

UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

JOÃO VITOR MARQUES DIAS

**POTENCIAL DE FORMULAÇÕES PARA SOLUCIONAR PROBLEMAS DA
ADMINISTRAÇÃO ORAL DO ISOTIOCIANATO DE ALILO (AITC)**

OURO PRETO- MG

2018

JOÃO VITOR MARQUES DIAS

**POTENCIAL DE FORMULAÇÕES PARA SOLUCIONAR PROBLEMAS DA
ADMINISTRAÇÃO ORAL DO ISOTIOCIANATO DE ALILO (AITC)**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como parte dos requisitos para a obtenção do grau de Bacharel em Farmácia pela Universidade Federal de Ouro Preto.

Orientadora: Prof.^a. Dr.^a. Glenda Nicioli da Silva

Co-orientadora: M.^a Tamires Cunha Almeida

OURO PRETO- MG

2018

D541p

Dias, João Vitor Marques.

Potencial de formulações para solucionar problemas da administração oral do isotiocianato de alilo (AITC) [manuscrito] / João Vitor Marques Dias. - 2018.

48f.: il.: color.

Orientador: Prof. Dr. Glenda Nicioli da Silva.

Coorientador: MSc. Tamires Cunha Almeida.

Monografia (Graduação). Universidade Federal de Ouro Preto. Escola de Farmácia. Departamento de Análises Clínicas.

1. Câncer. 2. Bexiga. 3. Nanoformulações. 4. Compostos naturais. I. Silva, Glenda Nicioli da. II. Almeida, Tamires Cunha. III. Universidade Federal de Ouro Preto. IV. Título.

CDU: 616-006.6



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
Universidade Federal de Ouro Preto – UFOP
Escola de Farmácia

TERMO DE APROVAÇÃO

POTENCIAL DE FORMULAÇÕES PARA SOLUCIONAR PROBLEMAS DE ADMINISTRAÇÃO DO ISOTIOCIANATO DE ALILO (AITC).

Trabalho de conclusão de Curso defendido por **JOÃO VITOR MARQUES DIAS**, matrícula 11.1.2233 em 08 de fevereiro de 2018, e aprovado pela comissão examinadora:

Profa. Dra. Glenda Nicoli da Silva
Orientadora, DEACL-EF-UFOP

Profa. MSc. Tatiane Roquete Amparo
DEFAR-EF-UFOP

Prof. Dr. Geraldo Célio Brandão
DEFAR-EF-UFOP

AGRADECIMENTOS

Momento para refletir que apenas com minhas forças seria difícil e provavelmente não teria prosperado. Então, agradeço primeiramente e acima de tudo a Deus, por me proporcionar tal realização e colocar em minha vida pessoas que me completam.

Agradeço a minha mãe, Terezinha, meu pai, José Celso, minhas irmãs Natália e Marina e a todos os meus familiares que me apoiaram e incentivaram. Agradeço imensamente a compreensão de todos pelos inúmeros momentos de ausência. A minha vó, presente ao meu lado no início deste trabalho e que a vida fez com que eu o finalizasse sendo observado por ela do céu.

Agradeço a professora Glenda pela confiança, carinho e principalmente paciência. A Tamires, pela atenção e solicitude; vocês são exemplos de pessoas e de profissionais que seguirei por toda a vida. A todos do LPC pelo aprendizado e oportunidade de convivência (por menor que tenha sido), não consigo mensurar o quanto aprendi com vocês, acadêmica e pessoalmente.

Aos amigos e colegas que me deram força, incentivo e que dividiram comigo os bons e os momentos mais difíceis durante a realização deste trabalho, tornando essa tarefa um pouco menos árdua.

A vida pelo grande aprendizado e crescimento pessoal dos últimos meses.

A todos que estiveram comigo e que em algum momento contribuíram de alguma forma, o meu muito obrigado!

RESUMO

O Câncer é a segunda doença que mais mata no mundo e o câncer de bexiga é o nono tipo mais relatado. Uma das limitações do tratamento para este tipo de câncer consiste nos efeitos adversos causados pela forma de tratamento invasiva, assim como recorrência tumoral pós cirurgias oncológicas, quimio e radioterapia. Como fonte alternativa para o tratamento do câncer, inúmeros compostos naturais estão sendo avaliados e utilizados, alguns dos quais com resultados promissores e significativos.

Um dos objetivos deste trabalho foi avaliar o potencial de formulações contendo isotiocianato de alilo (AITC), também conhecido como óleo de mostarda, composto com conhecida atividade quimiopreventiva, uma vez que seu contato com as células cancerosas é aumentado devido à sua forma de excreção pela via urinária. Uma das questões a ser contornada em relação à sua utilização é a dificuldade de administração, visto que oferece risco citotóxico para outros tecidos e órgãos. Desta forma, se faz necessário o estudo de formulações para tratamentos alternativos. Realizou-se um levantamento de nanoformulações aplicadas com essa finalidade, visando obter um material de consulta e esclarecimento.

Devido ao enorme potencial, esse tipo de formulação deveria ser melhor explorado, porém ainda são necessários mais estudos e trabalhos envolvendo o composto. As nanopartículas poliméricas e as micelas são as nanoformulações mais promissoras devido ao número de características que as tornam mais acessíveis.

Palavras-chave: Câncer de bexiga, AITC, nanoformulações, compostos naturais

ABSTRACT

Cancer is the second disease that kills the most in the world being bladder cancer the ninth most reported type. One of the limitations of treatment for this type of cancer is the adverse effects caused by the form of invasive treatment, as well as tumor recurrence following oncological surgeries, chemo and radiotherapy. As an alternative source for treatment, numerous natural compounds are being evaluated and used, some of which have promising significant results.

One of the objectives of this work was to evaluate the potential of formulations containing allyl isothiocyanate (AITC), also known as mustard oil, compound with known chemopreventive activity, since the contact between the oil and the cancer cells is increased due to its excretion form in the urinary tract. One of the issues to be circumvented is the difficulty of administration, since it offers cytotoxic risk for other tissues and organs. Thus, it is necessary to study formulations for alternative treatments. A survey of nanoformulations applied for this purpose was carried out, in order to obtain reference material.

Due to the enormous potential, this type of formulation should be better explored, but further studies and work involving the compound are still needed. Polymeric nanoparticles and micelles are the most promising nanoformulations due to the number of features that make them more accessible.

Key-words : Bladder cancer, AITC, nanoformulations, natural compounds

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estimativa de casos dos principais tipos de câncer no mundo – 2012	13
Figura 2 - Estadiamento do câncer de bexiga.....	14
Figura 3 - Fases do estadiamento do câncer de bexiga.....	15
Figura 4- Fórmula química estrutural do AITC	17
Figura 5 - Conversão da sinigrina a AITC catalisada pela mirosinase.....	17
Figura 6 - Metabolismo do AITC através da via do Ácido mercaptúrico	18
Figura 7 - Estrutura e características de um lipossoma	24
Figura 8 - Estrutura representativa de uma micela	27
Figura 9 - Estrutura geral das ciclodextrinas e representação esquemática de α , β e γ CD	30
Figura 10 - Representação da estrutura tridimensional das Ciclodextrinas.....	30
Figura 11 - Crescimento dos dendrímeros.....	33
Figura 12 - Dendrímeros de geração G0, G1, G2 e G3.....	33
Figura 13 - Dendrímero de 4 ^a geração.....	34
Figura 14 - Representação esquemática de nanocápsulas e nanoesferas poliméricas.....	35

LISTA DE ABREVIACÕES E SIGLAS

γ -GT – γ -glutamyltranspeptidase
AITC – Isotiocianato de alilo
BCG - Bacillus Calmette-Guerin
BITC - Isotiocianato de benzila
CDS - Ciclodextrinas
CG – Cisteinilglicinase
CGTase - Ciclodextrina glicosiltransferase
CM- β -CD - Carboximetil- β -CD
FEITC - Isotiocianato de feniletila
Glic- β -CD - Glicosil- β -CD
GST – Glutathione S-transferase
HP- β -CD - Hidroxipropil- β -CD
IARC - Agência Internacional para Pesquisa em Câncer
INCA - Instituto Nacional do Câncer
ITC – Isotiocianato
PITC - Isotiocianato de fenilo
NAC - N-acetilcisteína
NAT – N-acetiltransferase
NLS - Nanopartículas Lipídicas Sólidas
SBE- β -CD - Sulfobutiléter- β -CD
SFN – Sulforafano
UCC - Carcinoma de células uroteliais
VEGF - Fator de crescimento endotelial vascular

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	9
2. JUSTIFICATIVA	10
3. OBJETIVO	11
3.1 Objetivo Geral:	11
3.2 Objetivos específicos:	11
4. METODOLOGIA	12
5. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	13
5.1 Câncer de bexiga	13
5.2 Isotiocianato de alilo (AITC)	16
5.3 Problemas na administração do AITC	21
5.4 Nanotecnologia e formas farmacêuticas nanométricas	22
5.4.1 Lipossomas	23
5.4.1.1 Lipossomas convencionais	25
5.4.1.2 Lipossomas sítio-específicos	25
5.4.1.3 Lipossomas polimórficos	25
5.4.2 Micelas	27
5.4.3 Ciclodextrinas	29
5.4.4 Dendrímeros	32
5.5.5 Nanopartículas poliméricas	34
6. CONCLUSÃO	37
REFERÊNCIAS	38

1. INTRODUÇÃO

O isotiocianato de alilo (AITC) é um composto com conhecida atividade quimiopreventiva. É encontrado em vegetais crucíferos como couve, brócolis, couve-flor, e principalmente na mostarda, rabanete e wasabi (Bhattacharya et al., 2010; Liu & Yang, 2010; Zhang, 2010).

As propriedades anticancerígenas do AITC são mais específicas para o câncer de bexiga devido ao elevado tempo de exposição do órgão à substância, já que sua principal forma de excreção é pela via urinária. Entretanto, apesar do conhecimento prévio sobre os benefícios do AITC para o tratamento de tumores de bexiga, um problema a ser contornado é o seu potencial citotóxico para outros tecidos e órgãos, sendo de fundamental importância o desenvolvimento de formas de administração da substância no organismo (Bhattacharya et al, 2010).

Formas farmacêuticas nanométricas utilizadas na vetorização de fármacos permitem o direcionamento de substâncias, a modulação da distribuição e a consequente realização de seu papel biológico, sendo capazes de superar as barreiras oferecidas pelo organismo. Dentre essas nanoformulações lipossomas, micelas, ciclodextrinas, dendrímeros e as nanopartículas poliméricas (nanocápsulas e nanoesferas) possuem potencial para a utilização na administração do AITC (Puisieux, Roblot-Treupe, 1988).

Espera-se com este trabalho de revisão contribuir para a identificação de formas farmacêuticas que possibilitem a utilização do AITC, solucionando os problemas de toxicidade e garantindo sua eficácia na terapia antitumoral.

2. JUSTIFICATIVA

O AITC possui reconhecida atividade antitumoral. Pela maneira como é excretado, predominantemente por via urinária, estudos apontam que essa substância possui grande potencial terapêutico no combate ao câncer de bexiga. Entretanto, devido à sua característica citotóxica e irritante para mucosas, que dificulta o consumo sob a forma de medicamento de uso oral, a busca pela identificação de possíveis formulações que possibilitem a sua utilização de maneira segura e eficaz é justificada, sendo de fundamental importância para o tratamento de diferentes doenças, incluindo o câncer de bexiga.

3. OBJETIVO

3.1 Objetivo Geral:

- Identificar possíveis formulações que solucionem os problemas do uso oral do AITC.

3.2 Objetivos específicos:

- Avaliar a utilização e eficácia terapêutica do uso oral do AITC no tratamento do câncer de bexiga;
- Avaliar prováveis dificuldades na administração do AITC;
- Avaliar formulações já desenvolvidas contendo AITC.

4. METODOLOGIA

Este trabalho trata-se de uma pesquisa do tipo revisão bibliográfica, cuja metodologia baseia-se em um levantamento bibliográfico em bases de dados científicas, buscando a temática: isotiocianato de alilo (AITC), compostos naturais, câncer de bexiga, formas farmacêuticas e nanoformulações através de termos livres em diversos idiomas.

