrana polimérica e pelo grau de intumescimento.

O ensaio de apoptose revelou que a utilização das NPPs contendo 5-fluorouracil promoveram maior toxicidade às células A549, quando comparado ao fármaco livre na mesma concentração (1,6 mg/mL). Resultados semelhantes foram reportados por Rață et al (2019) utilizando as nanocápsulas carregadas com 5-FU funcionalizadas com aptâmero AS1411 na concentração de 1 mg/mL contra a linhagem de adenocarcinoma mamário.

Recentemente, Rață et al (2021) desenvolveram um estudo para avaliar a eficácia géis contendo nanocápsulas carregadas com 5-FU em células TE 354.T. As nanocápsulas apresentaram tamanho médio de partícula, índice de polidispersão e eficiência de encapsulação semelhantes aos já reportados anteriormente. O potencial de irritação das nanoformulações indicou que os géis contendo as nanocápsulas não possuem capacidade irritante, pois apresentaram viabilidade celular superior a 50%.

Pelo ensaio de hemólise, constatou-se que as formulações estão dentro dos limites aceitáveis e demonstram-se hemocompatíveis. O ensaio de viabilidade celular utilizando as células de carcinoma basal retrata que as NPs exibem toxicidade dose-dependente, entretanto, não obteve-se um efeito tão pronunciado quanto ao evidenciado com o 5-FU na forma livre.

Ashjari et al (2012) sintetizaram nanocápsulas magnéticas carregadas com 5-FU utilizando o poli(ácido láctico-co-ácido glicólico) (PLGA) como polímero. A determinação do tamanho de partícula por meio da técnica de espalhamento de luz dinâmico, revelou que o aumento da proporção de PLGA promoveu variação no

diâmetro médio, entretanto, as formulações contendo o polivinil álcool (PVA), resultaram em partículas menores. No entanto, observa-se que a eficiência de encapsulação é dependente da concentração do PVA e do tamanho médio de partícula.

Posteriormente, Shakeri-Zadeh et al (2014) também desenvolveram nanocápsulas magnéticas de PLGA carregadas com 5-FU pelo método de emulsão múltipla. Por meio das caracterizações constatou-se que as nanopartículas apresentavam tamanho médio de 67,2 nm, enquanto, no estudo realizado por Ashjari, o diâmetro variou entre 90,7-316,6 nm, contudo, ambas as nanoformulações demonstravam uma morfologia esférica. A eficácia das nanocápsulas *in vivo*, avaliada utilizando a linhagem CT26 em camundongos, revelou que as nanocápsulas magnéticas contendo o ativo, reduziram significativamente o volume do tumor. Por meio do ensaio de liberação *in vivo* utilizando plasma de coelho, observou-se que a liberação do fármaco ocorre de forma sustentada, além disso, inferiu-se que a encapsulação do fármaco promoveu um aumento significativo no tempo de meia-vida do fármaco, sustentando os resultados obtidos na atividade antitumoral.

Em um estudo posterior, Shakeri-Zadeh et al (2015) empregaram as nanocápsulas magnéticas para avaliar o efeito da irradiação ultrassônica e o aumento da temperatura na captação do fármaco pelas células CT26. Os resultados demonstraram que o tratamento utilizando o ultrassom na intensidade de 1 W/cm² provocou um aumento mais significativo na temperatura, quando comparado ao tratamento sem a presença das nanopartículas magnéticas, não obstante, por meio das imagens de ressonância magnética foi possível observar a captação das nanopartículas pelas células tumorais.

Xu et al (2020) investigaram a atividade citotóxica de nanocápsulas de PLGA contendo 5-FU contra uma linhagem de adenocarcinoma pancreático humano. Os resultados por meio do ensaio de MTT revelam que as nanocápsulas somente demonstraram redução da viabilidade celular após 48 horas exposição, outrossim, através dos ensaios *in vivo* verificou-se perda de volume e massa do tumor nos modelos animais. Características como tamanho médio de partícula e morfologia, são semelhantes com os estudos anteriormente reportados, assim como a

eficiência de encapsulação que foi de 15%, corroborando com estudos que utilizam o PLGA como polímero, entretanto, a maior taxa de liberação do ativo foi alcançada em pH 5,5, diferindo dos demais estudos que somente avaliaram em ambiente neutro (pH 7,4).

Kumar e colaboradores (2011) desenvolveram um estudo para avaliar a influência de nanopartículas de ouro e de ferro na eficácia de nanocápsulas contendo 5-fluorouracil contra a linhagem Hep2. As NPPs sintetizadas utilizando o ácido polilático tiveram tamanho semelhante às já reportadas anteriormente, além disso, pode-se auferir que a combinação com as nanopartículas de ouro e magnetita promoveram maior atividade citotóxica, quando comparado as nanocápsulas isoladas.

