



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
CAMPUS I - CAMPINA GRANDE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BACHARELADO EM FARMÁCIA**

ANA RAQUEL SOUZA DOS SANTOS

**TENDÊNCIAS DE UTILIZAÇÃO DOS ARGILOMINERAIS COMO SISTEMA DE
LIBERAÇÃO DE SUBSTÂNCIAS ATIVAS PARA O TRATAMENTO DO CÂNCER**

CAMPINA GRANDE - PB

2024

ANA RAQUEL SOUZA DOS SANTOS

**TENDÊNCIAS DE UTILIZAÇÃO DOS ARGILOMINERAIS COMO SISTEMA DE
LIBERAÇÃO DE SUBSTÂNCIAS ATIVAS PARA O TRATAMENTO DO CÂNCER**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Departamento do Curso de Farmácia da Universidade Estadual da Paraíba, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Área de concentração: Tecnologia Farmacêutica.

Orientador: Prof.^a Dr.^a Dayanne Tomaz Casimiro da Silva

CAMPINA GRANDE - PB

2024

É expressamente proibida a comercialização deste documento, tanto em versão impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que, na reprodução, figure a identificação do autor, título, instituição e ano do trabalho.

S237t Santos, Ana Raquel Souza dos.
Tendências de utilização dos argilominerais como sistema de liberação de substâncias ativas para o tratamento do câncer [manuscrito] / Ana Raquel Souza dos Santos. - 2024.
61 f. : il. color.

Digitado.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia)
- Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, 2024.

"Orientação : Prof. Dra. Dayanne Tomaz Casimiro da Silva, Departamento de Farmácia - CCBS".

1. Doença - Câncer. 2. Minerais - Argilomineral. 3. Técnica de análise de pesquisa - Bibliometria. 4. Sistema de liberação de fármacos.. I. Título

21. ed. CDD 616.994

ANA RAQUEL SOUZA DOS SANTOS

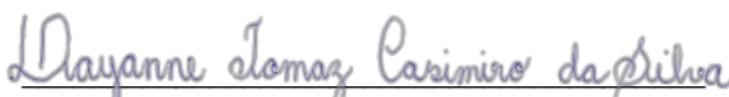
**TENDÊNCIAS DE UTILIZAÇÃO DOS ARGILOMINERAIS COMO SISTEMA DE
LIBERAÇÃO DE SUBSTÂNCIAS ATIVAS PARA O TRATAMENTO DO CÂNCER**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Departamento do Curso de Farmácia da Universidade Estadual da Paraíba, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Área de concentração: Tecnologia Farmacêutica.

Aprovada em: 08/11/2024.

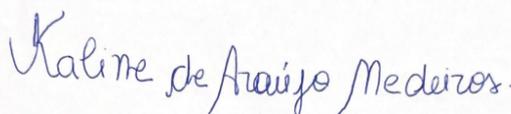
BANCA EXAMINADORA



Prof. Dr.^a Dayanne Tomaz Casimiro da Silva (Orientador)
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)



Prof. Dr. Ricardo Olimpio de Moura
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)



Prof. Me. Kaline de Araújo Medeiros
Universidade Federal da Paraíba (UFPB)

AGRADECIMENTOS

A Deus, primeiramente, por ser a fonte de toda força para mim e para a minha família.

Aos meus pais, Ana Cláudia e Edson, por nunca terem medido esforços para que esse objetivo se realizasse, por acreditarem em mim e no meu potencial, por sonharem comigo, por todo amor e suporte ao longo desses cinco anos.

Aos meus irmãos, Laura e Emanuel, por escutarem todos os meus desabafos, por pagarem minha janta nos momentos de cansaço, como forma de carinho, e, por estarem comigo em tudo nessa jornada.

Aos meus amigos e familiares pelos momentos de amizade e apoio, por levantarem meu astral nos dias difíceis e por dividirem o fardo comigo desde o início da graduação.

A minha orientadora, por todo cuidado e orientação.

RESUMO

O câncer é um problema de saúde pública mundial. De forma convencional, para tratar os tipos de câncer, os sistemas de saúde utilizam quimioterapia, radioterapia e cirurgia. No entanto, mesmo que exercendo papel fundamental no combate ao câncer, algumas desvantagens são apresentadas na utilização dessas terapias. Sendo assim, estratégias voltadas para utilização de materiais naturais (ou sintéticos) constituem uma grande abordagem para resolver alguns obstáculos. Nesse sentido, o objetivo deste estudo é realizar uma análise bibliométrica das tendências de uso dos argilominerais no tratamento do câncer e seus aspectos fundamentais. Para isso, houve a utilização da plataforma Web of Science (Clarivate Analytics) como instrumento de busca, utilizando os termos "clay" or "clay mineral" or "nanoclay" and "cancer" or "malignant tumor" or "malignant neoplasm" or "carcinoma" or "tumor" or "neoplasm" and "in vivo" or "in vitro" or "cytotoxicity tests". Os documentos foram captados como arquivo Bibtex e a análise foi realizada utilizando o software RStudio com linguagem de programação R do pacote bibliometrix, como critério de exclusão foram utilizados os artigos de revisão e aqueles datados no período anterior ao ano de 2005. No total, foram incluídos 439 artigos, num intervalo de tempo entre 2005 a 2024, nos quais, foi possível notar um crescimento nas publicações científicas anuais de 6,54%. A revista *Applied Clay Science* (27), os Estados Unidos América (240) e o autor Lyerly H.K (24) foram os que mais publicaram sobre a temática. No estudo de agrupamento por acoplamento de documentos com palavras-chave, 13 clusters foram gerados, nos quais, o de maior fator de impacto (cluster 1) abordou o uso de nanotubos de haloisita como sistema de liberação de fármaco e o de menor fator de impacto (cluster 13), modelos matemáticos e sua utilização como estratégia no tratamento do câncer de mama. Desse modo, a utilização dos argilominerais como sistema de entrega vem sendo cada vez mais explorada e é considerada uma estratégia viável e promissora para utilização no tratamento de câncer, visto que, em estudos com simulação do microambiente tumoral, as formulações contendo os argilominerais demonstraram eficácia, inferindo, inclusive, que os sistemas de liberação desenvolvidos com fármaco-argilomineral potencializaram os efeitos terapêuticos, reduzindo, significativamente, a carga tumoral e facilitando a entrega direcionada do medicamento ao local de ação, além de promover uma liberação de forma controlada em diversos estudos.