Critérios de seleção:

As bases de dados utilizadas foram Pubmed, Periódicos Capes, Lilacs, Scielo e SciFinder. Ao fim das pesquisas em cada base, as referências duplas foram excluídas. Restringiu-se o período de levantamento bibliográfico em 20 anos. Anteriormente a este período, somente os trabalhos mais relevantes para o tema da pesquisa foram utilizados. Não houve restrição quanto ao idioma, sendo a maior parte dos artigos escritos em língua inglesa e portuguesa.

Não houve critérios de exclusão significativos, sendo que todos os artigos que ofereceram informações válidas e complementares, se confirmados os níveis de evidência científica, foram utilizados.

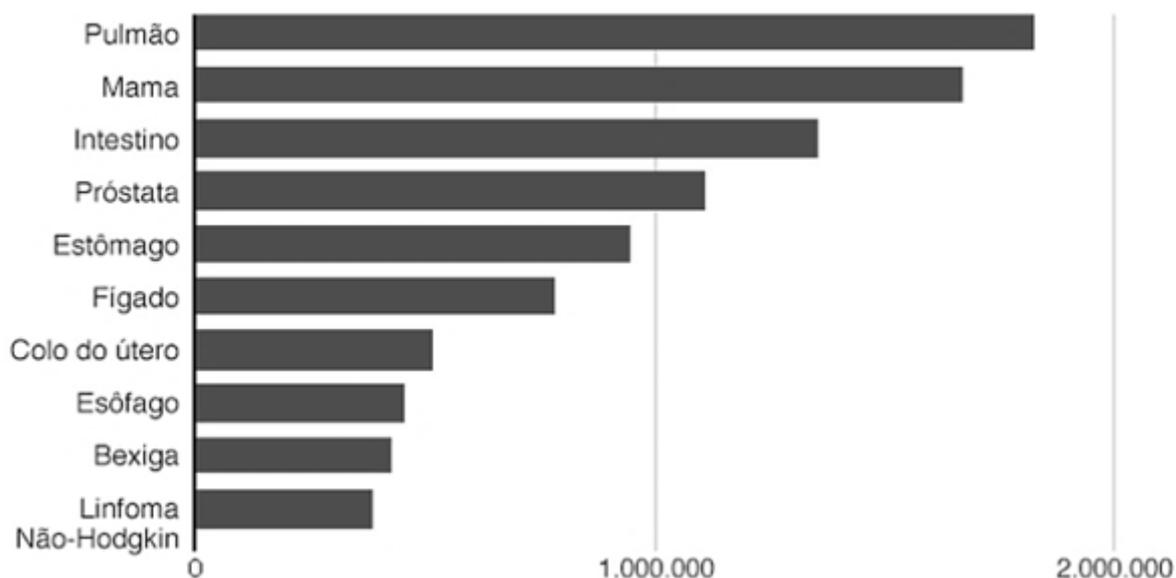
As fases da pesquisa foram: levantamento bibliográfico, leitura e sistematização da bibliografia de referência levantada, construção do referencial teórico, descrição e categorização dos dados e conclusão.

5. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

5.1 Câncer de bexiga

O câncer de bexiga é o nono tipo de câncer mais comum no mundo (Figura 1), tendo maior taxa de incidência na Europa, nos Estados Unidos e no Egito. De acordo com as últimas estimativas mundiais, em 2012, ocorreram 430 mil novos casos deste tipo de câncer, sendo responsável por aproximadamente 165 mil óbitos no mundo (GLOBOCAN, 2012). No Brasil, o número de casos de câncer de bexiga no ano de 2016 foi de 7.200 para homens e de 2.470 para mulheres (INCA, 2016).

Figura 1 - Estimativa de casos dos principais tipos de câncer no mundo – 2012



(Fonte: Adaptado de Cancer research UK, GLOBOCAN – 2012)

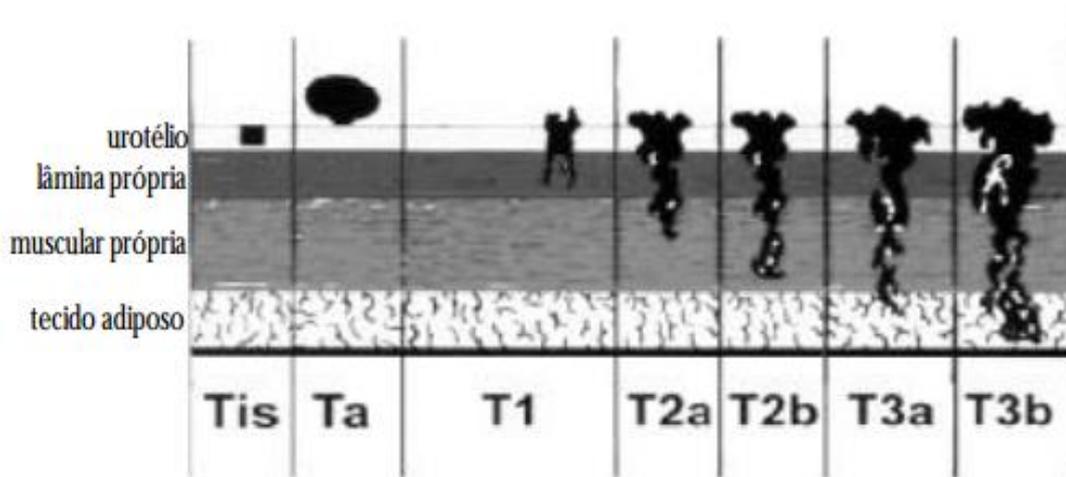
Em relação ao sexo, o câncer de bexiga é a quarta neoplasia mais comum entre homens (após próstata, pulmão e colorretal) e a oitava entre mulheres, sendo a relação de incidência 2,5 vezes maior no sexo masculino. Nos Estados Unidos, o número de casos no ano de 2017 foi de 79.030, sendo 60.490 casos em homens. A maior incidência no sexo masculino se deve a fatores de risco diretamente relacionados à hábitos de vida e trabalho, como efeitos latentes do tabaco (metabólitos de aminas aromáticas excretados na urina são responsáveis por 50% dos casos desse câncer) e carcinógenos industriais (borracha, couro e alumínio). Além desses fatores,

populações expostas a altas concentrações de arsênio em água são mais propensas ao desenvolvimento da doença, considerando ambos os sexos (Filho et al., 2013; American Cancer Society, 2017).

Aproximadamente 90% dos tumores de bexiga malignos são carcinomas de células uroteliais (UCC), os demais são representados pelos carcinomas de células escamosas (7%), pelos adenocarcinomas (2%) e pelos sarcomas (<1%) (Castillo-Martin et al., 2010).

O conhecimento sobre o estadiamento do câncer é de fundamental importância para a determinação das características da doença, revelando sua natureza superficial ou invasiva e se sua extensão é locoregional ou metastática. Para isto, o sistema de classificação TNM, que descreve características do tumor, dos linfonodos e de metástase, é empregado e aceito mundialmente. Os tumores dividem-se em: superficiais e invasivos. Os tumores superficiais incluem o Tis, Ta e T1, sendo que a penetração na camada muscular identifica os tumores invasivos da bexiga (T2a, T2b, T3a e T3b). Cerca de 70% a 80% dos tumores de bexiga são superficiais, sendo a maioria classificada como Ta (70%). Em geral, os tumores Ta são de baixo grau e a maioria dos T1 são de alto grau. O carcinoma *in situ* (Tis) é um tumor de alto grau, representando 10% dos tumores de bexiga. Em 50% das vezes, o Tis se associa ao tumor invasivo (Tis secundário) enquanto a outra metade ocorre isoladamente (Tis primário) (Pompeo et al., 2008) (Figuras 2 e 3).

Figura 2 - Estadiamento do câncer de bexiga



Fonte: (Adaptado de Pompeo et al., 2008)

Figura 3 - Fases do estadiamento do câncer de bexiga

- TX - O tumor primário não pode ser avaliado
- T0 - Não há evidência de tumor primário
- Ta - Carcinoma papilífero não-invasivo
- Tis - Carcinoma *in situ*: "tumor plano"
- T1 - Tumor que invade o tecido conjuntivo sub-epitelial
- T2 - Tumor que invade músculo
 - T2a - Tumor que invade a musculatura superficial (metade interna)
 - T2b - Tumor que invade a musculatura profunda (metade externa)
- T3 - Tumor que invade tecido perivesical
 - T3a - microscopicamente
 - T3b - macroscopicamente (massa extravesical)
- T4 - Tumor que invade qualquer uma das seguintes estruturas: próstata, útero, vagina, parede pélvica ou parede abdominal
 - T4a - Tumor que invade próstata, útero ou vagina
 - T4b - Tumor que invade parede pélvica ou parede abdominal

Fonte: (Adaptado de Pompeo et al., 2008)

Terapias contra UCC incluem procedimentos cirúrgicos (parciais ou totais), radioterapia e quimioterapia. Pacientes submetidos periodicamente a procedimentos cirúrgicos são considerados grupo de risco para o desenvolvimento de neoplasias e mais susceptíveis à recorrência tumoral (Nilsson et al., 2001; Latini et al., 2010).

Atualmente estão disponíveis alguns agentes para o tratamento do câncer de bexiga como a associação cisplatina-gencitabina, o protocolo MVAC (Metotrexato, Vimblastina, Doxorrubicina (Adriamicina) e Cisplatina e os tratamentos com o BCG (*Bacillus Calmette-Guerin*) (Bhattacharya et al., 2012). O protocolo MVAC produz taxas de resposta em torno de 72% dos casos, mas apresenta como desvantagens a alta toxicidade, vômitos e neutropenia febril. Por outro lado, a combinação cisplatina-gencitabina, que possui eficácia similar ao MVAC, apresenta níveis menores de toxicidade (Herr, 2001).

Têm sido estudadas como abordagens alternativas para o tratamento de câncer inúmeras substâncias naturais encontradas em frutos, vegetais e óleos essenciais (Savio et al, 2014).

Esses produtos provenientes de plantas de uso medicinal apresentam melhor compatibilidade com o organismo humano, embora não possa ser descartada a possibilidade de também serem tóxicos e causarem efeitos colaterais aos usuários (Arora et al., 2010).

A atividade de vários produtos naturais já foram comprovados. Celia et al. (2013) demonstraram que o óleo essencial de tangerina é capaz de diminuir a taxa de proliferação de células de neuroblastoma humano *in vitro*. Jeong et al. (2013) demonstraram que o óleo essencial de Patchouli (*Pogostemon cablin*) diminui a capacidade de proliferação celular e aumenta a taxa de apoptose em células de carcinoma colorretal *in vitro*. Estudos descreveram que o eugenol, extraído do cravo-da-índia, também apresenta propriedades antiproliferativas e pró-apoptóticas em células de melanoma *in vitro* (Pisano et al., 2007).

5.2 Isotiocianato de alilo (AITC)

Os isotiocianatos (ITC's), análogos dos isocianatos, são compostos gerados naturalmente através da hidrólise de glucosinolatos, catalisada pela enzima mirosinase ligada à parede celular das plantas. Possuem conhecida atividade anticancerígena, sendo esta dependente do seu acúmulo no interior das células (Callaway et al., 2004; Neoh et al.; 2012). O isotiocianato de benzila (BITC), por exemplo, regularmente encontrado no mamão, age como inibidor no desenvolvimento do câncer de pâncreas (Kuroiwa et al., 2006). Os isotiocianatos de benzila e de feniletila (FEITC) possuem atividade contra o câncer de pulmão, através do aumento das taxas de apoptose das células cancerígenas no órgão (Callaway et al., 2004; Kuang, Chen, 2004; D'agostini et al., 2005;). O Sulforafano (SFN) é um dos isotiocianatos mais estudados, possuindo propriedades anticancerígenas e antimicrobianas, sendo um potente indutor da detoxificação de substâncias potencialmente tóxicas (Campas-Baypoli et al., 2009). Alguns pesquisadores descreveram, por exemplo, que o SFN, isotiocianato extraído do brócolis, e o isotiocianato de feniletila, extraído do agrião, possuem atividade quimioprotetora em linhagens de adenocarcinoma de cólon, em células Jurkat (leucemia) e em câncer de próstata (Fimogari et al., 2007; Cheung et al., 2009).

O isotiocianato de alilo (AITC) (Figura 4), também conhecido como óleo essencial de mostarda, pertence à família dos isotiocianatos (ITC's), sendo um composto com conhecida atividade quimiopreventiva e anticancerígena. É encontrado naturalmente em diversos vegetais crucíferos como couve, brócolis, repolho e couve-flor e, de forma mais abundante, na mostarda, no rabanete e no wasabi, sendo o principal responsável pelo sabor picante desses alimentos (Bhattacharya et al., 2010; Liu, Yang, 2010; Zhang, 2010).