4. CONCLUSÃO

Atualmente, o desenvolvimento de sistemas nanoestruturados para a entrega de fármacos destinados a terapia do câncer tem se mostrado crescente e promissor. A utilização de nanopartículas poliméricas possibilitou que 5-fluorouracil fosse liberado de maneira lenta e controlada. Entretanto, poucos estudos têm realizado ensaios para avaliar segurança das nanopartículas sintetizadas, estudos de extrema importância para novos alvos terapêuticos.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a UFN, FAPERGS e CAPES pelas bolsas concedidas.

REFERÊNCIAS

- ASHJARI, M.; KHOEE, S.; MAHDAVIAN, A. R. A multiple emulsion method for loading 5-fluorouracil into a magnetite-loaded nanocapsule: a physicochemical investigation. **Polymer International**, v. 61, n. 5, p. 850-859, 2012.
- BOLHASSANI, A.; JAVANZAD, S.; SALEH, T.; HASHEMI, M.; AGHASADEGHI, M. R.; SADAT, S. M. Polymeric nanoparticles: potent vectors for vaccine delivery targeting cancer and infectious diseases. **Human vaccines & immunotherapeutics**, v. 10, n. 2, p. 321-332, 2014.
- CHANDRAN, S. P.; NATARAJAN, S. B.; CHANDRASEHARAN, S.; SHAHIMI, M. S. B. M. Nano drug delivery strategy of 5-fluorouracil for the treatment of colorectal cancer. **Journal of Cancer Research and Practice**, v. 4, n. 2, p. 45-48, 2017.
- CHERKASOV, V. R.; MOCHALOVA, E. N.; BABENYSHEV, A. V.; ROZENBERG, J. M.; SOKOLOV, I. L.; NIKITIN, M. P. Antibody-directed metal-organic framework

nanoparticles for targeted drug delivery. **Acta Biomaterialia**, v. 103, p. 223-236, 2020.

DELLALI, K. Z.; RATA, M. D.; POPA, M.; DJENNAD, M.; OUAGUED, A.; GHERGHEL, D. Antitumoral Drug: Loaded Hybrid Nanocapsules Based on Chitosan with Potential Effects in Breast Cancer Therapy. **International journal of molecular sciences**, v. 21, n. 16, p. 5659, 2020.

DENG, S.; GIGLIOBIANCO, M. R.; CENSI, R.; DI MARTINO, P. Polymeric Nanocapsules as Nanotechnological Alternative for Drug Delivery System: Current Status, Challenges and Opportunities. **Nanomaterials**, v. 10, n. 5, p. 847, 2020.

DI SIA, P. Nanotechnology Among Innovation, Health and Risks. **Procedia - Social and Behavioral Sciences**, v. 237, p. 1076–1080, 2017.

EL-HAMMADI, M. M.; DELGADO, Á. V.; MELGUIZO, C.; PRADOS, J. C.; ARIAS, J. L. Folic acid-decorated and PEGylated PLGA nanoparticles for improving the antitumour activity of 5-fluorouracil. **International journal of pharmaceutics**, v. 516, n. 1-2, p. 61-70, 2017.

ENTEZAR-ALMAHDI, E.; MOHAMMADI-SAMANI, S.; TAYEBI, L.; FARJADIAN, F. Recent advances in designing 5-fluorouracil delivery systems: a steppingstone in the safe treatment of colorectal cancer. **International Journal of Nanomedicine**, v. 15, p. 5445, 2020.

GADDE, S. Multi-drug delivery nanocarriers for combination therapy. **MedChemComm**, v. 6, n. 11, p. 1916-1929, 2015

GRACIA-CAZANA, T.; GONZALEZ, S.; GILABERTE, Y. Resistance of nonmelanoma skin cancer to nonsurgical treatments. Part I: Topical treatments. **Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)**, v. 107, n. 9, p. 730-739, 2016.

HALEY, B.; FRENKEL, E. Nanoparticles for drug delivery in cancer treatment. **Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations**, v. 26, n. 1, p. 57-64, 2008.

HORN, J.; VATTEN, L. J. Reproductive and hormonal risk factors of breast cancer: a historical perspective. **International journal of women's health**, v. 9, p. 265, 2017.

JAVANBAKHT, S.; HEMMATI, A.; NAMAZI, H.; HEYDARI, A. Carboxymethylcellulose-coated 5-fluorouracil@ MOF-5 nano-hybrid as a bio-nanocomposite carrier for the anticancer oral delivery. **International journal of biological macromolecules**, v. 155, p. 876-882, 2020

KHALID, M.; EL-SAWY, H. S. Polymeric nanoparticles: promising platform for drug delivery. **International journal of pharmaceutics**, v. 528, n. 1-2, p. 675-691, 2017.

