

NANOTECNOLOGIA EMPREGADA NO TRATAMENTO DO CÂNCER

NANOTECHNOLOGY USED IN CANCER TREATMENT

Freitas, F.J.¹; Lima, A.A.²; Arçari, D.P.³

1- Discente do 6º Semestre do Curso de Licenciatura em Química – Centro Universitário Amparense - UNIFIA .

2- Química, Doutora em Química Inorgânica, docente do Centro Universitário Amparense – UNIFIA, coordenadora do curso de Química.

3- Biólogo, Mestre em Ciências, docente do Centro Universitário Amparense – UNIFIA, responsável pela orientação Pedagógica e Metodológica.

RESUMO

O câncer é um conjunto de doenças que tem em comum o crescimento desordenado da célula tumoral. Essas alterações decorrem de modificações na função de genes que regulam a proliferação, a diferenciação e a morte celular. Uma vez que essa célula não morra tende-se a sofrer a mutação formando uma nova célula que o corpo não reconhece, assim desenvolvendo-se uma massa celular conhecida como tumor. A maior dificuldade está em combater essa doença, pois nenhuma técnica desenvolvida até hoje mostrou eficácia a ponto de trazer um resultado significativo. Em meados do ano 2000 é publicado o primeiro artigo sobre nanotecnologia empregada no tratamento de câncer. A nanotecnologia consiste em manipular a matéria em nanômetros (nm) (unidade de medida que corresponde à bilionésima (10^{-9}) parte do metro), para criar estruturas com uma organização molecular diferenciada. Seria como montar uma molécula da forma desejada, utilizando átomos como peças fundamentais. Essas moléculas poderosas têm a capacidade de se orientar sobre a localização da célula tumoral, e combatê-la. Imagine ir ao médico para tratar de uma febre persistente, ao invés de ministrar um comprimido ou aplicar uma injeção, o médico encaminha você para uma equipe de médicos especiais que implanta um minúsculo robô na sua corrente sanguínea. O robô detecta a causa da febre, viaja até o sistema apropriado e libera uma dose de medicamento diretamente na área infectada. Este presente trabalho, através de uma revisão bibliográfica, faz um levantamento das técnicas que estão sendo utilizadas no tratamento do câncer, técnicas essas que são palpadas pela nanotecnologia, e também faz um levantamento do crescente aumento de publicações nessa área, onde em um retroativo de dez anos foram publicados 1475 periódicos, sendo o periódico mais publicado a nanotechnology ficou com (n=80) publicações seguida de perto pelo periódico Nonomedicine com (n=76) publicações. Já a Cancer Research foi um dos periódicos que menos publicou com apenas (n=15) publicações nessa área, fato a ser levado em consideração já que a mesma é um periódico muito conceituado na área da medicina, e nos leva a pensar se realmente terá um futuro promissor o que hoje é ascensão.

Palavras chave: Câncer, Nanotecnologia, Nanomedicina, Tratamento, Terapia.

ABSTRACT

Cancer is a group of diseases that have in common the uncontrolled growth of tumor cells. These changes stem from changes in the function of genes that regulate proliferation, differentiation and cell death. Since this cell does not die tends to suffer mutation forming a new cell that the body does not recognize, thus developing in a cell mass known as tumor. The major difficulty in this fight this disease, because no technique developed until now was effective enough to bring a meaningful result. In near 2000 is published the first article on nanotechnology used in the treatment of cancer, nanotechnology involves manipulating matter on nanometer (nm) (unit of measurement that corresponds to a billionth (10^{-9}) of a meter) to create structures with a different molecular organization. It would be like riding a molecule as desired, using atoms as key components. These molecules have the powerful ability to advise on the location of the tumor cell, and fighting it. Imagine going to the doctor for a persistent fever, instead of giving a pill or an injection, the doctor refers you to a special team of doctors implanted a tiny robot into your bloodstream. The robot detects the cause of fever, travels to the appropriate system and releases a dose of medication directly to the infected area. This present study is a literature review through a survey of the techniques being used in cancer treatment, such techniques that are palpated by nanotechnology, and also surveys the growing number of publications in this area, where a retrospective of ten years journals were published in 1475, being published on the journal more nanotechnology stayed with (n = 80) publications followed closely by periodic Nonomedicine with (n = 76) publications. Already Cancer Research was one of the journals that published at least with only (n = 15) published in this area, a fact to be taken into consideration as the same and a highly regarded journal in the field of medicine, and leads us to wonder if we really have a promising future that today is the rising.

Key words: Cancer, Nanotechnology, Nanomedicine, Treatment, Therapy.