Palavras-chave: câncer; argilomineral; bibliometria; sistema de liberação de fármacos.

ABSTRACT

Cancer is a global public health problem. Conventionally, to treat types of cancer, health systems use chemotherapy, radiotherapy and surgery. However, even though they play a fundamental role in the fight against cancer, some disadvantages are presented in the use of these therapies. Therefore, strategies aimed at using natural (or synthetic) materials constitute a great approach to solving some obstacles. In this sense, the objective of this study is to carry out a bibliometric analysis of trends in the use of clay minerals in the treatment of cancer and its fundamental aspects. For this, the Web of Science platform (Clarivate Analytics) was used as a search tool, using the terms "clay" or "clay mineral" or "nanoclay" and "cancer" or "malignant tumor" or "malignant neoplasm" or "carcinoma" or "tumor" or "neoplasm" and "in vivo" or "in vitro" or "cytotoxicity tests". The documents were captured as a Bibtex file and the analysis was carried out using the RStudio software with R programming language from the bibliometrix package. In total, 439 articles were included, in a period of time between 2005 and 2024, in which it was possible to notice an increase in annual scientific publications of 6.54%. The magazine Applied Clay Science (27), the United States of America (240) and the author Lyerly H.K (24) were those that published the most on the subject. In the grouping study by coupling documents with keywords, 13 clusters were generated, in which the one with the highest impact factor (cluster 1) addressed the use of halloysite nanotubes as a drug release system and the one with the lowest impact factor impact (cluster 13), mathematical models and their use as a strategy in the treatment of breast cancer. Therefore, the use of clay minerals as a delivery system has been increasingly explored and is considered a viable and promising strategy for use in cancer treatment, given that, in studies with simulation of the tumor microenvironment, formulations containing clay minerals have demonstrated efficacy. , even inferring that the release systems developed with clay-mineral drugs enhanced the therapeutic effects, significantly reducing the tumor burden and facilitating the targeted delivery of the drug to the site of action, in addition to promoting controlled release in several studies.

Keywords: cancer; mineral clay; bibliometrics; drug delivery system.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 -	Estrutura dos argilominerais	20
Figura 2 -	Fluxograma da estratégia de busca utilizada para coleta de dados na plataforma WoSCC	24
Figura 3 -	Tendências no número de publicações de 2005 a 2024	25
Figura 4 -	Distribuição de países/regiões	31
Figura 5 -	Top 5 afiliações mais relevantes e o crescimento de publicações ao longo dos últimos anos	33
Figura 6	Agrupamento por acoplamento de documentos com palavras-chave	35

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Principais antineoplásicos com base na estrutura química: alquilantes, antimetabólitos, derivados vegetais e antibióticos	16
Tabela 2 - Principais terapias direcionadas no tratamento do câncer	17
Tabela 3 - Classificação dos filossilicatos planares	21
Tabela 4 - Ranking dos 10 periódicos com maior número de publicações utilizando argilominerais como sistema de liberação de substâncias ativas para tratamento do câncer	27
Tabela 5 - Ranking dos 10 artigos mais citados globalmente	28
Tabela 6 - Top 10 artigos mais referenciados localmente	30
Tabela 7 - Descreve os 10 principais países, em número de publicações, de acordo com o país do autor correspondente	32
Tabela 8 - Ranking dos 10 autores com maior produtividade, maior impacto	34

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	9
2	OBJETIVOS.....	12
2.1	Objetivo geral.....	12
2.2	Objetivos específicos.....	12
3	REFERENCIAL TEÓRICO.....	13
3.1	O câncer.....	13
3.2	Tipos de câncer e tratamentos convencionais.....	13
3.2.1	<i>Classificação de medicamentos anticancerígenos.....</i>	15
3.2.2	<i>Terapias direcionadas no tratamento do câncer.....</i>	16
3.3	Sistemas de liberação de fármacos.....	18
3.4	Argilominerais.....	20
4	METODOLOGIA.....	23
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	25
5.1	Visão geral das publicações anuais e análise inicial.....	25
5.2	Distribuição, impacto, crescimento das fontes de publicação e artigos mais citados e referenciados.....	26
5.3	Distribuição de autoria e coautoria, países/regiões, instituições e produtividade....	31
5.4	Análise das tecnologias e interesses científicos a partir da análise de rede de acoplamento de documentos com base em similaridade e impacto.....	34
6	LIMITAÇÕES.....	48
7	CONCLUSÃO.....	49
	REFERÊNCIAS.....	50

INTRODUÇÃO

O câncer é um problema de saúde pública mundial, configurando-se como uma das principais causas de morte em todo o globo, havendo variação na incidência e na mortalidade a depender do país, devido a diferenças existentes no nível socioeconômico e na exposição a fatores de risco (Silva; Jardim; Ferreira, 2020). Conforme dados obtidos através do Instituto Nacional de Câncer (INCA), foram estimados 704 mil novos casos de câncer no Brasil para cada ano do triênio 2023-2025, esses casos englobam cerca de 21 tipos de câncer. Os mais incidentes no país são o câncer de pele não melanoma, seguido pelo de mama e próstata (Brasil, 2022).