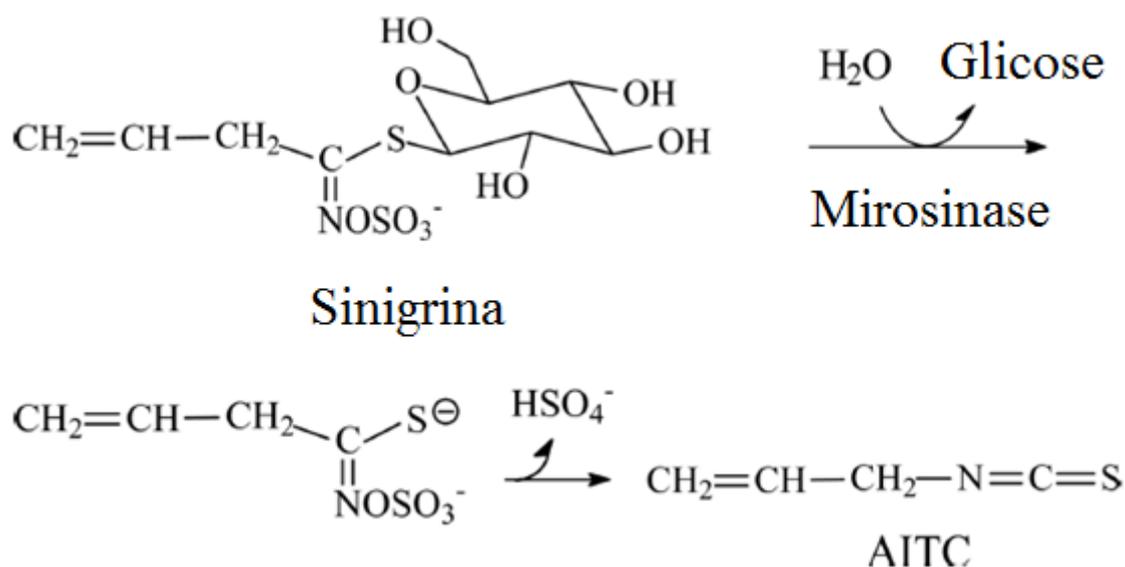
Figura 4 - Fórmula química estrutural do AITC



Fonte: Monografia AITC (IARC)

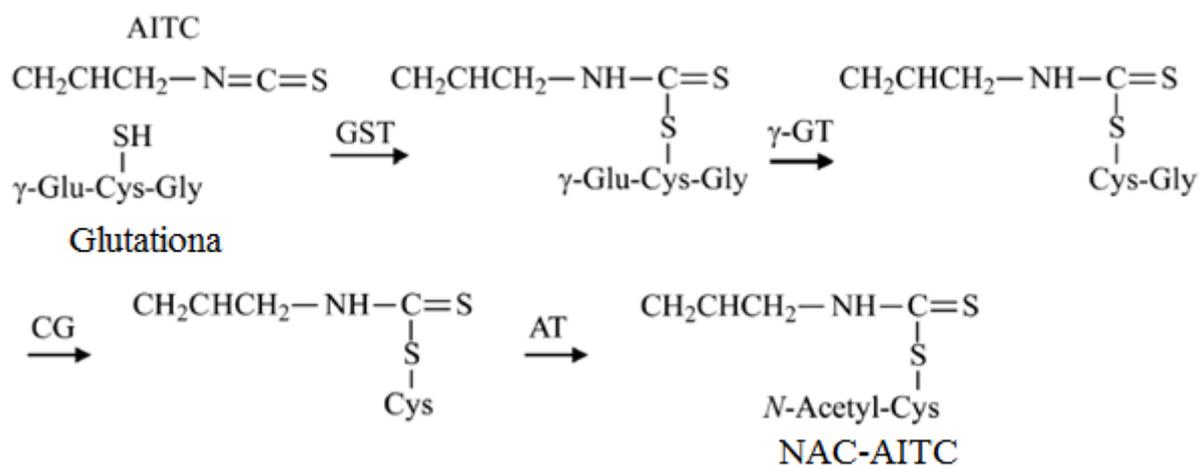
O AITC é sintetizado e armazenado como sinigrina, um glucosinolato químico e biologicamente inerte, sendo convertido a AITC através da hidrólise realizada pela enzima mirosinase presente na microflora humana (Bhattacharya et al., 2010). O AITC é metabolizado *in vivo* principalmente através da via do ácido mercaptúrico. A conjugação inicial do grupo tiol com a cisteína da glutatona dá origem ao correspondente conjugado, que é posteriormente metabolizado ao conjugado cisteinilglicina e, em última análise, ao conjugado de cisteína, dando origem ao conjugado N-acetilcisteína (NAC-AITC) (Figuras 5 e 6) (Tang, Zhang, 2004; Bhattacharya et al., 2012).

Figura 5 - Conversão da sinigrina a AITC catalisada pela mirosinase



(Fonte: Adaptado de Zhang, 2010)

Figura 6 - Metabolismo do AITC através da via do Ácido mercaptúrico



(Fonte: Adaptado de Zhang, 2010)

A atividade anticancerígena do metabólito NAC-AITC está associada à modulação de alvos moleculares, incluindo a regulação negativa de α -tubulina e β -tubulina, a ativação de caspase-3 e a regulação negativa do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF).

A comparação entre as propriedades farmacocinéticas e físico-químicas do NAC-AITC e do AITC sugere um potencial de uso superior da forma conjugada em relação à prevenção e terapia do câncer de bexiga.

Isso foi comprovado por um estudo realizado por Bhattacharya e colaboradores (2012), que analisou o efeito do NAC-AITC em várias proteínas conhecidas por desempenhar papéis importantes na sobrevivência de células cancerígenas.

Os resultados descritos deixam claro que o NAC-AITC possui o mesmo mecanismo anticancerígeno de AITC e que o perfil farmacocinético de ambos é semelhante, sem diferença estatística significativa (Conaway, 2001; Bhattacharya, 2012). Tanto o AITC quanto o NAC-AITC são rapidamente excretados na urina após administração oral, no entanto, o NAC-AITC parece ser um agente mais adequado tendo em vista suas propriedades físicas mais estáveis, menor pungência e volatilidade. O uso do NAC-AITC é possível sob a forma de comprimido, sendo uma alternativa para a administração por via oral. O tempo de permanência da urina na bexiga facilita a formação de isotiocianatos a partir dos conjugados, aumentando a exposição de células cancerosas aos compostos (Bhattacharya et al., 2010; Bhattacharya et al., 2012).

Além da atividade anticancerígena, são conhecidas e descritas propriedades antibacteriana e antifúngica do AITC (Bhattacharya et al., 2010). Sua atividade bactericida foi

comprovada contra uma variedade de bactérias patogênicas, incluindo *Helicobacter pylori*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium* e *Staphylococcus aureus*. Não é claramente entendido por que as concentrações bactericidas mínimas de AITC variam amplamente de um estudo para outro, mas foi relatado que variações no pH influenciam nesses valores. A atividade antimicrobiana é uma propriedade compartilhada por muitos ITC's, sendo que a atividade de AITC parece ser relativamente fraca em comparação a outros. Por exemplo, a atividade bactericida do FEITC contra 3 cepas de *Helicobacter pylori* foi entre 7,8 e 20,5 vezes mais potente do que a do AITC (Zhang, 2010).

O AITC também apresenta atividade antifúngica contra uma variedade de fungos e leveduras, incluindo *Aspergillus flavus*, *Endomyces fibuliger*, *Penicillium commune*, o *Penicillium corylophilum*, *Penicillium palitans* e *Penicillium polonicum*, caracterizando-o como uma das substâncias antifúngicas mais eficientes dentre os óleos naturais já estudados (Zhang, 2010). O mecanismo de ação em bactérias e fungos é em grande parte desconhecido, mas sua ação parece assemelhar-se ao do antibiótico polimixina B. O antibiótico liga-se à membrana da célula, deslocando competitivamente os íons cálcio e magnésio que agem como estabilizadores, provocando sua ruptura e levando à perda do conteúdo celular, ocasionando a morte de bactérias Gram-negativas (Storm, Rosenthal e Swanson, 1977; Zhang, 2010).

Em relação à sua atividade anticancerígena, o AITC inibe a proliferação de células de bexiga com baixo valor de IC₅₀, independente do tecido afetado. A inibição da proliferação de células está associada à parada do ciclo celular e apoptose. Diversos relatos afirmam que o AITC induz apoptose em células de câncer de bexiga em roedores, bem como em cultura de células de bexiga humana (Tang, Zhang, 2004). O AITC em concentrações perto de seu valor IC₅₀ causou parada na fase G1 ou G2 / M em 80% das células, como células HL-60 de leucemia humana, UM-UC-3 de câncer de bexiga humano, células HeLa de câncer cervical, células HT29 de câncer colorretal humano e células PC-3 e LNCaP de câncer de próstata humano (Zhang, 2010).

As propriedades anticancerígenas do AITC são mais específicas para o câncer de bexiga devido ao elevado tempo de exposição do órgão à substância, já que sua principal forma de excreção é pela via urinária. Essa exposição ocorre em casos de cânceres superficiais (correspondentes a 80% dos cânceres de bexiga), onde as células cancerígenas estão diretamente expostas à urina. Além disso, as células normais do epitélio da bexiga não são facilmente penetradas pelo AITC devido a seus mecanismos naturais de proteção, incluindo

tight junctions, espessamento da membrana apical e a camada de mucopolissacarídeo. Análises anteriores também mostraram que o AITC é mais tóxico para as células cancerosas do que para células normais da próstata e do cólon, reforçando a presença desses mecanismos de proteção, sendo que essas barreiras parecem não existir em células tumorais (Bhattacharya et al., 2010).

Estudos mostraram que o uso de AITC inibiu a proliferação de células de carcinoma de bexiga *in vitro*, com valor de IC_{50} de 2,7-3,3 mM, o qual foi associado à parada do ciclo celular na fase G2/M e à apoptose, sendo consideravelmente menos tóxico para células epiteliais normais da bexiga (IC_{50} de 69,4 mM) (Zhang et al., 2010). Outro estudo avaliou o efeito do AITC em ratos utilizando um modelo ortotópico, imitando o desenvolvimento e recorrência de câncer de bexiga humano comparado a um modelo subcutâneo, sendo demonstrado que uma baixa dose de AITC (1 mg/kg) é capaz de inibir significativamente o desenvolvimento e invasão muscular do câncer de bexiga ortotópico. Para xenoenxertos subcutâneos foram observados níveis urinários de AITC até três vezes maiores que no plasma, expondo que o mesmo tratamento não foi eficaz. Os níveis nas células ortotópicas estavam três vezes mais elevados que nas células subcutâneas (Bhattacharya, 2012).

Estudo de Savio e colaboradores (2014) mostrou que o AITC causou parada do ciclo celular e aumento das taxas de apoptose em células tumorais de câncer de bexiga. Verificou-se que o AITC induziu baixas taxas de sobrevivência celular, independente do *status* do gene *TP53*, e alteração no ciclo celular dependente do status do gene *TP53*. Para a linhagem *TP53* selvagem (RT4), foram observadas a parada do ciclo celular na fase G1 e taxas de apoptose aumentadas, enquanto na linhagem *TP53* mutado (T24), a parada do ciclo celular na fase G2/M foi detectada. Outros importantes achados do estudo nos mostram que as células com o gene *TP53* mutado foram mais sensíveis aos tratamentos, já que menores concentrações do composto foram capazes de induzir um maior número de lesões primárias no DNA. Uma possível explicação para a menor sensibilidade das células *TP53* selvagem poderia ser a interação entre a proteína p53 e mecanismos de reparo do DNA, levando a maior sobrevivência celular.

Outro estudo do mesmo grupo de pesquisa mostrou aumento de apoptose precoce e necrose na linhagem *TP53* selvagem, diferentemente da linhagem *TP53* mutada. Esse resultado sugere um desequilíbrio na relação entre *BAX/BCL-2*, causada pela hiper-expressão de *BCL-2* que teria reduzido a ocorrência de apoptose nessas células, mesmo havendo um aumento da expressão do gene pró-apoptótico *BAX* (Savio et al, 2014).