1. INTRODUÇÃO

O câncer não é uma doença única é um conjunto de doenças que tem em comum o crescimento desordenado da célula tumoral. Essas alterações decorrem de modificações na função de genes que regulam a proliferação, a diferenciação e a morte celular. Uma vez que essa célula não morra tende-se a sofrer a mutação formando uma nova célula que o corpo não reconhece, assim desenvolvendo-se uma massa celular conhecida como tumor (câncer) (VARELLA, 2010). Em busca de resultados satisfatórios para uma nova terapia no combate ao cancer, esse trabalho traz como uma revisão bibliográfica a nanotecnologia empregada no tratamento de câncer, que é a ciência tecnológica mais avançada de todos os tempos. Pesquisadores trabalham periodicamente na esperança de algo inovador e eficaz, neste contexto surge o uso nanotecnologia que consiste em manipular a matéria em nanômetros para criar estruturas com uma organização molecular diferenciada. Seria como montar uma molécula da forma desejada, utilizando átomos como peças fundamentais, ou seja, nanoestruturas para carregar fármacos que combatem o câncer, doenças infecciosas e parasitárias ou também para ser empregadas como agentes de diagnóstico.

Em 1920, nasce a proposta anti-câncer na política da legislação sanitária brasileira, devido ao ascendente crescimento de casos de câncer na Europa e Estados Unidos. Desde então, os números de casos de pessoas com câncer tem aumentado de forma assustadora no Brasil. Atualmente, o câncer é uma das doenças que mais matam no mundo, sendo que ainda todas as técnicas utilizadas no combate a essa doença não atingiram resultados significativos. Desta forma, o presente trabalho tem como objetivo apontar, por meio de uma revisão bibliográfica, as novas técnicas testadas no combate a essa doença, e demonstrar como elas funcionam; o que pode trazer não só melhorias significativas no tratamento, como também na cura da mesma.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.

2.1. Câncer

A palavra câncer vem do latim "cancer", que significa caranguejo. Esse nome se deve a semelhança entre as pernas do crustáceo e os vasos do tumor que se infiltram nos tecidos sadios do corpo. Sabe-se que câncer é uma doença antiga. Já na Grécia e no Egito antigos, há referências a essa enfermidade e ao tratamento que se limitava à retirada cirúrgica dos tumores. O câncer também não é uma doença única. É um conjunto de doenças que têm em

comum apenas o crescimento desordenado da célula tumoral. Se durante muito tempo a cirurgia foi à terapêutica conhecida para controlar a doença, no início do século XX surgiu a radioterapia e, depois da Segunda Guerra Mundial, os medicamentos quimioterápicos para o tratamento do câncer (VARELLA, 2010).

Todos os cânceros (câncer) começam nas células, unidade básica dos corpos. Para entender o câncer, é bom saber o que acontece quando as células normais tornam-se células cancerosas. O corpo é composto de muitos tipos de células. Quando as células se tornam velhas ou danificadas, elas morrem e são substituídas por novas células. Contudo, por vezes este processo ordeiro apresenta erro. O material genético (DNA) de uma célula pode ser danificado ou alterado, produzindo mutações que afetam o crescimento e a divisão celular normal. Quando isso acontece, as células não morrem quando deveriam e novas células se formam quando o organismo não precisa delas. As células extras podem formar uma massa de tecido chamado de tumor, o figura1 mostra a proliferação celular normal e a cancerosa (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2010).

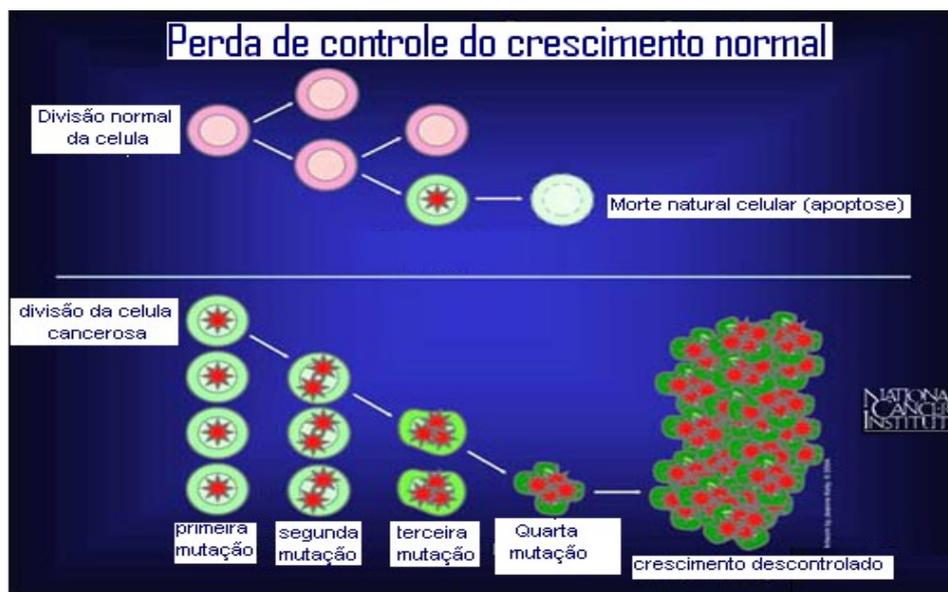


Figura 1: Ilustração faz um comparativo sobre a proliferação normal com a proliferação cancerosa