De forma convencional, para tratar tais tipos de câncer, os sistemas de saúde utilizam quimioterapia, radioterapia e cirurgia. No entanto, mesmo que exercendo papel fundamental no combate ao câncer, algumas desvantagens são apresentadas na utilização dessas terapias, visto que, a quimioterapia, por exemplo, faz uso de medicamentos anticâncer inespecíficos, que destroem tanto as células tumorais quanto as células saudáveis (Xie; Chen; Yang, 2023). Além disso, a administração prolongada de fármacos anticancerígenos pode ocasionar o desenvolvimento de resistência tumoral a múltiplos medicamentos e aumenta significativamente o custo do tratamento, o que representa um desperdício de recursos públicos (Peixoto *et al.*, 2021).

Dito isso, é de extrema importância e urgência o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas e tecnológicas direcionadas a uma maior eficácia e segurança. Sendo assim, estratégias voltadas para utilização de materiais naturais ou sintéticos constituem uma grande abordagem para resolver alguns obstáculos enfrentados por formulações farmacêuticas para esse tipo de tratamento. Pois o tamanho de partícula e a alta área de superfície dos nanomateriais permitem o direcionamento seletivo, aumentando a precisão da terapia (Zhao *et al.*, 2022).

Com isso, muitos materiais com design distintos, a partir de sistemas coloidais estáveis estão sendo propostos, a exemplo desses estão os lipossomas (Ağardan *et al.*, 2020), micelas (Jena; Sangamwar, 2016), sistemas nanoparticulados (Barbieri *et al.*, 2013; El-Leithy; Abdel-Rashid, 2017; Oliveira, 2014) formados por polímeros (Calzoni *et al.*, 2019) ou lipídios (Sandhu *et al.*, 2017) e hidrogéis (Shaker; Shaker; Hanafy, 2015). Além disso, alguns materiais inorgânicos, como os argilominerais, têm sido apresentados (Silva *et al.*, 2019, 2020, 2023) devido às propriedades físicas e químicas específicas, como capacidade de adsorção, troca catiônica, capacidade de intumescimento, de formar soluções coloidais com

comportamento reológico ideal e dispersibilidade em água, baixo custo, abundância, versatilidade, eficácia, biocompatibilidade e propriedades multifuncionais (García-Villén *et al.*, 2019; Silva *et al.*, 2019, 2020; Trivedi *et al.*, 2018).

Os argilominerais se referem ao mineral que confere plasticidade à argila e que estruturalmente podem ser minerais em camadas e estruturas de ordem de curto alcance (Xie; Chen; Yang, 2023). São silicatos complexos de vários íons, como alumínio, magnésio e ferro e com base no arranjo desses íons, as unidades cristalinas básicas dos minerais são formadas. Constituem-se pelo empilhamento de folhas tetraédricas (T) de SiO_4 e folhas octaédricas (O) de MO_6 (M = Al, Mg...) na direção do eixo *c* (Bergaya; Lagaly, 2006).

Pode haver substituições de Al por Si em tetraedros, e a população das posições octaédricas pode ser Al, Fe ou Mg, isoladamente ou em combinação, gerando uma carga negativa. Essas cargas são contrabalançadas através de cargas positivas na região interlamelar que se ligam entre as camadas, por cátions intercalados frouxamente mantidos e trocáveis, hidratados ou não, como o Na^+ , K^+ , Ca^{2+} e Mg^{2+} (Bergaya; Lagaly, 2006).

Esses cátions intercalados, como por exemplo, o Na^+ , na interlamela da argila são trocáveis por outras espécies catiônicas em solução. Esse requisito tem sido utilizado para que esses materiais possam encapsular moléculas de fármacos e materiais orgânicos por meio de reação de troca catiônica (CEC), o que pode acarretar num sistema de liberação controlada do fármaco no organismo. Essa liberação depende da interação do fármaco com a superfície da argila que pode dar origem a uma cinética de dessorção mais elevada ou não. Nesse quesito, vários sistemas têm sido desenvolvidos para o tratamento do câncer (Akbal *et al.*, 2018; Bekaroğlu *et al.*, 2018; Kar *et al.*, 2019).

Por exemplo, um estudo realizado por Kar *et al.*, (2019), no qual, se utilizou estruturas de montmorillonita modificada organicamente intercalada com metotrexato e curcumina são capazes de discriminar células de carcinoma cervical (HeLa) FR-positivas de células de câncer de mama FR-negativas (MCF7), além disso, a curcumina melhorou a sensibilidade do metotrexato, causando uma maior morte de células HeLa.

Outro estudo realizado por Silva *et al.*, (2023) investigou a liberação *in vitro* do argilomineral montmorillonita associado ao fármaco citrato de tamoxifeno e verificou que a medida que o pH de formação do híbrido mudava a liberação do fármaco também se alterava e isso influenciou na atividade celular, exibindo atividade citotóxica (IC_{50}) em todas as células sendo segura e não citotóxica para células normais, isso pode ser utilizado para prevenir os efeitos adversos associados ao uso do fármaco anticancerígeno.