5.3 Problemas na administração do AITC

Apesar do conhecimento prévio sobre os benefícios oferecidos pelo AITC para o câncer de bexiga, um problema a ser contornado é o seu potencial citotóxico para outros tecidos e órgãos, sendo de fundamental importância o desenvolvimento de formas de administração da substância no organismo.

O AITC é um composto bastante volátil, de fraca solubilidade em água e pungente, transmitindo uma sensação de irritabilidade oral (Bhattacharya et al., 2010; Liu, Yang, 2010; Neoh et al., 2012). Quando aplicado sobre a pele provoca uma sensação de dor, seguido pelo desenvolvimento de sensibilização, caracterizada pela hiperalgesia (aumento da dor a um estímulo normalmente doloroso) e alodinia (dor provocada por um estímulo não doloroso). Com o passar do tempo, porém, se difunde através do tecido epitelial, havendo uma dessensibilização progressiva de nociceptores, gerando uma diminuição do potencial irritante (Simons et al., 2003).

Uma outra característica que interfere na estabilidade do AITC é o fato do composto possuir caráter eletrofílico, estando susceptível a ataque de nucleófilos como água, OH⁻, e grupos amino, sendo instável em solução aquosa e facilmente decomposto, especialmente sob condições alcalinas e elevadas temperaturas. Ambiente químico, tal como a hidrofobicidade, a molaridade e a estabilidade oxidativa exercem efeitos sobre a sua estabilidade (Liu & Yang 2010).

5.4 Nanotecnologia e formas farmacêuticas nanométricas

A nanotecnologia é uma tecnologia multidisciplinar que consiste no desenvolvimento e aplicação tecnológica de objetos em escala nanométrica, ou seja, que possuem dimensões entre 0,1 e 100 nanômetros (10^{-9} metros), sendo um dos principais focos de pesquisa, inovação e desenvolvimento em países industrializados e emergentes. É um ramo promissor e em consolidação que visa desenvolver produtos com diferentes aplicações, aproveitando a possibilidade de produzir moléculas com propriedades físicas e químicas distintas, permitindo o uso em diversas áreas (Instituto Inovação, 2005; Hermosilla; Carles, 2007). Pesquisas recentes têm mostrado a sua importância no ramo biotecnológico, biomédico e farmacêutico, contribuindo no diagnóstico, prevenção e tratamento de diversas doenças, entre elas o câncer. (Alves, 2004; Bergmann, 2008; Mirsa, Acharya, Sahoo, 2010; Alves, 2010).

Dentre as vantagens observadas pelo uso de nanoformulações estão a proteção do fármaco contra instabilidades do organismo, o direcionamento de compostos ou substâncias a sítios específicos (associados a vetores), a incorporação de substâncias lipo e hidrofílicas e a modulação da distribuição. Essas características permitem uma diminuição da toxicidade, redução de dose e número de administrações e um aumento da eficácia terapêutica (Puisieux, Roblot-Treupe, 1988).

Dentre as dificuldades a serem superadas com uso de nanoformulações está a necessidade de uma maior solubilização de compostos para que atinjam a concentração necessária no local de ação, sem que seja oferecido risco de toxicidade, visto que a maior parte dessas substâncias são hidrofóbicas. Outra barreira é a necessidade de seletividade por parte do composto/substância em relação ao tecido ou órgão alvo, considerando seu potencial citotóxico, permitindo um uso mais seguro e eficiente (Kabanov et al., 2002; Alvarez-Lorenzo et al., 2011).

As principais nanoformulações utilizadas em estudos são micelas, lipossomas, ciclodextrinas, dendrímeros e nanopartículas poliméricas (nanocápsulas e nanoesferas) (Puisieux, Roblot-Treupe, 1988; Alves, Martins, Santana, 2008).

5.4.1 Lipossomas

Os lipossomas são associações coloidais de lipídeos anfipáticos que se organizam em vesículas esféricas microscópicas de tamanho variável (20 nm a vários micrômetros de diâmetro). Essas estruturas podem ser produzidas a partir de misturas lipídicas naturais (extraídas e purificadas) ou de lipídeos sintéticos, constituídas de uma (unilamelar) ou mais (multilamelar) bicamadas concêntricas, que isolam do meio externo um ou vários compartimentos aquosos internos, podendo ser neutros ou carregados positiva ou negativamente de acordo com a sua composição. Os lipídeos mais utilizados são fosfatidilcolina, fosfatidilserina, fosfatidilglicerol e esfingomiéline, que apresentam uma forma cilíndrica e tendem a formar uma bicamada estável em solução aquosa. As fosfatidilcolinas são as mais empregadas pois apresentam grande estabilidade frente a variações de pH ou da concentração de sal no meio (Bergmann, 2008).

Por serem biodegradáveis, não imunogênicos, apresentarem alta biocompatibilidade e versatilidade, podendo ser manipulados com diferentes características estruturais de acordo com especificações, dentre elas, tamanho de partícula, composição lipídica, composição e volume aquoso interno e superfície, são indicados em aplicações analíticas, terapêuticas e em pesquisa. Têm sido amplamente utilizados como modelos de membranas celulares na biologia e bioquímica, visto que permitem a encapsulação de compostos hidrofílicos, hidrofóbicos e anfifílicos. Devido a essa biocompatibilidade, os lipossomas atualmente são os únicos nanossistemas aprovados para a administração endovenosa, fato que se apresenta como uma vantagem em relação a outros nanossistemas (Frézard et al, 2005; Bergmann, 2008).

Nos lipossomas é possível realizar a adição de dois fármacos diferentes dentro de uma mesma estrutura, resultando em um complexo farmacológico sinérgico (Minko et al., 2006) (Figura 7). Os fármacos hidrossolúveis ficam encapsulados no interior da cavidade lipossomal enquanto os fármacos lipossolúveis são incorporados na bicamada lipídica. Essa bicamada por sua vez, pode se fundir com outras bicamadas lipídicas, como de células, permitindo uma liberação controlada do conteúdo por difusão e/ou erosão da vesícula (Castanho, Santos, 2002; Edwards, Baeumner, 2006; Bergmann, 2008; Alves, Martins, Santana, 2008;).

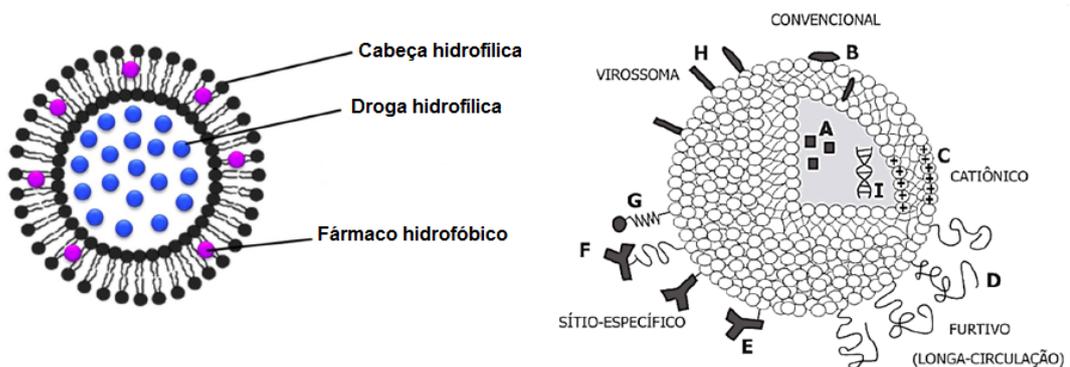
O seu uso como vetor de quimioterápicos possibilita uma diminuição da dosagem e possivelmente da toxicidade e uma maior eficácia oferecida pelo medicamento (D'Emanuele, A.; Attwood, D. 2005).

Bergmann (2008) afirma que os lipossomas foram os primeiros nanossistemas utilizados na clínica e, ainda hoje, são os únicos aprovados para administração intra-venosa. Em 1995, a doxorubicina, utilizada no tratamento do sarcoma de Kaposi associado à AIDS, foi o primeiro medicamento lipossomal introduzido no mercado. Outras formulações lipossomais passaram a ser comercializadas posteriormente, como por exemplo o Myocet® e DaunoXome®, utilizados no tratamento de câncer.

As vias intra-venosa, intraperitoneal e subcutânea ainda são as principais vias de administração dos lipossomas, ainda que exista a captura dos mesmos pelo fígado e baço. A via oral é a via de administração preferencial, porém é dificultada pelas condições agressivas do trato gastrointestinal (baixo pH estomacal, presença de enzimas degradativas e ação detergente dos sais biliares no intestino) (Matos, Moutinho, 2008).

Existem diversos tipos de lipossomas com características estruturais distintas, que podem agir de forma ativa, através de ligantes na superfície que direcionam e interagem de forma específica com a células alvo, ou passiva, onde há o acúmulo do mesmo no organismo, fazendo uso de diferenças anatômicas e funcionais entre as vasculaturas normal e tumoral para ser direcionado a um local específico (Figura 7). Lipossomas com o fármaco hidrofílico disposto em seu interior (A), inserido ou adsorvido na bicamada lipídica (B); catiônicos (C); de longa circulação (*Stealth*®) – com polímero hidrofílico na superfície (D); sítio-específicos (E); com anticorpos ligantes (F), com peptídeos e proteínas ligantes na superfície (G); virossomas – com envelope viral na superfície (H) e com DNA-plasmídeo encapsulado em lipossomas catiônicos (I) (Batista, 2007).

Figura 1 - Estrutura e características de um lipossoma



(Fonte: Adaptado de Batista, 2007; Bhujbal, 2014)

As características de interação biológica permitem classificá-los em lipossomas convencionais e polimórficos (Torchilin, 2005).

5.4.1.1 Lipossomas convencionais

Os lipossomas convencionais simples são compostos por fosfolipídeos, colesterol e um lipídeo de carga negativa/positiva que auxilia evitando a agregação das vesículas. *In vivo* são removidos da circulação por serem reconhecidos pelo sistema fagocitário mononuclear. Os lipossomas convencionais de longa circulação possuem uma camada hidrofílica superficial que aumenta o tempo de circulação, evitando o reconhecimento e a associação com opsoninas no plasma, não sendo reconhecidos pelas células do sistema fagocitário mononuclear (Needham et al., 1992).

5.4.1.2 Lipossomas sítio-específicos

Os lipossomas sítio-específicos utilizam diferentes tipos de ligantes acoplados em sua superfície, o que os permite determinada seletividade a um sítio de ação desejado. Muitos trabalhos mostram que a inclusão de frações alvo como antígenos ou receptores superexpressos ou seletivamente expressos como anticorpos, peptídeos, carboidratos e glicoproteínas, como a lecitina, favorecem esse direcionamento (Sihorkar, Vyas, 2001; Sapra, Allen, 2003).

Os imunolipossomas possuem uma maior capacidade de acúmulo de fármacos nas células e tecidos, utilizando principalmente imunoglobulinas (Ig) da classe IgG e seus fragmentos para esse fim. Os lipossomas carreadores de proteínas e peptídeos possuem compostos de origem proteica (ex: enzimas) ou peptídica (ex: hormônios peptídicos) em sua superfície, o que favorece a utilização no tratamento de câncer (Torchilin, 2005).

Os virossomas contêm hemaglutinina em sua superfície e direcionam o conteúdo ao se ligar a resíduos de ácido siálico das membranas das células sendo utilizados em vacinas encapsuladas com liberação específica (Kaneda, 2000; Kersten, Crommelin, 2003).

5.4.1.3 Lipossomas polimórficos

São conhecidos como polimórficos os lipossomas que passam a exercer alguma atividade específica após uma mudança estrutural gerada pelo contato com o organismo, como por exemplo as mudanças de temperatura, carga e pH.

Os lipossomas termo-sensíveis são formados por uma mistura de lipídeos sintéticos, que atuam a temperaturas superiores à fisiológica, característica de tecidos tumorais com hipertermia (Sandip et al., 2000). Os lipossomas catiônicos apresentam carga positiva na superfície e têm sido utilizados para liberação de ácidos nucleicos dentro das células (Dass, Choong, 2006). Já os lipossomas sensíveis ao pH são preparados com substâncias ou compostos como fosfatidiletanolaminas insaturadas e hemissuccinato de colesterila que são constituintes sensíveis a uma mudança de pH. Sua utilização se dá para a liberação de fármacos no citoplasma ou tecido intersticial de células tumorais, já que existe uma mudança no pH do meio, reduzido se comparado ao fisiológico (Derycke, Witte, 2004; Carvalho Jr. et al., 2007).