A incidência, a distribuição geográfica e o comportamento de tipos específicos de cânceres estão relacionados com múltiplos fatores, incluindo sexo, idade, raça, predisposição genética e exposição à carcinógenos ambientais. Desses fatores, os ambientais são, provavelmente, os mais importantes. Os carcinógenos químicos (particularmente aqueles presentes no tabaco e resultantes de sua combustão e metabolismo), bem como determinados agentes, como os azocorantes, aflatoxinas e benzeno, foram claramente implicados na indução de câncer no homem e animais. Certos vírus de ADN do grupo herpes e papiloma, bem como

vírus de ácido ribonucléico (ARN) do tipo C, foram também implicados como agentes produtores de câncer em animais, podendo ser igualmente responsáveis por alguns cânceres no homem. O tempo para a carcinogênese ser completada é indeterminável, podendo ser necessários muitos anos para que se verifique o aparecimento do tumor. Teoricamente, a carcinogênese pode ser interrompida em qualquer uma das etapas, se o organismo for capaz de reprimir a proliferação celular e de reparar o dano causado ao genoma. A Figura 2 busca sintetizar as diversas etapas da carcinogênese (INCA, 2008).

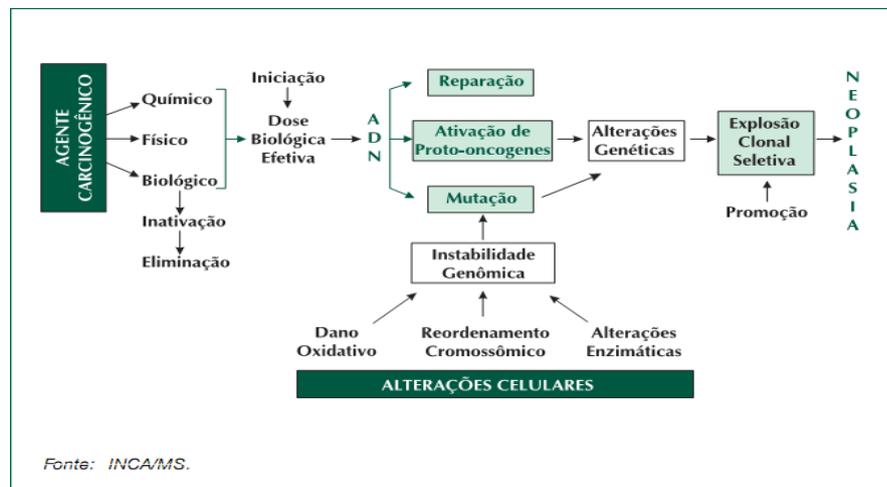


Figura 2: Processo ilustrativo das varias etapas da carcinogênese

2.1.1 Fatores que podem causar câncer

As causas de câncer são variadas, podendo ser externas ou internas ao organismo, estando ambas inter-relacionadas. As causas externas relacionam-se ao meio ambiente e aos hábitos ou costumes próprios de um ambiente social e cultural. As causas internas são, na maioria das vezes, geneticamente pré-determinadas, estão ligadas à capacidade do organismo de se defender das agressões externas. Esses fatores causais podem interagir de várias formas, aumentando a probabilidade de transformações malignas nas células normais. De todos os casos, 80% a 90% dos cânceres estão associados a fatores ambientais. Alguns deles são bem conhecidos: o cigarro pode causar câncer de pulmão, a exposição excessiva ao sol pode causar câncer de pele, e alguns vírus podem causar leucemia (INCA, 2010).

2.2 NANOTECNOLOGIA

2.2.1 História da Nanotecnologia

Devemos iniciar dizendo que cerca de 500 anos antes de Cristo os filósofos perceberam, em seus estudos, a então menor partícula divisível. E, por motivos óbvios, chamaram-na de átomo. Óbvio porque “a” e “an” são prefixos que indicam “não”, enquanto que “tomo” ou “tomia” significa divisão. Logo, átomo significa partícula ou peça indivisível (VELOSO, 2010).