Sabendo da importância do uso de materiais e o tratamento do câncer em todos os estágios, é importante demonstrar a eficácia e disponibilidade de tais materiais e seu uso por meio da cienciometria para entender as métricas de estudo e o direcionamento atual do uso desses materiais. Sendo assim, o objetivo deste estudo é realizar uma análise bibliométrica das tendências de uso dos argilominerais no tratamento do câncer e seus aspectos fundamentais.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Realizar uma análise bibliométrica sobre as tendências de uso dos argilominerais no tratamento do câncer.

2.2 Objetivos específicos

- Verificar o estado do campo de pesquisa utilizando argilominerais no tratamento do câncer;
- Realizar uma visão geral das publicações anuais e análise inicial dos documentos utilizando software de linguagem de programação de código aberto o StudioR
- Avaliar a distribuição, impacto, crescimento das fontes de publicação e artigos mais citados e referenciados;
- Avaliar a distribuição de autoria e coautoria, países/regiões, instituições e produtividade;
- Realizar uma análise crítica sobre as tecnologias e interesses do mercado farmacêutico e estágios tecnológicos e transferências de tecnologia;
- Realizar uma análise de rede de acoplamento de documentos por conteúdo da unidade de palavras-chave com base na similaridade e impacto.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 O câncer

Câncer é o termo usado para dar nome a um conjunto de mais de 100 doenças que tem como característica geral, o crescimento desordenado de células que tendem a atingir vários tecidos e órgãos adjacentes (Brasil, 2018).

O surgimento de neoplasias malignas ocorre por meio de alterações no DNA, também conhecidas como mutações genéticas, de forma que as células passam a receber instruções erradas sobre suas atividades dando início ao processo de formação do câncer, denominado carcinogênese ou oncogênese. Em geral, esse processo pode levar anos para a geração de um tumor visível e efeitos cumulativos de vários agentes, denominados agentes cancerígenos ou carcinógenos, são os responsáveis pelo início e até mesmo, inibição do tumor (Inca, 2022).

3.2 Tipos de câncer e tratamentos convencionais

O câncer pode aparecer em qualquer parte do corpo, no entanto, existem órgãos que são mais afetados que outros, e assim, cada um deles podem ser acometidos por diferentes tipos de tumor, variando quanto à agressividade. São conhecidos mais de 200 tipos de câncer, que correspondem a diferentes tipos de células que estão presentes no corpo. Assim, é possível agrupar o câncer de acordo com a histologia, sendo classificado em seis categorias: carcinoma, sarcoma, mieloma, leucemia, linfoma e tipos mistos (Bardou *et al.*, 2018; Ferlay; Rous, 2019).

No carcinoma, que é o tipo mais comum de câncer, incluem cânceres de mama, pulmão, intestino e próstata. Começam em tecidos epiteliais ou em tecidos que revestem ou cobrem órgãos internos. Os sarcomas começam em tecidos conjuntivos, de suporte do corpo, que incluem ossos, cartilagens, tendões e tecidos fibrosos. O mieloma se origina nas células plasmáticas da medula óssea. A leucemia se origina da medula óssea, frequentemente associada à superprodução de glóbulos brancos imaturos. E os linfomas se desenvolvem nas glândulas ou nódulos do sistema linfático, uma rede de vasos, nódulos e órgãos (especificamente o baço, as amígdalas e o timo). Os tipos mistos, podem estar dentro de uma categoria ou de categorias diferentes, por exemplo, carcinoma adenoescamoso, tumor mesodérmico misto, carcinosarcoma, teratocarcinoma (Bardou *et al.*, 2018; Brasil, 2018; Ferlay; Rous, 2019).

Segundo dados obtidos com base nas estimativas atualizadas da Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (IARC), os tipos de câncer mais comumente diagnosticados no mundo todo são: câncer de pulmão (12,4% do total de casos), seguido pelos cânceres de mama feminina, colorretal, próstata e estômago (Bray *et al.*, 2024).

A escolha do tratamento é influenciada por fatores como o estágio do tumor, idade do paciente, estado do sistema imunológico e o estilo de vida. As formas principais escolhidas para realização do tratamento são: cirurgia, radioterapia, quimioterapia, fitofármacos, medicamentos sintéticos, terapia genética e terapias celulares. Geralmente, elas são utilizadas em conjunto, variando quanto a sensibilidade dos tumores e a melhor sequência de administração. A utilização de apenas uma dessas modalidades é rara nos casos de neoplasias malignas, mas ainda podem acontecer (Brasil, 2018; Cavalcanti; Soares, 2021).

A cirurgia oncológica consiste em um tipo de tratamento, no qual, ocorre a retirada do tumor por meio de operações no corpo do indivíduo. Se indicado, o intuito é retirar totalmente o tumor, desse modo, exercendo uma finalidade curativa, no entanto, isso nem sempre é possível, assim, o ato cirúrgico pode ser exercido com finalidade paliativa. Neste último, o objetivo consiste na diminuição de células tumorais ou, até mesmo, o controle de sintomas prejudiciais, como hemorragias e perfurações. Na fase inicial, o câncer pode ser controlado, ou mesmo curado, por meio de tratamento cirúrgico (Inca, 2023).

Ainda dentro das modalidades terapêuticas, a radioterapia é aquela em que se utilizam radiações ionizantes para destruir as células tumorais, impedir sua multiplicação, controlar sangramentos, dores e reduzir tumores que estejam comprimindo outros órgãos. Apesar de ser um tratamento local, a radioterapia também afeta células saudáveis, pois elas têm maior capacidade de se regenerar dos danos causados pela radiação, e na maioria dos casos os tumores são destruídos e as células normais se recuperam após o término do tratamento. Existem três tipos de radioterapia: teleterapia, braquiterapia e radiocirurgia (Inca, 2023). Durante a aplicação, as radiações não são visualizadas e o paciente não sente nada, contudo, existem alguns efeitos tóxicos que podem ocorrer. De forma geral, tais efeitos ocorrem na região irradiada e pode se potencializar quando é feita a administração da quimioterapia de forma concomitante. Os efeitos físicos mais comuns englobam: fadiga, radiodermite e inapetência (Muniz; Zago, 2008).