A adição de ligantes com afinidade por determinados receptores específicos de células tumorais à superfície do lipossoma permite o seu direcionamento de forma exclusiva às células neoplásicas de um sítio específico, diminuindo os efeitos colaterais de uma atuação indesejada em outras células e tecidos, e aumentando a eficácia terapêutica.

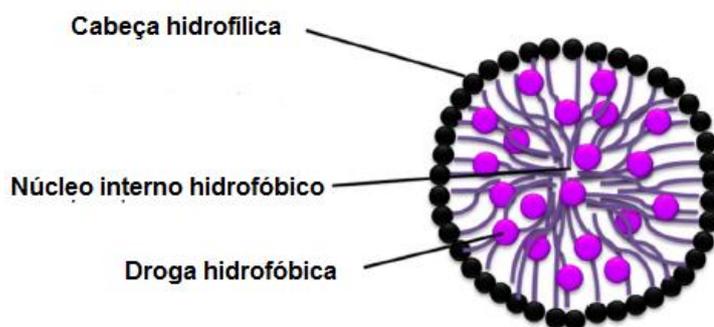
5.4.2 Micelas

As micelas poliméricas são constituídas por duas cadeias, uma hidrofílica e outra hidrofóbica, que formam copolímeros anfifílicos. A parte hidrofóbica é formada pelo núcleo, onde a substância a ser carregada é encapsulada, permitindo que compostos pouco solúveis em água sejam incorporados. Esse interior é responsável pelo carregamento, estabilidade e liberação do composto carregado. A parte hidrofílica isola o composto interno do ambiente externo aquoso e está relacionada ao comportamento farmacocinético, evitando a captura da estrutura pelo sistema fagocítico mononuclear (figura 8) (Kabanov et al, 2002; Gong et al, 2012).

As micelas têm sido avaliadas para aplicações em sistemas de liberação de fármacos, sequências gênicas e como veículos para agentes de contraste utilizados em diagnóstico por imagem (Kataoka et al., 1993; Kabanov et al., 2002; Gong et al., 2012; Chen et al., 2013).

O tamanho das micelas (em sua maioria menores que 100 nm) permite que sejam grandes o suficiente para não extravasar pelas paredes de vasos sanguíneos considerados normais, não havendo prejuízo do carregamento até o sítio específico, e pequenas o suficiente para extravasar pelas paredes de vasos sanguíneos tumorais, onde determinadas características fisiopatológicas como a hipervascularidade e a arquitetura vascular incompleta, induzem um maior efeito de permeabilidade e retenção, permitindo o maior direcionamento das micelas ao tumor, tornando-as uma alternativa com grande potencial (Maeda et al., 2010; Torchilin, 2011).

Figura 2 - Estrutura representativa de uma micela



(Fonte: Bhujbal, 2014)

Em relação aos outros sistemas nanocarreadores, as micelas possuem como vantagem uma maior capacidade de carga e estabilidade, além da possibilidade de uso via oral, que proporciona uma exposição prolongada e contínua das células tumorais à substância, a uma

concentração inferior às de administração endovenosa, onde há um aumento imediato da concentração pós administração e um decaimento após intervalo de tempo, onde a concentração desejada não é mais atingida. Estas características possibilitam considerar as micelas mais seguras que outras nanoformulações (Bromberg, 2008; Gong et al., 2012,). O tratamento via oral oferece uma posologia flexível e adaptável, permitindo a sua realização de forma mais simples e menos sintomática, favorecendo a adesão ao tratamento e possibilitando uma maior efetividade, além de apresentar uma relação custo-efetividade considerável, que permite uma maior abrangência de público (Le Lay et al., 2007; Bromberg, 2008).

O seu potencial de uso é reforçado pela boa capacidade de solubilização, elevado tempo de circulação e facilidade de produção. Segundo Mikhail e Allen (2009), os sistemas micelares podem também diminuir o efluxo de glicoproteína-P, que está diretamente relacionado a resistência às drogas.

Algumas nanoformulações contendo fármacos antitumorais encapsulados em micelas se encontram em estudos de fase clínica como por exemplo paclitaxel (Kim et al., 2004; Hamaguchi et al., 2007; Lee et al., 2008; Saif et al., 2008;), cisplatina (Plummer et al., 2011) e doxorubicina (Danson et al., 2004; Matsumura et al., 2004; Valle et al., 2010).

Alguns trabalhos mostraram a capacidade de formulações micelares constituídas pelo polímero F127 para o encapsulamento de fármacos antitumorais (Alvarez-Lorenzo et al., 2011).

Segundo Almeida (2016), soluções micelares de F127 contendo AITC possuem grande potencial de utilização visto que intensificaram a capacidade de ação do composto sobre células tumorais de linhagem T24 e RT4 através da potencialização dos efeitos citotóxicos, produzindo um efeito letal nas células e ocasionando perda do potencial reprodutivo.

5.4.3 Ciclodextrinas

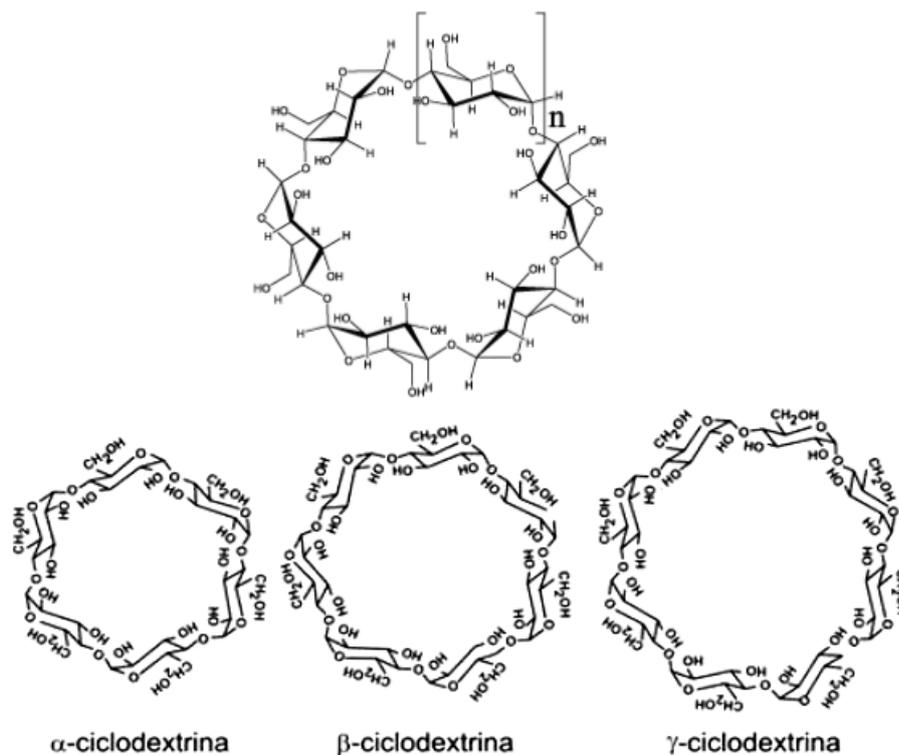
Bastante conhecido em aplicações na área química, cosmética e alimentícia, o emprego de ciclodextrinas (CDs) se dá principalmente como excipiente de fármacos em indústrias farmacêuticas. A sua alta disponibilidade (elevadas quantidades) e o seu baixo custo de produção favorecem sua utilização na composição de nanoformulações (Andreas et al, 2010).

As ciclodextrinas são oligossacarídeos cíclicos tridimensionais de cerca de 1 nm de altura, formados por moléculas de D-glicose (Figura 9) unidas através de ligações glicosídicas $\alpha(1\rightarrow4)$, obtidas a partir da degradação enzimática do amido pela ciclodextrina glicosiltransferase (CGTase), enzima sintetizada por vários microorganismos. Estruturalmente as CDs se apresentam na forma de cones truncados com um alto número de hidroxilas que lhes confere boa solubilidade em água, sendo a face estreita constituída por hidroxilas primárias ligadas em C-6 e a face larga constituída por hidroxilas secundárias em C-2 e C-3 (Figura 10). Esse arranjo estrutural das moléculas de glicose permite a utilização dessas estruturas em complexos de inclusão (Boldrini, 2005).

A cavidade hidrofóbica e os grupos hidroxilas na parte externa permitem a dissolução de compostos de baixa solubilidade em meio aquoso, sendo o seu interior uma ótima opção para a solubilização de drogas lipossolúveis.

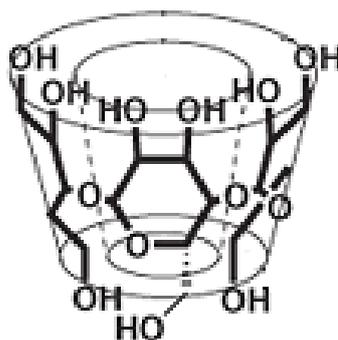
As CDs naturais, obtidas pela ação direta de microorganismos, são conhecidas por α CD, β CD e γ CD (Figura 9), sendo a β CD a mais utilizada. Existem também as ciclodextrinas derivadas, que possuem algum grupo substituinte ligado a uma hidroxila C6 ou C3 da molécula. Podem ser do tipo hidroxialquiladas (exemplo: HP- β -CD), iônicas (exemplo: SBE- β -CD), ramificadas (exemplo: glic- β -CD) e poliméricas (exemplo: CM- β -CD) (Britto et al, 2004; Boldrini, 2005).

Figura 3 - Estrutura geral das ciclodextrinas e representação esquemática de α , β e γ CD



(Fonte: Adaptado de Britto; Nascimento; Santos, 2004; Venturini, 2008)

Figura 4 - Representação da estrutura tridimensional das Ciclodextrinas



(Fonte: Engeldinger, 2003)

A utilização de diferentes CDs em formulações farmacêuticas proporcionam o aumento da solubilidade, a estabilidade e a redução da toxicidade de fármacos. Podem atuar também aumentando o nível de absorção de substâncias bioativas, como por exemplo através da diminuição da capacidade da insulina de formar dímeros e hexâmeros em meio aquoso, resultando em uma maior absorção da mesma (Andreaus et al, 2010).

As CDs formam complexos de inclusão com uma variedade de moléculas: compostos orgânicos ou inorgânicos, neutros ou iônicos. Essa característica possibilita a sua utilização no mascaramento de sabor e odor de fármacos, reduzindo ou eliminando irritações gastrointestinais e prevenindo contra interações e incompatibilidades (Cunha-Filho e Sá-Barreto, 2007).

O uso de ciclodextrinas na indústria farmacêutica é considerado uma realidade com grande potencial. Associações utilizando a estrutura já foram estudadas com mais de 500 princípios ativos diferentes. Nesses estudos, foi verificado que a complexação por ciclodextrinas proporciona estabilização e solubilização de moléculas, contribuindo para o entendimento da sua biodisponibilidade, estabilidade e segurança (Szejtli, 2004).

A utilização de β -CD utilizando isotiocianato de benzilo e feniletilo foi alvo de estudos de Yuan e colaboradores (2009), onde foi avaliada e confirmada a estabilidade térmica desses ITCs nessa estrutura.

Em estudo realizado por Ohta e colaboradores (1999), onde foram comparadas as estruturas das α e β ciclodextrinas, o AITC em α -CD teve uma menor taxa de liberação do que em β -CD, indicando que o AITC vinculou-se mais fortemente com a β -CD, o que pode ter sido causado devido ao tamanho da molécula de AITC, fazendo com que estivesse mais emparelhado com a cavidade desse tipo de ciclodextrina.

A melhora da capacidade de inclusão de β -CD através de sua metilação foi objeto de estudo de Zhang e colaboradores (2007), que demonstraram que esta inclusão diminuiu consideravelmente a volatilidade do AITC, sofrendo influência direta do alongamento da borda da CD.

Estudos realizados por Ohta e colaboradores (1999, 2004) indicaram que as ciclodextrinas inibem a decomposição de ITCs em fase aquosa e reduzem a reação dos compostos com íons hidroxila, além de encontrar valores de eficiência de inclusão consideráveis, variando entre 85 e 88%.

Segundo Neoh (2012), as solubilidades de AITC e PITC (isotiocianato de fenilo) aumentaram com a crescente concentração de RM- β -CD, um derivado metilado usado para encapsulamento, indicando uma boa solubilização em compostos pouco solúveis.

Uma das desvantagens relacionadas às ciclodextrinas é a relativa toxicidade vinculada à absorção sistêmica, diretamente relacionada a via de administração oral (Neoh, 2012).