A questão do “nano” é o objetivo deste ensaio. Antes, porém, temos que voltar a dois pontos. Um deles, para focar em *Von Newman*, que em 1940 já afirmava que existia a necessidade de se criar formas e sistemas auto-reprodutores que fizessem diminuir os custos industriais. E a outro cientista, o físico norte-americano Richard Feynman (nascido em 1918 e falecido em 1988). Em dezembro de 1959, ele proferiu uma profética palestra a outros físicos que trouxe uma revolução tecnológica. O ambiente era a Sociedade Americana de Física e o título da palestra é algo como “há muito lugar lá embaixo”. Perante uma platéia incrédula nas profecias que estava anunciando, Feynman indicou que o mundo mudaria, para melhor, se houvesse possibilidade de montar átomo por átomo para que novos produtos fossem fabricados ou a fabricação de produtos existentes passasse por inovações. (VELOSO, 2010).

2.2.2 Definição de Nanotecnologia

Nanotecnologia e a miniaturização estão intimamente ligadas às formações física dos produtos. Desde o surgimento dos filósofos gregos, paira sobre a humanidade a dúvida em torno da possibilidade de se chegar a estrutura formadora dos materiais, ou seja, ao elemento formador universal. A necessidade de se chegar ao fundamental de tudo o que existe ronda a ciência e paralisa diversas áreas do conhecimento, tais como matemática, química, física e biologia que, juntas, tentam não apenas conhecer em profundidade, mas também, manipular a estrutura básica de todos os materiais identificados pela humanidade (SILVA, 2004).

Em essência, a nanotecnologia consiste em manipular a matéria em nanômetros para criar estruturas com uma organização molecular diferenciada. Seria como montar uma molécula da forma desejada, utilizando átomos como peças fundamentais. Nanômetro (nm) é uma unidade de medida que corresponde à bilionésima (10^{-9}) parte do metro. É tipicamente o tamanho de uma molécula pequena. Para ter uma idéia, os átomos têm dimensões de aproximadamente 0,1 a 0,4 nm, já um vírus tem de 10 a 100 nm. Por uma escala reduzida em que atua essa tecnologia, pode-se sintetizar a matéria da forma que for mais adequada à utilização desejada. Modifica-se o arranjo de átomos e moléculas visando-se um produto final mais resistente, mais barato, mais leve, mais preciso mais puro e mais adequado. Neste

sentido, potencialmente falando, a nanotecnologia possui o poder de revolucionar a forma com que se imagina, trata e manuseia a formação de materiais (ATKINS, 2008).

2.2.3 Nanoestrutura

Nanoestruturas para carregar fármacos que combatem o câncer, doenças infecciosas e parasitárias e também para ser empregadas como agentes de diagnóstico são exemplos de pesquisas realizadas em universidades brasileiras que têm como foco o uso da nanotecnologia para a produção de novos medicamentos (HTMLSTAFF, 2010).

Uma das linhas de pesquisa, inovadora, utiliza nanotubos de carbono e colágeno para obter novos tecidos como a pele, por exemplo, ou ajudar na regeneração óssea. Os nanotubos de carbono são estruturas cilíndricas sintetizadas a partir do carbono, dotadas de propriedades mecânicas, térmicas e elétricas bastante superiores às de outros materiais, devido ao seu pequeno tamanho, eles são chamados de nanotubos, e também podem conter uma única camada de átomo ou ser constituídos de muitos tubos reunidos, e assim formando um tubo de muitas paredes e o colágeno é uma molécula importantíssima para todo o sistema vivo, responsável pela estruturação do esqueleto e dos órgãos (TIPLER, 2009).

2.3 NANOTECNOLOGIA NO COMBATE AO CÂNCER

2.3.1 Nanorobô

Imagine ir ao médico para tratar de uma febre persistente, ao invés de ministrar um comprimido ou aplicar uma injeção, o médico encaminha você para uma equipe de médicos especiais que implanta um minúsculo robô na sua corrente sanguínea. O robô detecta a causa da febre, viaja até o sistema apropriado e libera uma dose de medicamento diretamente na área infectada. Surpreendentemente, não estamos longe de realmente ver dispositivos como este sendo usados em procedimentos médicos. Eles são chamados de nanorrobôs e equipes de engenheiros no mundo inteiro estão trabalhando para criar robôs que serão usados para tratar vários tipos de doenças, desde hemofilia a câncer. Como você pode imaginar, os desafios que os engenheiros enfrentam são desencorajadores. Um nanorobô viável deve ser pequeno e ágil o bastante para navegar pelo sistema circulatório humano, que é uma rede de veias e artérias incrivelmente complexa. O robô também deve ter capacidade para carregar medicação em ferramentas minúsculas. Partindo-se do princípio de que o nanorobô não é feito para ficar indefinidamente dentro do paciente, ele também deve conseguir sair do hospedeiro. Para o tratamento do câncer, esforços estão concentrados na construção de robos "inteligentes" que são nanoestruturas (nanopartícula) eventualmente, capazes de detectar células malignas in