Já a quimioterapia é um dos principais tratamentos contra o câncer que consiste no uso de substâncias químicas, isoladas ou em combinação, utilizadas no tratamento de neoplasias malignas do sistema hematopoiético e tumores sólidos, que se apresentam como metástase regional ou à distância. Esses agentes atuam de forma inespecífica, danificando tanto células

malignas quanto benignas, que apresentam rápida proliferação, como no caso de células do sistema hematopoiético e mucosas (Inca, 2023). A administração de agentes antineoplásicos é baseada no conceito de cinética celular, que inclui ciclo de vida celular, tempo de ciclo celular, fração de crescimento e massa tumoral. As células neoplásicas podem se apresentar em três grupos principais: células que se dividem ativamente nas fases G1, S, G2 e M, células em repouso na fase G0 e células que perdem sua capacidade reprodutiva e estão morrendo ou já estão mortas (Bourdeanu; Liu, 2015).

Dessa forma, um dos objetivos do tratamento do câncer é diminuir o tamanho dos tumores, promovendo assim a velocidade de crescimento das células e tornando-as mais suscetíveis à quimioterapia devido à alta divisão celular (Abotaleb *et al.*, 2018; Figueiredo; Adami, 2018; Yang *et al.*, 2016). No que se refere ao tratamento do câncer, a poliquimioterapia é altamente recomendada, pois aumenta o efeito antitumoral do medicamento quimioterápico, e deve ser utilizada ciclicamente em intervalos longos o suficiente para permitir uma boa recuperação, mas não o suficiente para permitir a recuperação do tumor entre os ciclos (Kamal *et al.*, 2024).

3.2.1 Classificação de medicamentos anticancerígenos

Devido à grande variedade de agentes antineoplásicos utilizados no tratamento do câncer, alguns desses agentes são classificados de acordo com sua estrutura química (Tabela 1). Por atuarem diretamente no processo de divisão celular, a grande maioria dos protocolos classifica os agentes antineoplásicos de acordo com o ciclo celular, podendo ser agentes que são ciclos específicos e não específicos. Além dessa classificação, os agentes antineoplásicos também podem ser classificados de acordo com sua função celular (Kamal *et al.*, 2024; Ostios-Garcia *et al.*, 2024). Entre as classes de agentes antineoplásicos estão: agentes alquilantes, antimetabólitos, compostos de platina, alcaloides da vinca, antibióticos antitumorais e hormônios (Cavalcanti; Soares, 2021)

Os agentes alquilantes são capazes de causar alterações nas cadeiras de DNA celular, impedindo assim sua replicação em qualquer estágio do ciclo celular, e podem atuar em células tanto em repouso quanto na divisão. Já os agentes antimetabólitos se assemelham estruturalmente aos metabólitos naturais, essenciais para o funcionamento celular, incorporando-se às células e transmitindo mensagens errôneas, bloqueando assim a produção de enzimas necessárias para a síntese de substâncias fundamentais ou interpondo cadeias de DNA e RNA, especificamente na fase S do ciclo celular. Podem ser divididos em três grupos:

análogos do ácido fólico, análogos da purina e análogos da pirimidina. Além desses antineoplásicos, existem aqueles naturais de origem vegetal, como por exemplo derivados da planta perivinca *Catharanthus roseus* e/ou plantas do tipo vinca, que têm efeitos antimitóticos e antimicrotúbulos. Esses alcalóides da vinca bloqueiam a polimerização da beta-tubulina em células que estão em divisão celular (Cavalcanti; Soares, 2021).

Antibióticos antitumorais podem agir interferindo na síntese de ácidos nucleicos e pirimidina, interrompendo assim o prolongamento da cadeia de DNA e causando distorções cromossômicas graves, levando ao bloqueio da síntese do novo RNA, do DNA ou de ambos, causando ruptura dos filamentos de DNA e impedindo a duplicação celular (Cavalcanti; Soares, 2021; Kamal *et al.*, 2024; Ostios-Garcia *et al.*, 2024).

Tabela 1 - Principais antineoplásicos com base na estrutura química: alquilantes, antimetabólitos, derivados vegetais e antibióticos

Agentes alquilantes	Antimetabólitos	Derivados Vegetais	Antibióticos
Ciclofosfamida	Metotrexato	Docetaxel	Bleomicina
Clorambucila	Fludarabina	Etopósido	Doxorrubicina
Ifosfamida	5-Fluorouracil	Irinotecano	Epirubicina
Melfalano	Gemcitabina	Paclitaxel	Mitomicina
Carboplatina	Citarabina	Vinblastina	Mitoxantrona
Cisplatina	-	Vincristina	Idarrubicina
Dacarbazina	-	Vinorelbina	Dactinomicina
Oxaliplatina	-	Teniposídeo	Daunorrubicina
-	-	Cabazitaxel	-

Fonte: Cavalcanti; Soares, 2021; Kumar *et al.*, 2024.