KUMAR, K. S.; KUMAR, P. S.; VIJAYALAKSHMI, S. Anticancer studies of drug encapsulated polyethylene terephthalate-Co-poly(lactic acid) nanocapsules. **Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences**, v. 3, n. 2, p. 286, 2011.

KUMARI, P.; GHOSH, B.; BISWAS, S. Nanocarriers for cancer-targeted drug delivery. **Journal of drug targeting**, v. 24, n. 3, p. 179-191, 2016.

KWON, K. A.; KWON, H. C.; KIM, M. C.; KIM, S. H.; OH, S. Y.; LEE, S.; KIM, H. J. A case of 5-fluorouracil induced encephalopathy. **Cancer research and treatment: official journal of Korean Cancer Association**, v. 42, n. 2, p. 118, 2010.

LATCHMAN, J.; GUASTELLA, A. M.; TOFTHAGEN, C. 5-Fluorouracil toxicity and dihydropyrimidine dehydrogenase enzyme: implications for practice. **Clinical journal of oncology nursing**, v. 18, n. 5, p. 581, 2014

- LI, X.; TSIBOUKLIS, J.; WENG, T.; ZHANG, B.; YIN, G.; FENG, G.; HOWEL, C. A. Nano carriers for drug transport across the blood–brain barrier. **Journal of drug targeting**, v. 25, n. 1, p. 17-28, 2017.
- MINEGAKI, T.; SUZUKI, A.; MORI, M.; TSUJI, S.; YAMAMOTO, S.; WATANABE, A.; NISHIGUCHI, K. Histone deacetylase inhibitors sensitize 5-fluorouracil-resistant MDA-MB-468 breast cancer cells to 5-fluorouracil. **Oncology letters**, v. 16, n. 5, p. 6202-6208, 2018
- MOHAJERI, M.; BEHNAM, B.; SAHEBKAR, A. Biomedical applications of carbon nanomaterials: drug and gene delivery potentials. **Journal of cellular physiology**, v. 234, n. 1, p. 298-319, 2019.
- NAGAR, S. Pharmacokinetics of anti-cancer drugs used in breast cancer chemotherapy. In: **Chemo Fog**. Springer, New York, NY, 2010. p. 124-132.
- RAȚĂ, D. M.; CADINOIU, A. N.; ATANASE, L. I.; BACAITA, S. E.; MIHALACHE, C.; DARABA, O. M.; GHERGHEL, D.; POPA, M. “In vitro” behaviour of aptamer-functionalized polymeric nanocapsules loaded with 5-fluorouracil for targeted therapy. **Materials Science and Engineering: C**, v. 103, p. 109828, 2019.
- RAȚĂ, D. M.; CADINOIU, A. N.; ATANASE, L. I.; POPA, M.; MIHAI, C. T.; SOLCAN, C.; OCHIUZ, L.; VOCHITA, G. Topical formulations containing aptamer-functionalized nanocapsules loaded with 5-fluorouracil—An innovative concept for the skin cancer therapy. **Materials Science and Engineering: C**, v. 119, p. 111591, 2021.
- RAȚĂ, D. M.; CHAILAN, J. F.; PEPTU, C. A.; COSTULEANU, M.; POPA, M. Chitosan: Poly (N-vinylpyrrolidone-alt-itaconic anhydride) nanocapsules—A promising alternative for the lung cancer treatment. **Journal of Nanoparticle Research**, v. 17, n. 7, p. 316, 2015.
- SAFWAT, M. A.; SOLIMAN, G. M.; SAYED, D.; ATTIA, M. A. Gold nanoparticles enhance 5-fluorouracil anticancer efficacy against colorectal cancer cells. **International journal of pharmaceuticals**, v. 513, n. 1-2, p. 648-658, 2016
- SHAKERI-ZADEH, A.; KHOEI, S.; KHOEE, S.; SHARIFI, A. M.; SHIRAN, M. B. Combination of ultrasound and newly synthesized magnetic nanocapsules affects the temperature profile of CT26 tumors in BALB/c mice. **Journal of Medical Ultrasonics**, v. 42, n. 1, p. 9-16, 2015.
- SHAKERI-ZADEH, A.; SHIRAN, M. B.; KHOEE, S.; SHARIFI, A. M.; GHAZNAVI, H.; KHOEI, S. A new magnetic nanocapsule containing 5-fluorouracil: in vivo drug release, anti-tumor, and pro-apoptotic effects on CT26 cells allograft model. **Journal of biomaterials applications**, v. 29, n. 4, p. 548-556, 2014.
- SHANMUGANATHAN, R.; EDISON, T. N. J. I.; LEWIS OSCAR, F.; KUMAR, P.; SHANMUGAM, S.; PUGAZHENDHI, A. Chitosan nanopolymers: an overview of drug delivery against cancer. **International journal of biological macromolecules**, v. 130, p. 727-736, 2019.
- SUN, L.; CHEN, Y.; ZHOU, Y.; GUO, D.; FAN, Y.; GUO, F.; CHEN, W. Preparation of 5-fluorouracil-loaded chitosan nanoparticles and study of the sustained release in vitro and in vivo. **Asian journal of pharmaceutical sciences**, v. 12, n. 5, p. 418-423, 2017.
- THOMAS, S. A.; GRAMI, Z.; MEHTA, S.; PATEL, K. Adverse effects of 5-fluorouracil: focus on rare side effects. **Cancer Cell & Microenvironment**, v. 3, 2016.