vivo, apontando sua localização no corpo, matando as células, e prestando contas sobre resultado de seu trabalho. Os princípios operativos para dirigir estes esforços atuais são modularidades e multifuncionalidade de criação e blocos de construção que podem ser montadas e modificadas para atender às demandas específicas de uma determinada situação clínica. Um bom exemplo do mundo biológico é uma cápsula do vírus, feita a partir de um conjunto limitado de proteínas, cada uma com um específica funcionalidade química, que vem junto para criar um nanodelivery veículo multifuncional para entrega de material genético. A figura 3 nos mostra como seria essa partícula inteligente (VARELA, 2010).

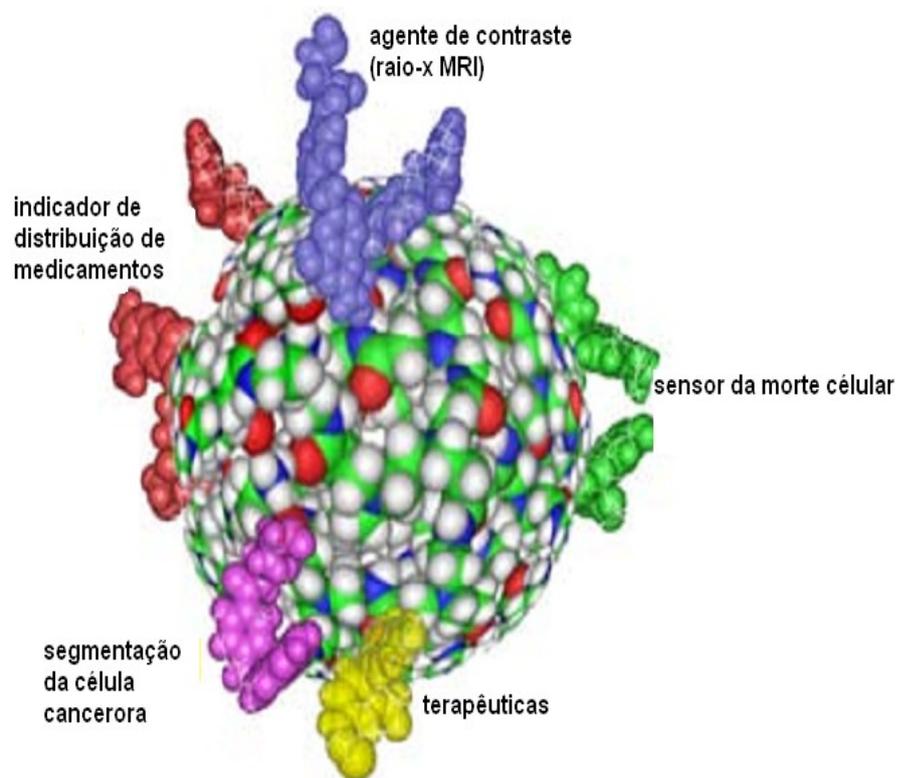


Figura 3: Nanopartícula e suas partes funcionais

2.3.2 Nanoabelha

As chamadas nano-abelhas são compostas por melitina, uma pequena proteína altamente letal encontrada no veneno das abelhas, combinadas com as nano-partículas para a proteção dos tecidos e dos glóbulos vermelhos. Quando injetada ela é fortemente atraída para membranas das células doentes, onde é capaz de abrir poros e destruí-las, enquanto deixa as saudáveis intactas. Nos testes realizados, cobaias que receberam células de câncer de mama humano ou de melanoma, receberam durante alguns dias de 4 a 5 injeções dessas nanoabelhas. Os resultados mostraram que o câncer de mama desacelerou em 25% e o

melanoma diminuiu em 88% dos casos. Os cientistas acreditam que a razão seria a chamada permeabilidade aumentada e efeito de retenção em que as nanoabelhas teriam se juntado nos tumores sólidos devido ao fato de apresentarem vasos sanguíneos com vazamentos e tenderem a retenção do material. Segundo o co-autor do estudo, Paul Schlesinger, a melitina tem sido de grande interesse dos pesquisadores, pois possui alta capacidade de destruição de qualquer tipo de célula que entra em contato, se tornando um grande anti-bactericida, anti-fungo e um potencial combatente contra o câncer. As injeções também reduziram em até 80% a extensão da proliferação das células pré-cancerosas. A figura 4 demonstra a simulação computadorizada de uma nanoabelha (ISAUDE, 2009).