5.4.4 Dendrímeros

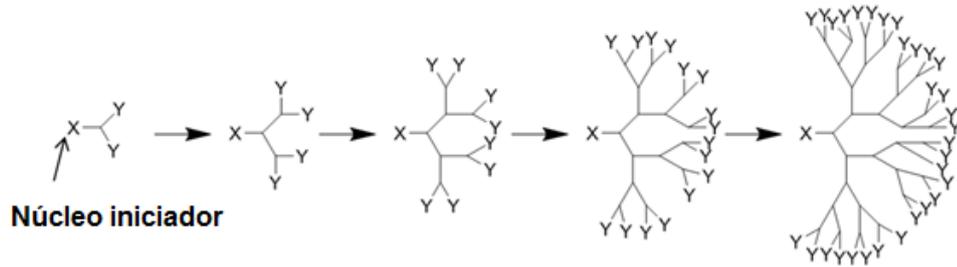
Dendrímero, do grego “dendron” (árvore) e “meros” (parte ou fração), descreve a arquitetura da classe de macromoléculas tridimensionais de estrutura esférica (polímero globular) com cerca de 1 a 10 nm, formadas por um núcleo monomérico altamente ramificado, porém mantendo a simetria de sua estrutura. São sintetizados por estágios repetitivos de reprodução das estruturas de seus grupos funcionais terminais a partir de sua unidade central, aumentando o seu tamanho e duplicando o seu peso molecular em relação à estrutura anterior, sendo caracterizados por grande número de subgrupos funcionais reativos e espaços interiores protegidos (Aguiló et al, 2009).

O número de gerações de dendrímeros se refere ao número de unidades monoméricas adicionadas que vão do centro até a periferia do dendrímero. Esta adição torna cada geração mais ramificada que a anterior até se obter uma estrutura globular e densa que não pode crescer mais devido a efeitos estéricos entre os diferentes ramos (Aguiló et al, 2008; Jesus, 2008).

Os dendrímeros possuem alto grau de uniformidade molecular, sendo um diferencial em relação aos outros polímeros sintéticos (D’Emanuele, A.; Attwood, D. 2005). Sua vantagem em relação às outras partículas poliméricas é a previsibilidade de seu tamanho e número de grupos funcionais, o que confere maior segurança quanto à quantidade de fármaco ou DNA complexado. Poucos estudos têm sido realizados *in vivo*, para o transporte e liberação de dendrímeros através de via oral. O estudo de enzimas específicas que clivam os dendrímeros pode ajudar a avaliar sua atividade, sendo que estudos *in vitro* não podem ser extrapolados para casos *in vivo*. Deste modo, muitos estudos têm ainda que ser realizados para avaliar com precisão a sua toxicidade (Santos, 2008; Rossi-Bergmann, 2008).

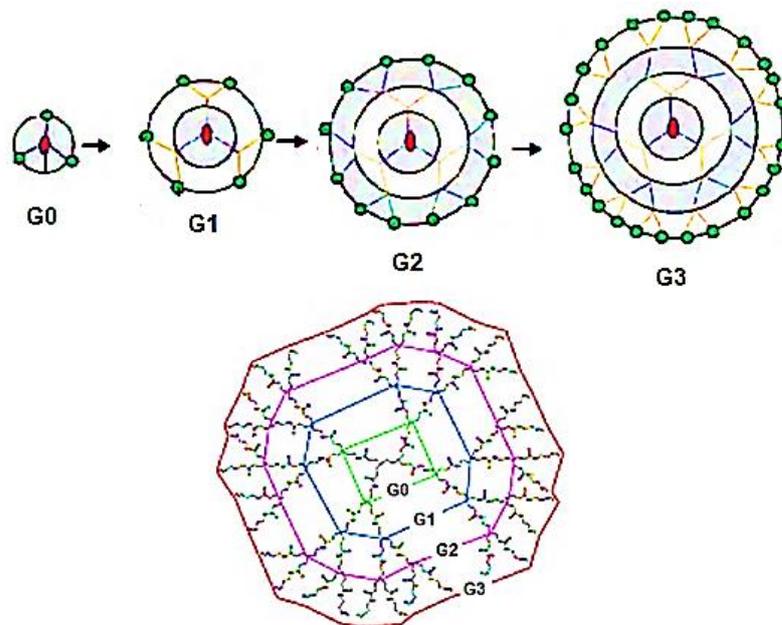
Algumas drogas de ação anti-câncer já foram estudadas utilizando dendrímeros como vetor, entre elas paclitaxel, metotrexato e cisplatina (Cheng et al., 2008).

Figura 5 - Crescimento dos dendrímeros



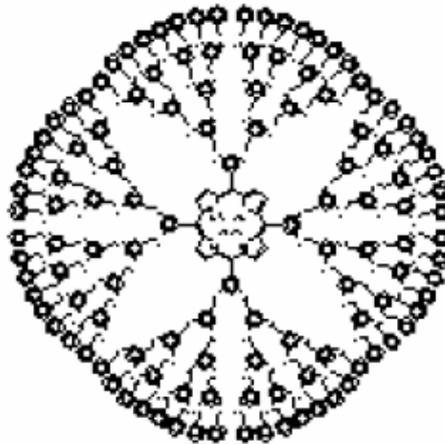
(Fonte: Holister, P; Vas, C.R.; Harper, T, 2003)

Figura 6 - Dendrímeros de geração G0, G1, G2 e G3.



(Fonte: Adaptado de Holister, P; Vas, C. R.; Harper, T, 2003; Aguiló et al, 2009)

Figura 7 - Dendrímero de 4ª geração



(Fonte: Santos, 2008)

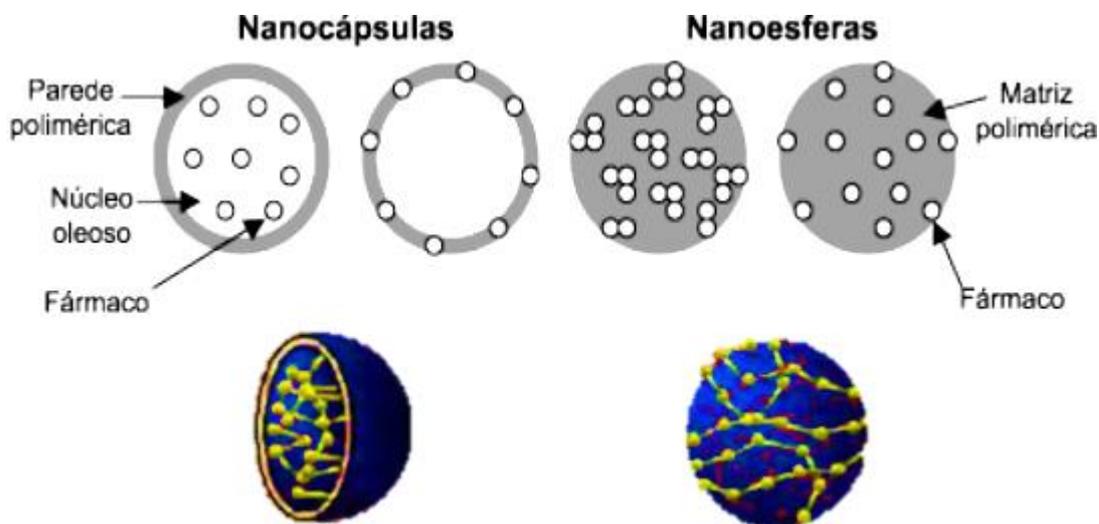
5.5.5 Nanopartículas poliméricas

As nanopartículas constituídas por polímeros biodegradáveis têm atraído a atenção de pesquisadores devido às suas potencialidades terapêuticas e à maior estabilidade nos fluídos biológicos. Nos últimos anos a sua utilização se destacou não só como sistema de liberação de fármacos, mas também como carreadores de DNA na terapia gênica (Bergmann, 2008).

O termo nanopartículas poliméricas refere-se a dois tipos de estruturas diferentes, nanoesferas e nanocápsulas, que são constituídas de uma membrana ou matriz sólida formada por um polímero (figura 14). Azevedo e Durán (2002) explicam as diferenças entre essas nanoestruturas:

“Denominam-se nanoesferas aqueles sistemas em que o fármaco encontra-se homogeneamente disperso ou solubilizado no interior da matriz polimérica. Desta forma, obtém-se um sistema monolítico, onde não é possível identificar um núcleo diferenciado. Nanocápsulas, ao contrário, constituem os chamados sistemas do tipo reservatório, onde é possível identificar um núcleo diferenciado, que pode ser sólido ou líquido. Neste caso, a substância encontra-se envolvida por uma membrana, geralmente polimérica, isolando o núcleo do meio externo.” (Figura 14).

Figura 8 - Representação esquemática de nanocápsulas e nanoesferas poliméricas



(Fonte: Adaptado de Schaffazick, 2003; Azevedo, Durán, 2002)

Nas nanocápsulas, o fármaco pode estar dissolvido no núcleo oleoso ou adsorvido à parede polimérica, enquanto nas nanoesferas, que não apresentam óleo em sua composição, o fármaco pode estar retido na matriz polimérica, adsorvido ou disperso molecularmente (Schaffazick et al, 2003).

O fármaco é agregado, encapsulado ou adsorvido às partículas, e sua liberação é feita gradualmente por erosão ou difusão da nanopartícula. Uma das vantagens das nanopartículas é o menor custo dos polímeros em relação aos fosfolipídios, além de possuírem uma maior estabilidade e durabilidade, o que facilita a estocagem à temperatura ambiente, aumentando o tempo de prateleira do medicamento (Bergmann, 2008).

Alves, Martins e Santana (2008) afirmaram que as nanopartículas possuem as características necessárias para que sistemas de liberação de fármacos controlados sejam efetivos, permitindo que sejam entregues em local apropriado, com concentrações mantidas em níveis adequados por longos períodos de tempo, além de prevenir sua degradação.

O poli (ácido láctico-co-glicólico) (PLGA) é um polímero biodegradável que quando metabolizado resulta em monômeros (ácido láctico e ácido glicólico) facilmente metabolizados,

diminuindo a toxicidade a um número mínimo, sendo então uma ótima opção para aplicação em biomaterias (Basurto, 2017).

Estudo de Basurto (2017) concluiu que formulações de nanopartículas poliméricas utilizando PLGA para carreamento do AITC fornece uma estrutura natural, de degradação lenta, que oferece proteção contra nucleófilos e contra a volatilidade característica do composto, mantendo sua atividade terapêutica anticancerígena por um maior tempo, sem afetar as células normais, tornando-se um sistema de administração promissor.

Esse tipo de sistema tem sido empregado na vetorização de fármacos anticancerígenos e antibióticos através das vias oral, oftálmica e principalmente parenteral, buscando uma distribuição mais seletiva. Em relação à administração oral, a diminuição dos efeitos colaterais e proteção de fármacos degradáveis no trato gastrintestinal são as principais características avaliadas.

6. CONCLUSÃO

Apesar de apresentarem algumas limitações, as nanoformulações buscam eliminar as características indesejáveis presentes nos medicamentos de apresentação convencional e oferecem ao paciente maiores benefícios. Da mesma forma, pode-se identificar que existem alguns riscos eminentes em sua utilização, como toxicidade, no entanto apresentam sucesso em questão de atuação e eficácia.

A utilização de compostos naturais como o AITC no tratamento tumoral é promissora. As características e propriedades do isotiocianato de alilo somadas as características das estruturas nanométricas nos permite prever o potencial de utilização para um tratamento oral alternativo aos disponíveis atualmente. Devido ao enorme potencial, esse tipo de associação deveria ser melhor explorado, porém ainda são necessários mais estudos e trabalhos envolvendo o composto. As nanopartículas poliméricas e as micelas são as mais promissoras, pelo número de características que as tornam mais acessíveis.