3.2.2 Terapias direcionadas no tratamento do câncer

A presença de receptores superexpressos na superfície de células tumorais tem sido alvo no direcionamento de medicamentos para células cancerígenas, além disso, esses receptores ajudam a elucidar os mecanismos envolvidos no processo de desenvolvimento tumoral. Uma ferramenta de laboratório, chamada de *microarray*, decifra os padrões moleculares dos tumores e permite a identificação de novos marcadores clínicos. A inserção

de exames, como métodos imuno-histoquímicos, torna possível identificar o perfil de expressão dos receptores de células cancerígenas, como também os padrões de expressão de proteínas. Por exemplo, a identificação da presença de receptores hormonais, de folato, de transferrina, de proto-oncogene HER2 e antígenos superexpressos em células tumorais, como p63, p53, p21, p210, proteína quinase dependente de ciclina 4 (Cdk4), beta-catenina, proteína caspase 8, entre outros (Cavalcanti; Soares, 2021; Handali *et al.*, 2018; Kar *et al.*, 2019; Yang *et al.*, 2020). Assim sendo, muitos estudos têm se concentrado em desenvolver medicamentos que tenham alvos em células cancerígenas. A Tabela 2 descreve os principais tratamentos por terapias direcionadas para o tratamento do câncer.

Tabela 2 - Principais terapias direcionadas no tratamento do câncer

Anticorpo monoclonal	Inibidores Checkpoint	Vacinas	Imunoterapias não específicas	Inibidores tirosina quinase
Alemtuzumabe	Pembrolizumabe	HPV	Interleucina-2 (IL-2)	Imatinibe
Bevacizumabe	Nivolumabe	Hepatite B	Interferons	Geftinibe
Trastuzumabe	Atezolizumabe	Provenge	Talidomida	Erlotinibe
Trastuzumabe entansina	Avelumabe	-	Lenalidomida	Sorafenibe
Cetuximabe	Durvalumabe	-	Pomalidomida	Dasatinibe
Rituximabe	Ipilimumab	-	Bacillus Calmette-Guérin (BCG)	Nilotinibe
Panitumumabe	-	-	-	Lapatinibe

Fonte: Bourdeanu; Liu, 2015; Cavalcanti; Soares, 2021; Gogvadze *et al.*, 2009; Marques *et al.*, 2020.

A imunoterapia visa estimular o sistema imunológico, na produção de anticorpos, para lutar contra células cancerígenas, não se aplicando para todos os tipos de cânceres, é, geralmente, indicada para alguns tipos de tumores de acordo com o tempo de tratamento em que o paciente se encontra (Marques *et al.*, 2020; Sun *et al.*, 2020). Anticorpos monoclonais são imunoglobulinas que reagem com antígenos específicos presentes em alguns tipos de células, sendo proteínas glicosiladas compostas por duas cadeias leves e duas cadeias pesadas idênticas, com duas regiões: variável e constante. A região variável é responsável pelo

reconhecimento do antígeno e a região constante confere propriedades efetoras (Cavalcanti; Soares, 2021).

O desenvolvimento de inibidores de checkpoint representa um avanço na oncologia moderna, e são utilizados para atuarem nas células de controle imunológico, que são responsáveis por ativar ou desativar células para iniciar uma resposta imunológica (Farina *et al.*, 2024). Já as vacinas utilizadas contra o câncer estimulam o sistema imunológico a agir contra as células cancerígenas, pois alguns tipos de câncer podem ser causados por vírus, então vacinas com foco na prevenção de infecções virais podem prevenir indiretamente o desenvolvimento de câncer. Por exemplo, o papilomavírus humano (HPV) tem sido associado ao câncer cervical, câncer anal e câncer de boca e orofaringe, entre outros. As vacinas contra o HPV protegem contra alguns desses tipos de câncer (Bouma *et al.*, 2024; Poudel *et al.*, 2025).

Por outro lado, algumas vacinas contra o câncer são projetadas para estimular o sistema imunológico a promover sua ação contra as células cancerígenas com um ou mais antígenos específicos e, como têm células com memória, podem continuar a responder por um longo tempo após serem administradas. Um exemplo de vacina é a Provenge® (Sipuleucel-T), usada para câncer de próstata avançado que não responde a terapia hormonal (Gu *et al.*, 2024).

As imunoterapias não específicas estimulam o sistema imunológico, mas não tem como alvo as células cancerígenas, podem neutralizar o ambiente imunossupressor dos tumores e podem ser utilizadas de forma adjuvante, aumentando a resposta de outro tipo de imunoterapia como as vacinas. Essas incluem citocinas, interleucinas, interferon e agentes imunomoduladores (Cao; Kagan, 2023; Zhang *et al.*, 2024).

Já os inibidores da tirosina quinase superam os medicamentos tradicionais, oferecendo uma abordagem estratégica para combater o câncer. A proteína quinase desempenha um papel fundamental na transmissão de sinais após a ligação dos fatores de crescimento aos seus receptores, regulando atividades como o ciclo celular, proliferação, diferenciação, motilidade e sobrevivência ou morte celular. Assim, os fármacos inibidores dessa enzima inibem a adição de fosfato à proteína (Kumar *et al.*, 2024; Zhang *et al.*, 2024).

3.3 Sistemas de liberação de fármacos

Os agentes quimioterápicos não atuam apenas nas células tumorais, assim, estruturas normais que se renovam (ex: células, pêlos, medula óssea e mucosas) também são afetados.

Devido a seu efeito “devastador” que confere a esse tipo de tratamento um efeito mais agressivo, alguns efeitos colaterais podem ocorrer, além de baixo acúmulo intratumoral, acarretando no aumento de doses. O cenário pode ainda se tornar pior para algumas moléculas pequenas, peptídeos e proteínas, que, além da biodistribuição e toxicidade não específicas, têm meia vida curta, limitando os efeitos anticancerígenos de longo prazo (Bourdeanu; Liu, 2015; Coluccia *et al.*, 2022; Surya *et al.*, 2020).