- TRAN, P.; LEE, S. E.; KIM, D. H.; PYO, Y. C.; PARK, J. S. Recent advances of nanotechnology for the delivery of anticancer drugs for breast cancer treatment. **Journal of Pharmaceutical Investigation**, v. 50, n. 3, p. 261-270, 2020.
- ULBRICH, K.; HOLA, K.; SUBR, V.; BAKANDRITSOS, A.; TUCEK, J.; ZBORIL, R. Targeted drug delivery with polymers and magnetic nanoparticles: covalent and noncovalent approaches, release control, and clinical studies. **Chemical reviews**, v. 116, n. 9, p. 5338-5431, 2016.
- VARGHESE, E.; SAMUEL, S. M.; LÍŠKOVÁ, A.; SAMEC, M.; KUBATKA, P.; BÜSSELBERG, D. Targeting Glucose Metabolism to Overcome Resistance to Anticancer Chemotherapy in Breast Cancer. **Cancers**, v. 12, n. 8, p. 2252, 2020.
- VILLAYERDE, G.; BAEZA, A. Targeting strategies for improving the efficacy of nanomedicine in oncology. **Beilstein journal of nanotechnology**, v. 10, n. 1, p. 168-181, 2019.
- WANG, S. Y.; HU, H. Z.; QING, X. C.; ZHANG, Z. C.; SHAO, Z. W. Recent advances of drug delivery nanocarriers in osteosarcoma treatment. **Journal of Cancer**, v. 11, n. 1, p. 69, 2020.
- WANG, X.; WANG, Y.; GU, J.; ZHOU, D.; HE, Z.; WANG, X.; FERRONE, S. ADAM12-L confers acquired 5-fluorouracil resistance in breast cancer cells. **Scientific reports**, v. 7, n. 1, p. 1-11, 2017.
- WIGMORE, P. M.; MUSTAFA, S.; EL-BELTAGY, M.; LYONS, L.; UMKA, J.; BENNETT, G. Effects of 5-FU. In: **Chemo fog**. Springer, New York, NY, 2010. p. 157-164.
- XIONG, F.; HUANG, S.; GU, N. Magnetic nanoparticles: recent developments in drug delivery system. **Drug development and industrial pharmacy**, v. 44, n. 5, p. 697-706, 2018.
- XU, Y.; HU, B.; XU, J.; WU, J.; YE, B. Preparation of Biodegradable Polymeric Nanocapsules for Treatment of Malignant Tumor Using Coaxial Capillary Microfluidic Device. **Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals**, 2020.
- YAO, Y.; ZHOU, Y.; LIU, L.; XU, Y.; CHEN, Q.; WANG, Y.; WU, S.; DENG, Y.; ZHANG, J.; SHAO, A. Nanoparticle-based drug delivery in cancer therapy and its role in overcoming drug resistance. **Frontiers in Molecular Biosciences**, v. 7, 2020.
- ZHANG, P.; YE, J.; LIU, E.; SUN, L.; ZHANG, J.; LEE, S. J.; GONG, J.; HE, H.; YANG, V. C. Aptamer-coded DNA nanoparticles for targeted doxorubicin delivery using pH-sensitive spacer. **Frontiers of Chemical Science and Engineering**, v. 11, n. 4, p. 529-536, 2017.
- ZIELIŃSKA, A.; CARREIRÓ, F.; OLIVEIRA, A. M.; NEVES, A.; PIRES, B.; VENKATESH, D. N.; DURAZZO, A.; LUCARINI, M.; EDER, P.; SILVA, A. M.; SANTINI, A.; SOUTO, E. B. Polymeric nanoparticles: production, characterization, toxicology, and ecotoxicology. **Molecules**, v. 25, n. 16, p. 3731, 2020.