REFERÊNCIAS

- AGUILÓ, J. et al. Nuevas Fronteras Tecnológicas (Redes NANOROADMAP e IBERO-NBIC). Madrid: Cytel, 2010. Disponível em: <www.iberonbic.udc.es/public/NuevasFronterasTecnologicas.pdf>. Acesso em 26 Novembro 2017.
- ALMEIDA, Tamires Cunha. Avaliação da atividade antitumoral *in vitro* de soluções micelares contendo alil isotiocianato. 2016. 76 f. Dissertação (Mestrado) - Programa De Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, 2016
- ALVAREZ-LORENZO, C.; SOSNIK, A.; CONCHEIRO, A. PEO-PPO Block Copolymers for Passive Micellar Targeting and Overcoming Multidrug Resistance in Cancer Therapy. **Current Drug Targets**, n. 12, p. 1112-1130, 2011.
- ALVES, O. L., Nanotecnologia, nanociência e nanomateriais: quando a distância entre presente e futuro não é apenas questão de tempo. **Parcerias Estratégicas**. Brasília, n. 18, p. 23-40, 2004. Disponível em: <http://www.cgee.org.br/arquivos/pe_18.pdf>. Acesso em 26 Novembro 2017.
- ALVES, O. L. Cartilha sobre nanotecnologia. São Paulo: ABDI, 2010. Disponível em: <<http://www.abdi.com.br/Estudo/Cartilha%20nanotecnologia.pdf>>. Acesso em 26 Novembro 2017.
- ALVES, G. P.; MARTINS, F.; SANTANA, M. H. A. Nanotecnologia aplicada ao desenvolvimento de produtos farmacêuticos. **Fármacos & Medicamentos**. São Paulo, ano 9, p. 44-50, 2008.
- AMERICAN CANCER SOCIETY - Cancer Facts & Figures, 2017. Disponível em: cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2017.html. Acesso em 06 Janeiro 2018.
- ANDREAUS, J. et al. Aplicação de ciclodextrinas em processos têxteis. **Química Nova**. São Paulo, n. 4, v. 33, 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-40422010000400031&script=Sci_arttext>. Acesso em 21 Novembro 2017.
- ARORA, R. et al. Herbal drugs for oncology: current status and future directions in cancer chemioprevention. **Jaypee Brothers Medical Publishers**, p. 2-41, 2010.
- BASURTO, D.E.; IBARRA, J.; JUAREZ, J.; BURBOSA, M.G.; BARBOSA, S.; TABOADA, P., ROJAS, R.T.; VALDEZ, M.A. Poly (lactic-co-glycolic acid) nanoparticles for sustained release of allyl isothiocyanate: characterization, *in vitro* release and biological activity. **Journal of Microencapsulation, Micro and Nano Carriers**. V. 34, p.231-242, 2017.
- BATISTA, C.M.; CARVALHO, C.M.B. DE.; MAGALHÃES, N.S.S. Lipossomas e suas aplicações terapêuticas: Estado da arte. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences** v. 43, n. 2, 2007.
- BERGMANN, B. R. A nanotecnologia: da saúde para além do determinismo tecnológico, **Ciência e Cultura**, n. 2, p. 54-57, 2008.

BHATTACHARYA, A. et al. The principal urinary metabolite of allyl isothiocyanate, N-acetyl-S-(N-allylthiocarbamoyl) cysteine, inhibits the growth and muscle invasion of bladder cancer. **Carcinogenesis**, 33, 394-398, 2012.

BHATTACHARYA, A. et al. Allyl isothiocyanate-rich mustard seed powder inhibits bladder cancer growth and muscle invasion. **Carcinogenesis**, 31, 2105-2110, 2010.

BHUJAL, S.V.; VOS, P. DE. ; P, NICLOU, S.P. Drug and cell encapsulation: Alternative delivery options for the treatment of malignant brain tumors. **Advanced Drug Delivery Reviews**. V. 67-68, p. 142-153, 2014.

BOLDRINI, F. **Obtenção e caracterização do complexo molecular Hidroquinona/Beta-Ciclodextrinas e estudo do uso dermatológico**. Dissertação (Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Estadual Paulista Julio de mesquia Filho, São Paulo, 2005. Disponível em: <http://www.fcfar.unesp.br/posgraduacao/cienciasfarmaceuticas/Disertacoes/2005/FERNANDO_BOLDRINI-completo.pdf>. Acesso em 18 Setembro 2017.

BRITTO, M. A. F. O.; NASCIMENTO, JR C. S; SANTOS, H. F. Análise estrutural de ciclodextrinas: um estudo comparativo entre métodos teóricos clássicos e quânticos. **Química Nova**, v. 27, n. 6, p.882-888, 2004. Disponível em: < http://quimicanova.sbq.org.br/qn/qnol/2004/vol_27n6/07-AR03232.pdf > Acesso em 14 Setembro 2017.

BROMBERG, L. Polymeric micelles in oral chemotherapy. **Journal of Controlled Release**, 128, 99-112, 2008.

CALLAWAY, E.C. et al. Cellular accumulation of dietary anticarcinogenic isothiocyanates is followed by transporter-mediated export as dithiocarbamates. **Cancer Lett**, 204, p. 23-31, 2004.

CAMPAS-BAYPOLI, Olga N. et al. Contenido de sulforafano (1-isotiocianato-4-(metilsulfenil)-butano) en vegetales crucíferos. **Organo Oficial de la Sociedad Latinoamericana de Nutrición**, v. 59, n. 1, p. 95, 2009.

CANCER RESEARCH UK - cancerresearchuk.org. Acesso em 08 Janeiro 2018

CARVALHO Jr, A. D.; MOTA, L.G.; NUNAN, E. A.; WAINSTEIN, A. J. A.; WAINSTEIN, A.P.D.L.; LEAL, A. S.; CARDOSO, V. N.; OLIVEIRA, M. C. Tissue distribution evaluation of stealth pH-sensitive liposomal cisplatin versus free cisplatin in Ehrlich tumor bearing mice. **Life Sci.**, v. 80, p. 659-664, 2007.

CASTANHO, M. A. R. B; SANTOS, N. C. Lipossomas: a bala mágica acertou? **Química Nova**, São Paulo, v. 25, n. 6, 2002. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422002000700019>. Acesso em 15 Setembro de 2017.

CASTILLO-MARTIM, M. et al. Molecular pathways of urothelial development and bladder tumorigenesis. **Urol. Oncol**, 28, p. 401-408, 2010.

CELIA, C. TRAPASSO et al. Anticancer activity of liposomal bergamot essential oil (BEO) on human neuroblastoma cells. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, 112, p. 548-553, 2013.

CHEN, L.; SHA, X.; JIANG, X.; CHEN, Y.; REN, Q.; FANG, X. Pluronic P105/F127 mixed micelles for the delivery of docetaxel against Taxol-resistant non-small cell lung cancer: optimization and *in vitro*, *in vivo* evaluation. **International Journal of Nanomedicine**, 8, 73–84, 2013.

CHEN, Y.; ZHANGA, W.; GU, J.; REN, Q.; FAN, Z.; ZHONG, W.; FANG, X.; SHA, X. Enhanced antitumor efficacy by methotrexate conjugated Pluronic mixed micelles against KBv multidrug resistant cancer. **International Journal of Pharmaceutics**, 452, 421–433, 2013.

CHEUNG, K.L; KONG, A.N. Molecular targets of dietary phenethyl isothiocyanate and sulforaphane for cancer chemoprevention. **AAPS Journal**, 12, p. 87-97, 2009.

CONAWAY, C.C., KRZEMINSKI, J., SHANTU. Conjugates Determine Their Activity as Inhibitors of Cytochrome P450 Enzymes **Chem Res Toxicol**, 14, 1170-117, 2001.

CUNHA-FILHO, M; SÁ-BARRETO, L. Utilização de ciclodextrinas na formação de complexos de inclusão de interesse farmacêutico. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**. São Paulo. n.1, v.28, p.1-9, 2007. Disponível em: <http://www.fcfar.unesp.br/revista_pdfs/vol28n1/trab1.pdf>. Acesso em 18 Setembro 2017.

D'AGOSTINI, F ; IZZOTTI, A.; BALANSKY, R. M.; BENNICELLI, C.; DE FLORA, S., **Mutat. Res.**, 591, p. 173, 2005.

DANHIER, F., ANSORENA, E., SILVA, J.M., COCO, R., LE BRETON, A., PREAT, V. PLGA-based nanoparticles: An overview of biomedical applications. **Journal of Controlled Release**, 161, 505–522, 2012.

DANSON, S.; FERRY, D.; ALAKHOV, V.; MARGISON, J.; KERR, D.; JOWLE, D.; BRAMPTON, M.; HALBERT, G.; RANSON, M. Phase I dose escalation and pharmacokinetic study of pluronic polymer-bound doxorubicin (SP1049C) in patients with advanced cancer. **British Journal of Cancer**, 90, 2085–2091, 2004.

DASS, C. R.; CHOONG, P. F. M. Carrier-mediated delivery of peptidic drugs for cancer therapy. **Peptides**, New York, v. 27, p. 3020-3028, 2006.

D'EMANUELE, A.; ATTWOOD, D. "Dendrimer-drug interactions". **Advanced drug delivery reviews** 57, 15, p. 2147-2162, 2005.

DERYCKE, A. S. L.; WITTE, P. A. M. Liposome for photodynamic therapy. **Adv. Drug Del. Rev.**, Amsterdam, v. 56, p. 17-30, 2004.

DODZIUK, H. Molecules with holes–cyclodextrins. **Cyclodextrins and Their Complexes: Chemistry, Analytical Methods, Applications**. pp. 1–30, 2006.

DURÁN, N.; AZEVEDO, M. M. M. O Que é Nanobiotecnologia? Atualidades e Perspectivas. **Monografia LQES - Laboratório de Química do Estado Sólido – Instituto de Química – UNICAMP**, Campinas-SP, 2002. Disponível em: <http://lqes.iqm.unicamp.br>. Acesso em 23 de Agosto de 2017.

EDWARDS, K. A.; BAEUMNER, A. J. Liposomes in analyses. **Talanta**, London, v. 68, n.5, p.1432-1441, 2006.

ENGELDINGER, E.; ARMSPACH, D.; MATT, D. Capped Cyclodextrins. **Chemical Reviews**. n.103, p.4147-4174, 2003.

FILHO, J.F.A.A. et al. Perfil clínico-epidemiológico de pacientes portadores de câncer de bexiga submetidos à cistectomia radical. **Revista Paraense de Medicina**. V.27(4), p. 47-52 2013.

FIMOGNARI, C. et al. Cell-cycle Specificity of Sulforaphane-mediated Apoptosis in Jurkat T-leukemia Cells. **In vivo**, n.21 p. 377 – 380, 2007.

FREZARD, F. B. Liposomes: from biophysics to the design of peptide vaccines. **Journal of Medical and Biological Research**, 32, p. 181, 1999.

GLOBOCAN <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>. Acesso em 25 de Novembro 2017.

GONG, J.; CHEN, M.; ZHENG, Y.; WANG, S.; WANG Y. Polymeric micelles drug delivery system in oncology. **Journal of Controlled Release**, 159, 312–323, 2012.

HAMAGUCHI T.; KATO, K.; YASUI, H.; MORIZANE, C.; IKEDA, M.; UENO, H.; MURO, K.; YAMADA, Y.; OKUSAKA, T.; SHIRAO, K.; SHIMADA, Y.; NAKAHAMA, H.; MATSUMURA, Y. A phase I and pharmacokinetic study of NK105, a paclitaxel-incorporating micellar nanoparticle formulation. **British Journal of Cancer**, 97, 170–176, 2007.

HERMOSILLA, L.; CARLES, M. Nanomedicina: médicos microscópicos. **Revista Científica Eletrônica de Psicologia**. Ano 6, n.6, 2007. Disponível em: <<http://www.revista.inf.br/sistemas06/artigos/edic6anoIVfev2007-artigo02.pdf>> Acesso em 5 Outubro 2017.

HERR, H.W. Transurethral resection of muscle-invasive bladder cancer: 10-year outcome. **Journal of Clinical Oncology**, 19, p. 89-93, 2001.

HOLISTER, P., VAS, C. R., HARPER, T. Dendrimers - Technology White papers, n. 6, 2003

IARC MONOGRAPHS, VOL. 73 - **ALLYL ISOTHIOCYANATE**.

INSTITUTO INOVAÇÃO. Nanotecnologia. 2005. Disponível em: <[www.institutoinovacao.com.br/ downloads/inovacao_set05.pdf](http://www.institutoinovacao.com.br/downloads/inovacao_set05.pdf)>. Acesso em 23 Setembro 2017.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Estimativa 2016: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: 2016. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2016>>. Acesso em 3 de novembro de 2016.

JEONG, J.B. et al. Patchouli alcohol, an essential oil of *Pogostemon cablin*, exhibits anti-tumorigenic activity in human colorectal cancer cells. **International Immunopharmacol**, 16, p. 184-190, 2013.