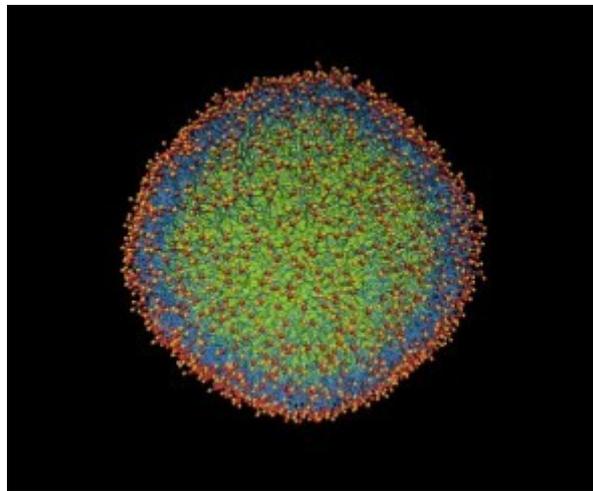


Figura 4: Imagem computadorizada de uma nanoabelha

3.OBJETIVOS

Levando em consideração que o câncer é uma das doenças que mais matam no mundo, este trabalho tem por finalidade descrever através de revisão literária, a nanotecnologia empregada ao tratamento do câncer, os benefícios que esse novo método terapêutico poderá trazer, e também mostrar o significativo crescimento da pesquisa nesse campo.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

Estudo descritivo de caráter exploratório sobre uma revisão sistemática da literatura, que possibilita um maior aprofundamento sobre o tema acima citado. Para a seleção da

amostra foram utilizados critérios de inclusão e exclusão das bibliografias consultadas. Adotando como critérios de inclusão, as bibliografias pesquisadas devem apresentar:

- O mesmo tema ou assunto deste trabalho
- Ter menos de 15 anos do ano original da publicação
- Ser publicado em inglês e português.

Diante dos critérios de seleção foram incluídos no estudo todos: Artigos publicados em revistas periódicas, capítulos de livros e teses mestrado e doutorado. Para esse trabalho foi usado um retroativo de dez anos sendo de 2000 a 2010.

Como estratégia de busca nas bases, foram utilizadas as seguintes palavras chave:

“Câncer”, “nanomedicina”, “nanotecnologia” ou “Cancer”, “nanomedicine”, “nanotechnology”.

5. RESULTADOS

As neoplasias (câncer) constituem um grupo de doenças vasto e heterogêneo, caracterizado pelo crescimento anormal e pela disseminação para os demais tecidos do organismo. Essas alterações decorrem de modificações na função de genes que regulam a proliferação, a diferenciação e a morte celular. No processo de carcinogênese (processo de formação de câncer), uma célula normal sofre a ação de agentes iniciadores (mutageno) e de agentes promotores (estimulantes de proliferação celular), os quais causam desarranjos genéticos, que por sua vez levam a autonomia de crescimento dessa população celular e ao surgimento de uma alta instabilidade genética

O câncer é uma das doenças que mais matam no mundo, e a mais difícil de ser controlada. Baseando nisso, pesquisadores trabalham efetivamente por uma resposta concreta que traga a cura ou até mesmo a prevenção. A procura por um método eficaz no tratamento do câncer é muito significativa, e pode ser observada considerando os dados obtidos segundo um levantamento bibliográfico, no pubmed (Após o levantamento utilizando os descritores anteriormente mencionados pode-se observar um aumento a partir do ano de 2000 das publicações que envolvem a nanotecnologia com uma nova opção no combate ao câncer como mostra o **Gráfico 01**. Os dados do presente trabalho indicam que houve um aumento significativo no número de publicações no ano de 2002 (n=46) em relação ao ano de 2001 (n=10), esse aumento foi subsequente até o ano de 2009 onde foram computadas (n=376) publicações.



Gráfico01: Número de publicações indexadas ao Pubmed durante o período consultado.

Como podemos ver, a cada ano que passa há um aumento extraordinário no sentido de publicações, que chega em torno 60 % ao ano, e está diretamente relacionado com a proposta de novas tecnologias no combate a essa doença.

Quando comparamos o número de publicações por periódicos observa-se conforme demonstrado no gráfico 02 que o periódico nanotechnology apresenta o maior número de publicações (n=80) seguido pelo periódico nanomedicine com (n=76) publicações, no entanto também foi possível observarmos no gráfico 02 que o periódico que apresenta o menor número de publicações no período avaliado é a Cancer Research (no gráfico Cancer Res).