Nesse sentido, o desenvolvimento de sistemas de liberação de fármacos, como veículos farmacêuticos, tem sido capaz de melhorar a biodisponibilidade do fármaco, superar a resistência ao medicamento, aumentar a circulação do fármaco no organismo, realizar a combinação de vários fármacos, direcionamento específico para os locais do tumor, fornecimento seletivo para organelas por meio de modificações específicas, como direcionamento para mitocôndrias (Chen *et al.*, 2024; Marques *et al.*, 2020; Zhang; Peng; Yu, 2023).

Assim, alguns sistemas têm sido identificados na literatura como potencial avanço no tratamento anticancerígeno, por exemplo: nanopartículas de cátions lipofílicos (Yang *et al.*, 2016), nanopartículas metálicas (Sun *et al.*, 2020), nanopartículas com estruturas metal-orgânicas (MOFs) (Xiao *et al.*, 2020), exossomos (Huang *et al.*, 2024), nanoemulsões e microemulsões (Kumar *et al.*, 2024), lipossomas (Handali *et al.*, 2018), transferossomos (Moqejwa *et al.*, 2022), niossomas (El-Far *et al.*, 2022), cubossomas (El-Shenawy *et al.*, 2023), nanopartículas de ouro (Gavas *et al.*, 2021), micelas (Almeida *et al.*, 2022), dendrímeros (Priyadarshi *et al.*, 2021) e nanohidrogéis (Abedi *et al.*, 2021).

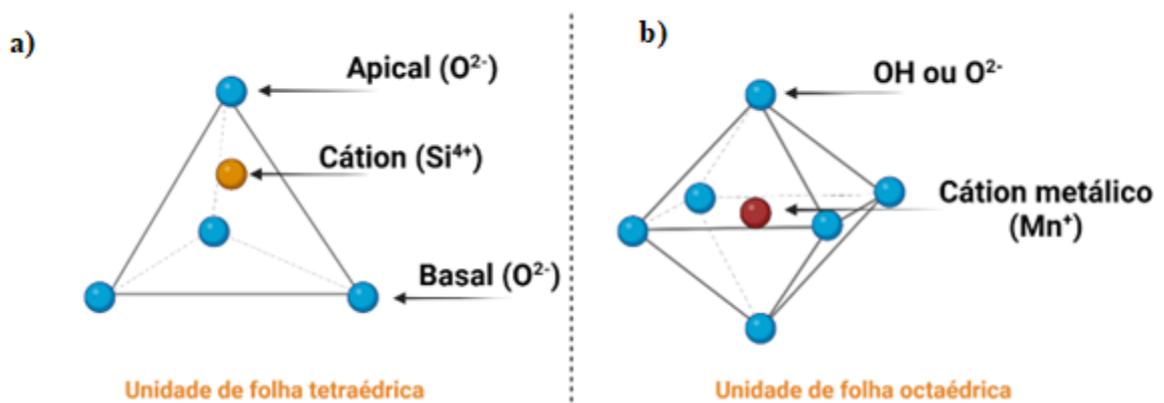
Alguns desses sistemas são dependentes de automontagem e propriedades estruturais específicas para manter a estabilidade, isso os torna sensíveis a fatores ambientais como pH, temperatura e força iônica, que podem interromper sua estrutura e reduzir a eficácia. Além disso, a fabricação desses nanocarreadores orgânicos geralmente requer processos complexos, de várias etapas e com condições rigorosas, o que os torna difíceis de expandir ou transpor escalas (Godase; Kulkarni; Dhole, 2024; Sabit *et al.*, 2022). Sendo assim, materiais mais estáveis, com estruturas rígidas e mais resistentes a condições ambientais, têm sido também utilizados como veículo para liberação de fármacos anticancerígenos, como os argilominerais (Abduljawad; Ahmed, 2019; Francis *et al.*, 2023; Saadh *et al.*, 2024; Xie; Chen; Yang, 2023).

3.4 Argilominerais

A classificação dos argilominerais foi proposta pela primeira vez por Grim em 1968 (Bergaya; Lagaly, 2006). São classificados com base na sua estrutura, composição e propriedades e são filossilicatos de alumínio hidratados, que consistem em folhas de tetraedros de silicato (SiO_4) e octaedros de alumina (Al_2O_3) ou a formação é uma rede hexagonal obtida através do compartilhamento de átomos de oxigênio entre uma folha tetraédrica (T) de óxido de sílica e uma folha octaédrica (O) de óxido/hidróxido de metal (Al, Fe ou Mg) (Figura 1)(Abduljawwad; Ahmed, 2019; Persano; Leporatti, 2022; Saadh *et al.*, 2024).

O tetraedro exibe três grupos O_2 localizados na base e um no ápice (Figura 1a). Os três grupos de oxigênio que possuem uma fundação comum são capazes de intercomunicação, enquanto os tetraedros se coalescem para gerar uma folha de dimensões variadas. Já a intersecção entre as folhas O_2 -octaédricas superiores é denotada por um cátion metálico central (Mn^+) e seis grupos O_2 ou OH em cada lado (Figura 1b). Alguns autores definem como “nanoargilas” devido às suas camadas que estão na escala nanométrica. Podem ser classificadas com base em suas unidades estruturais, conforme descrita na Tabela 3, como 1:1 (T:O) ou 2:1 (T:O:T) (Abduljawwad; Ahmed, 2019; Persano; Leporatti, 2022; Saadh *et al.*, 2024).