JESUS, A. M. R. **Dendrímeros e suas aplicações**. 2008. Trabalho acadêmico (Graduação) - Universidade Nova de Lisboa, Faculdade de Ciências e Tecnologia. Disponível em: <<http://www.dq.fct.unl.pt/cadeiras/docinf/main/Trabalhos2003%20PDF/Alexandre%20Jesus.pdf>>. Acessado em 26 Novembro 2017.

KABANOV, A. V.; ALAKHOV, V. Y. Pluronic® Block Copolymers in Drug Delivery: from Micellar Nanocontainers to Biological Response Modifiers. **Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems**, 19(1), 1–73, 2002.

KABANOV, A. V.; BATRAKOVA, E. V.; ALAKHOV, V. Y. Pluronic block copolymers as novel polymer therapeutics for drug and gene delivery. **Journal of Controlled Release**, 82, 189–212, 2002.

KANEDA, Y. Virosomes: evolution of the liposome as a targeted drug delivery system. *Adv. Drug Del. Rev.*, Amsterdam, v. 43, p. 197-205, 2000.

KATAOKA, K.; KWON, G. S.; YOKOYAMA, M.; OKANO, T.; SAKURAI, Y. Block copolymer micelles as vehicles for drug delivery. **Journal of Controlled Release**, 24, 119-132, 1993.

KERMANSYAI, R. et al. Benzyl isothiocyanate is the chief or sole anthelmintic in papaya seed extracts. **Phytochemistry**, 57(3), 427-435, 2001.

KERSTEN, G. F. A.; CROMMELIN, D. J. A. Liposomes and ISCOMs. *Vaccine*, Kidlington, v. 21, p. 915-920, 2003.

KIM, T. Y.; KIM, D. W.; CHUNG, J. Y.; SHIN, S. G.; KIM, S. C.; HEO, D. S.; KIM, N. K.; BANG, Y. J. Phase I and pharmacokinetic study of Genexol-PM, a cremophor-free, polymeric micelle-formulated paclitaxel, in patients with advanced malignancies, **Clinical Cancer Research**, 10, 3708–3716, 2004.

KUANG, Y. F.; CHEN, Y. H.; Induction of apoptosis in a non-small cell human lung cancer cell line by isothiocyanates is associated with P53 and P21. **Food and Chemical Toxicology.**, 42, 1711-1718, 2004.

KUROIWA, Y. et al. Protective effects of benzyl isothiocyanate and sulforaphane but not resveratrol against initiation of pancreatic carcinogenesis in hamsters, **Cancer Lett.**, 241, 275-280, 2006.

LATINI, D.M. et al. Bladder cancer detection, treatment and outcomes: opportunities and challenges. **Urology**, 75, p. 334-339, 2010.

LEE, K. S.; CHUNG, H. C.; IM, S. A.; PARK, Y. H.; KIM, C. S.; KIM, S. B.; RHA, S. Y.; LEE, M. Y.; RO, J. Multicenter phase II trial of Genexol-PM, a Cremophor-free, polymeric

micelle formulation of paclitaxel, in patients with metastatic breast cancer. **Breast Cancer Research and Treatment**, 108, 241–250, 2008.

LE LAY, K.; MYON, E.; HILL, S.; RIOU-FRANCA, L.; SCOTT, D.; SIDHU, M.; DUNLOP, D.; LAUNOIS, R. Comparative cost-minimization of oral and intravenous chemotherapy for first line treatment of non-small cell lung cancer in the UK NHS system. **The European Journal of Health Economics**, 8 (2), 145–151, 2007.

LIU T. T ; Yang T. S. Stability and antimicrobial activity of allyl isothiocyanate during long-term storage in an oil-in-water emulsion. **Journal of Food Science**, 75(5), p. 445-451, 2010.

MAEDA, H.; WU, J.; SAWA, T.; MATSUMURA, Y.; K. HORI. Tumor vascular permeability and the EPR effect in macromolecular therapeutics: a review. **Journal of Controlled Release**, 65, 271–284, 2010.

MATSUMURA, Y.; HAMAGUCHI, T.; URA, T.; MURO, K.; YAMADA, Y.; SHIMADA, Y.; SHIRAO, K.; OKUSAKA, T.; UENO, H.; IKEDA, M.; WATANABE, N. Phase I clinical trial and pharmacokinetic evaluation of NK911, a micelle-encapsulated doxorubicin. **British Journal of Cancer**, 91, 1775–1781, 2004.

MIKHAIL, A. S.; ALLEN, C. Block copolymer micelles for delivery of cancer therapy: transport at the whole body, tissue and cellular levels. **Journal of Controlled Release**, 138, 214–223, 2009.

MINKO T. et al. New generation of liposomal drugs for cancer. **Anticancer Agents in Medicinal Chemistry**, 6, p. 537-552, 2006.

MIRSA, R.; ACHARYA, S.; SAHOO, S. K. Cancer nanotechnology: application of nanotechnology in cancer therapy. **Drug Discovery Today**, 15 (19/20), 842-850, 2010.

NEEDHAM, D.; McINTOSH, T. J.; LASIC, D. D. Repulsive interactions and mechanical stability of polymer-grafted lipid membranes. **Biochim. Biophys. Acta**, Amsterdam, v. 1108, p. 40-48, 1992.

NEOH, T. L. et al. “Heat stability of allyl isothiocyanate and phenyl isothiocyanate complexed with randomly methylated β -cyclodextrin”. **Food Chemistry**, v. 131, n.4, p. 1123-1131, 2012.

NILSSON, S. et al. Systematic Overview of Chemotherapy effects in urothelial bladder cancer. **Acta Oncol**, 40, p. 371-390, 2001.

OHTA, Y., TAKATANI, K., & KAWAKISHI, S. Kinetic and thermodynamic analyses of the cyclodextrin-allyl isothiocyanate inclusion complex in an aqueous solution. **Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry**, 63, 190–193, 1999.

OHTA, Y., MATSUI, Y., TAKATANI, K., & KAWAKISHI, S. Retarding effects of cyclodextrins on the decomposition of organic isothiocyanates in an aqueous solution. **Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry**, 68, 671–675, 2004.

OHTA, Y., TAKATANI, K., & KAWAKISHI, S. Effects of ionized cyclodextrin on decomposition of allyl isothiocyanate in alkaline solutions. **Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry**, 68, 433–435, 2004.

PLUMMER, R.; WILSON, R. H.; CALVERT, H.; BODDY, A. V.; GRIFFIN, M.; SLUDDEN, J.; TILBY, M. J.; EATOCK, M.; PEARSON, D. G.; OTTLEY, C. J.; MATSUMURA, Y.; KATAOKA, K.; NISHIYA, T. A Phase I clinical study of cisplatin-54 incorporated polymeric micelles (NC-6004) in patients with solid tumours. **British Journal of Cancer**, 104, 593–598, 2011.

POMPEO, A.C.L. et al. Câncer de bexiga – estadiamento e tratamento. **Revista da Associação Médica Brasileira**, 54, p. 196-198, 2008.

PUISIEUX, F.; ROBLOT-TREUPEL, L. Vetorização e vetores de fármacos. **Caderno de Farmácia**, 4, 29-50, 1988.

ROSSI-BERGMANN, Bartira. A nanotecnologia: da saúde para além do determinismo tecnológico. **Ciência e Cultura**, v. 60, n 2, p. 54-57, 2008.

SAIF, M. W.; RUBIN, M. S.; FIGUEROA, J. A.; KERR, R. O. Multicenter phase II trial of Genexol-PM (GPM), a novel Cremophor-free, polymeric micelle formulation of paclitaxel in patients with advanced pancreatic cancer (APC): Final results. **Gastrointestinal Cancers Symposium**, 269, 2008.

SANDIP, B. T.; UDUPA, N.; RAO, B. S. S.; DEVI, P. U. Thermosensitive liposomes and localised hyperthermia – an effective bimodality approach for tumour management. *Ind. J. Pharmacol. Pondicherry*, v. 32, p. 214-220, 2000.

SANTOS, A. N. **Aspectos bioeletroquímicos de dendrímeros como nanoplataformas para aplicações clínicas**, 2008. Dissertação - Mestrado em Ciências dos Materiais para Engenharia, Universidade Federal de Itajubá, Itajubá, Minas Gerais, 2008. Disponível em: <unifei.edu.br/phl/pdf/0033355.pdf>. Acesso em 22 Janeiro 2017.

SAPRA, P.; ALLEN, T. M. Ligand-targeted liposomal anticancer drugs. *Prog. Lipid Res.*, Oxford, v. 42, p. 439-462, 2003.

SÁVIO, A. L. et al. Cell cycle kinetics, apoptosis rates, DNA damage and TP53 gene expression in bladder cancer cells treated with allyl isothiocyanate (mustard essential oil). **Mutation Research**, 762, p. 40-46, 2014.

SCHAFFAZICK, S. R. et al. Caracterização e estabilidade físico-química de sistemas poliméricos nanoparticulados para administração de fármacos. **Química Nova**, v. 26, n. 5, p. 726-737, 2003.

SIMONS, C. T.; CARSTENS, M. I.; CARSTENS, E. Oral Irritation by Mustard Oil: Self-desensitization and Cross-desensitization with Capsaicin. **Chemical Senses**, 28, p. 459-465, 2003.

SIHORKAR, V.; VYAS, S. P. Potential of polysaccharide anchored liposomes in drug delivery, targeting and immunization. *J. Pharm. Sci.*, Hoboken, v. 4, n. 2, p. 138- 158, 2001

STORM D.R; ROSENTHAL K.S; SWANSON P.E. Polymyxin and related peptide antibiotics. **Annu. Rev Biochem**, 46, p. 723-763, 1977.

SZEJTLI, J. Cyclodextrins and molecular encapsulation. **Encyclopedia of Nanoscience and Nanotechnology**, vol. 2, pp. 283–304, 2004.

TANG, L.; ZHANG, Y. Dietary isothiocyanates inhibit the growth of human bladder carcinoma cells. **Journal of Nutrition**, 134(8), 2004–2010, 2004.

TORCHILIN, V. Tumor delivery of macromolecular drugs based on the EPR effect. **Advanced Drug Delivery Reviews**, 63, 131–135, 2011.

TORCHILIN, V.P. Recent advances with liposomes as pharmaceutical carrier. **Nature Rev. Drug Disc.**, London, v. 4, p. 145-160, 2005.

VALLE, J.; ARMSTRONG, A.; NEWMAN, C.; ALAKHOV, V.; PIETRZYNSKI, G.; BREWER, J.; CAMPBELL, S.; CORRIE, P.; ROWINSKY, E.; RANSON, M. A phase 2 study of SP1049C, doxorubicin in P-glycoprotein-targeting pluronic, in patients with advanced adenocarcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction. **Investigational New Drugs**, 29, 1029–1037, 2010.

VENTURINI, C. G. et al. Propriedades e aplicações recentes das ciclodextrinas. **Química Nova**, São Paulo, v. 31, n. 2, 2008.

YUAN, H. N., YAO, S. J., SHEN, L. Q., MAO, J. W. Preparation and characterization of inclusion complexes of b-cyclodextrin–BITC and bcyclodextrin–PEITC. **Industrial and Engineering Chemistry Research**, 48, 5070–5078, 2009.

ZHANG, Y. Allyl isothiocyanate as a cancer chemopreventive phytochemical. **Molecular Nutrition and Food Research**, 54 (1), 127-135, 2010.

ZHANG, Q. F., JIANG, Z. T., & LI, R. Complexation of allyl isothiocyanate with bcyclodextrin and its derivatives and molecular microcapsule of allyl isothiocyanate in b-cyclodextrin. **European Food Research and Technology**, 225, 407–413, 2007.



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
Universidade Federal de Ouro Preto – UFOP
Escola de Farmácia

ATESTADO DE CORREÇÃO

Atesto que **JOÃO VITOR MARQUES DIAS**:, matrícula 11.1.2233 realizou todas as correções exigidas pela Banca examinadora no manuscrito do Trabalho de Conclusão de Curso: **POTENCIAL DE FORMULAÇÕES PARA SOLUCIONAR PROBLEMAS DE ADMINISTRAÇÃO DO ISOTIOCIANATO DE ALILO (AIRC)**.

Ouro Preto, 08 de fevereiro de 2018.

Prof.ª. Dra. Glenda Nicoli da Silva
Orientadora - DEAQ-UFOP