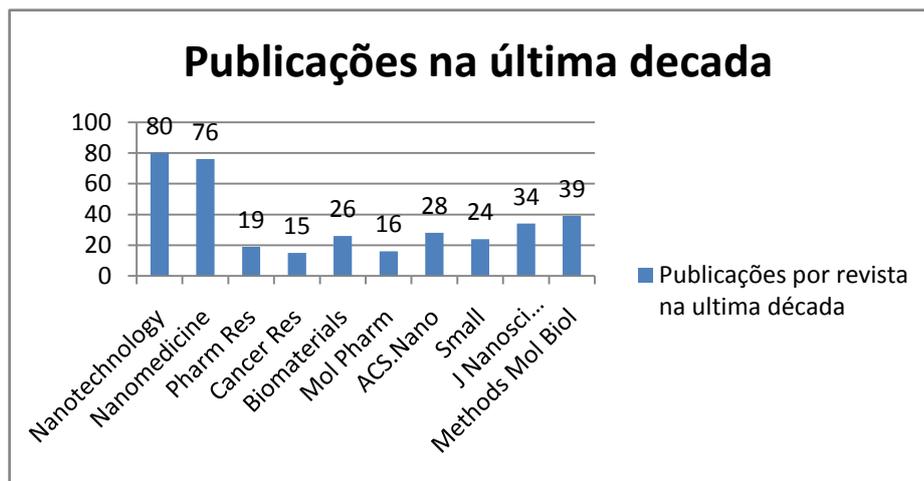


Gráfico 02: Número de publicações de acordo com os principais periódicos.

Os periódicos apontam a grande crescente de publicações, que visam uma nova ciência englobada a tecnologia, e também mostram quão é grande a dificuldade do controle e a prevenção e até a eliminação dessa doença.

7. DISCUSSÃO

O câncer também não é uma doença única. É um conjunto de doenças que têm em comum apenas o crescimento desordenado da célula tumoral. Se durante muito tempo a cirurgia foi a terapêutica conhecida para controlar a doença, no início do século XX surgiu a radioterapia e, depois da Segunda Guerra Mundial, os medicamentos quimioterápicos para o tratamento do câncer (VARELLA, 2010).

Atualmente, a ciência nos dá uma nova esperança nesse contexto, a nanotecnologia que consiste em manipular a matéria em nanômetros para criar estruturas com uma organização molecular diferenciada. Seria como montar uma molécula da forma desejada, utilizando átomos como peças fundamentais. Nanômetro (nm) é uma unidade de medida que corresponde à bilionésima (10^{-9}) parte do metro (ATKINS, 2008).

Podemos aplicar a nanotecnologia a uma série de coisas, como exemplo a saúde, dessa forma pesquisadores tentam a qualquer custo desenvolver métodos eficazes que combatam a doença em estágio avançado e contribuam na prevenção da mesma.

E notório o desenvolvimento acelerado nas pesquisas nesse sentido, pois em um retroativo de 10 anos, começando em 2000 e se estendendo até meados de outubro de 2010, foram publicados 1475 artigos nessa área, sendo que o ano de 2009 apresentou um maior número de publicações sendo um total de 376 durante o referido ano, conforme **gráfico 01**.

Através desta pesquisa foi possível não só descobrir o crescente número de publicações na área, mas também identificar periódicos como Nanotechnology e Nanomedicine, como os que mais publicaram durante o período avaliado (**Gráfico 02**). No entanto outro fator que nos chama a atenção é observar que revista com um elevado índice de impacto como Cancer Research apresentar apenas 15 publicações ao longo do período avaliado, porém este número baixo de publicações pode ser reflexo dos descritores utilizados, onde foram priorizados para esta pesquisa, os temas nanotecnologia e câncer.

8. CONCLUSÃO

O câncer é uma doença extremamente perigosa, devido sua forma de ataque ao nosso sistema corporal, todavia pesquisas demonstram que num futuro próximo, palpados pela nanotecnologia terapias serão mais eficazes ao ponto de destruir células cancerosas, até fazer uma prevenção.

Levando em consideração os dados obtidos pelo presente trabalho através das publicações no pubmed, podemos observar um crescente aumento no número de publicações ao longo da última década, no entanto, periódicos reconhecidos na área como a Cancer Research apresentou um baixo número de publicações o que nos leva a questionar se de fato a nanotecnologia será uma ferramenta eficiente no combate a esse mal que assola a sociedade mundial.

9. BIBLIOGRAFIA

ALEXIS, F, RHEE , JW, RICHIE, JP, et al. **New frontiers in nanotechnology for cancer treatment** [J]. Urol Oncol Semin Ori, 2008.

ATKINS, Peter. PAULA, de Paula. **Físico-Química**. 8 ed. Rio de Janeiro: LTC, 2008.

BERNARDI, A, BRAGANHOL , E, JAGER, E, et al. Indomethacin loaded nanocapsules treatment reduces in vivo glioblastoma growth in a rat glioma model. Cancer Lett, 2009.

BERRY, CC, Curtis ASG. Functionalisation of magnetic nanoparticles for applications in biomedicine. J Phys D Appl Phys. 2003.

CALLISTER, Jr. WILLIAM, D. **Ciência e Engenharia dos Materiais**. 7 ed. Rio de Janeiro: LTC, 2008.

CIRSTOIU, H A. BUCHEGGER, F, Bossy L, et al. Nanomedicines for active targeting: physic chemical characterization of paclitaxel loaded anti HER2 immunonanoparticles and in vitro functional studies on target cells [J]. Eur J Pharm Sci, 2009.

DICKERSON, EB. DREADEN, CE. HUANG XH, et al. Lett Câncer. 2008.

GOBIN, AM. JAMES WD, DREZEK, RA, et al. Lett Nano. 2007.

GUYTON, MD Arthur C. HALL, PhD John E. **Fisiologia Humana e Mecanismo das Doenças**. 6 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

HUANG, FA. SEFAH K, S. BAMRUNGSAP, changht, et al. **Nano** Lett. 2007.

JENDELOVA, P. HERYNEK V, URDZIKOVA L, GLOGAROVA K, RAHMATOVA S, FALES I, et al. Magnetic resonance tracking of human CD34+ progenitor cells separated by means of immunomagnetic selection and transplanted into injured rat brain. Cell Transplant. 2005.

KHLEBTSOV , B, V Zharov, Melnikov A, V Tuchin Khlebtsov, N. Nanotecnologia. 2006.

KIM, Park S, J, JE Lima, SM Jin, Lee JH, Lee, Yang I, JS Kim, SK Kim, MH Cho Hyeon T. Angew Chem. 2006;118:. 7918Chem Ed Int. Angew 2006.

LAPOTKO, D, LUKIANOVA E, M Potapnev, ALEINIKOVA S, A. Oraevsky Lett Câncer. 2006.

MIKI , K, ORIDE , K, INOUE, S, et al. Ring opening metathesis polymerization based synthesis of polymeric nanoparticles for enhanced tumor imaging in vivo: synergistic effect of folate receptor targeting and pegylation [J]. Biomaterials, 2010.

MULDER, WJ. MR molecular imaging and fluorescence microscopy for identification of activated tumor endothelium using a bimodal lipidic nanoparticle. FASEB J. 2005.

NEL, AE. Madler, L. Velegol , Xia,T. HOEK, EMV. SOMASUNDARAN, P. KLAESSIG ,F V. CASTRANOVA, Thompson M. Mater Nat. 2009.

PARK, JH. LEE, S, KIM, JH, et al. Polymeric nanomedicine for cancer therapy [J]. Prog Polym Sci, 2008.

RICHARDSON, HH, CARLSON MT, TANDLER PJ, HERNANDEZ P, Govorov AO. Lett Nano. 2009.

SAFARIKOVA, M. Safarik I. The application of magnetic techniques in biosciences. Magn Electr. 2001.

SAHAY , G, KIM, JO, KABANOV, AV, et al. The exploitation of differential endocytic pathways in normal and tumor cells in the selective targeting of nanoparticulate chemotherapeutic agents [J]. Biomaterials, 2010.

SKRABALAK, SE, CHEN J, SOL Y, X LU, Au L, COBLEY CM, XIA Y. Acc Chem Res. 2008.

STERN, J M. STANFIELD, J. KABBANI W, et al. Selective prostate cancer thermal ablation with laser activated gold nanoshells [J]. J Urol, 2008.

SYKOVA, E, JENDELOVA P. Magnetic resonance tracking of implanted adult and embryonic stem cells in injured brain and spinal cord. Ann NY Acad Sci. 2005.

TIPPLER, Paul A. MOSCA, Gene. **Fisica para cientistas e engenheiros**. 6. ed. Rio de Janeiro: LTC, 2009.

VEETIL, JV. YE K. Development of immunosensors using carbon nanotubes. Biotechnol Prog.2007.

WANG, L, ZENG R, Li C, et al. Self assembled polypeptide block poly (vinylpyrrolidone) as prospective drug delivery systems [J]. Colloid Surface B, 2009ZHENG, D. ZHOU, F. Li Z, Li X, Y Xia. ACS Nano. 2008.