Figura 1 - Estrutura dos argilominerais



a) Unidade de folha tetraédrica única mostrando o cátion central, cercado por quatro ânions de oxigênio b) Unidade octaédrica única mostrando o cátion metálico central, cercado por seis O^{2-} .

Fonte: Saadh *et al.* (2024, com adaptações).

Tabela 3 - Classificação dos filossilicatos planares

Tipo de camada	Grupo (z=carga)	Coord. octaédrica	Fórmula química estrutural	Espécie
1:1	Serpentina-Caolin (z=0)	Tri Di	$Al_4Si_4O_{10}(OH)_8$	Caulinita, dickita, nacrita e haloisita
2:1	Talco-Pirofilita (z=0)	Tri Di	$Mg_3(Si_2O_5)_2(OH)_2$	Talco Pirofilita
	Esmectita (z=0,2/0,6)	Tri Di	$(M^{+}_{y,n}H_2O)$ $(Al^{3+}_{2,y}Mg^{2+}_y)Si^{4+}_4O_{10}(OH)_2$	Montmorillonita de sódio, montmorillonita de cálcio, saponita (montmorillonita de magnésio), nontronita (montmorillonita de ferro) hectorita (montmorillonita de lítio) e beidelite (montmorillonita de alumínio)
	Vermiculita (z=0,6/0,9)	Di Tri	$(Mg,Fe)_3[(Si,Al)_4O_{10}][OH]_2$	Vermiculita trioctaédrica, Vermiculita dioctaédrica
	Illita (z=0,6/0,9)	Tri Di	(K,H_{30}) $(Al,Mg,Fe)_2(Si,Al)_4O_{10}[(OH)_2,(H_2O)]$	Illita, Fe-illita, glauconita, NH_4 -illita
	Mica (z=1)	Tri Di	$(KAl_2[Si_3AlO_{10}](OH, F_2))$	Biotita, flogopita, wonesita, muscovita, paragonita, phengita, celadonita
	Mica frágil (z=2)	Di		Margarita
	Clorita (z variável)	Tri, Tri Di, Di Di, Tri	$(OH)_4(SiAl)_8(MgFe)_6O_{20}$	Chamosita, Nimita, donbasita, cookeita, sudoita
2:1 (estruturas moduladas)	Sepiolita-palygorskita (z=variável)		$(OH)_4(OH_2)Mg_5Si_8O_{20}$	Sepiolita, loughlinita, palygorskita

*z se refere a carga para fórmula unitária $O_{10}(OH)_2$

*Coord. se refere à Coordenação.

Fonte: Bergaya; Lagaly, (2006, com adaptações)

Sob condições específicas, é possível substituir os íons centrais Si^{4+} e Al^{3+} nas folhas tetraédricas e octaédricas por íons de menor valência que possuem o mesmo raio atômico, por exemplo, Mg^{2+} , Li^{+} ou Fe^{2+} . A folha octaédrica pode estabelecer conexões com uma (1:1) ou duas (2:1) folhas tetraédricas por interações eletrostáticas, forças de Van der Waals, cátions interlamelares ou ligações de hidrogênio e se auto-organizam formando pilhas em multicamadas que têm espaços uniformemente controlados para a acomodação de água e outras moléculas (Brigatti *et al.*, 2006).

Essas nanoargilas podem ter carga neutra ou negativa, por exemplo, a estrutura cristalina com uma proporção 1:1 exibe neutralidade elétrica, já a estrutura cristalina 2:1 exibe cargas variáveis como resultados das conexões interlamelares relativamente mais fracas.

Porém, se a estrutura possuir uma carga negativa, o espaço intercamada pode incluir cátions contrabalanceados, mas a estrutura sendo neutra o espaço interlamelar pode não possuir nenhum cátion. Essa presença de cátions interlamelares pode proporcionar ao argilomineral algumas propriedades intrínsecas como intumescimento na presença de água, dependendo do cátion presente na interlamela. Ou ainda, exibir capacidade de troca catiônica (CEC) significativamente influenciada pela quantidade e tipo de cátions, permitindo que eles passem por troca com cátions metálicos, polímeros ou substâncias orgânicas que podem ser fármacos ou outras substâncias ativas (Bergaya; Lagaly, 2006; Rodrigues *et al.*, 2013; Persano; Leporatti, 2022).

Técnicas de raio x e difração de elétrons ajudam a identificar a estrutura cristalina dos minerais, juntamente com a sua estrutura atômica. Partículas individuais de argilomineral são menores que 4 µm de diâmetro, enquanto partículas de argilomineral coloidal são mais finas, <1 µm de diâmetro (Katti *et al.*, 2022).

O amplo uso de argilominerais se deve principalmente às suas propriedades versáteis, como alta capacidade de adsorção e área de superfície específica, capacidade de troca catiônica, colóide e tixotropia, propriedade de intumescimento por inércia química e, acima de tudo, baixa toxicidade para administração oral (Massaro *et al.*, 2018). Em particular, esmectitas, como saponita e montmorillonita, palygorsquita, sepiolita, caulinita, talco e mica, têm sido utilizadas atualmente nas indústrias farmacêuticas e cosméticas, inclusive são descritas nos compêndios oficiais, como a farmacopeia Europeia (EP), Farmacopéia Americana (USP) e Farmacopeia Britânica (BP), na qual possuem denominações específicas. As utilizações como excipientes envolvem as suas propriedades físicas e físico-químicas que estão atreladas a sua estrutura espacial (Carretero; Pozo, 2010; Viseras *et al.*, 2010).

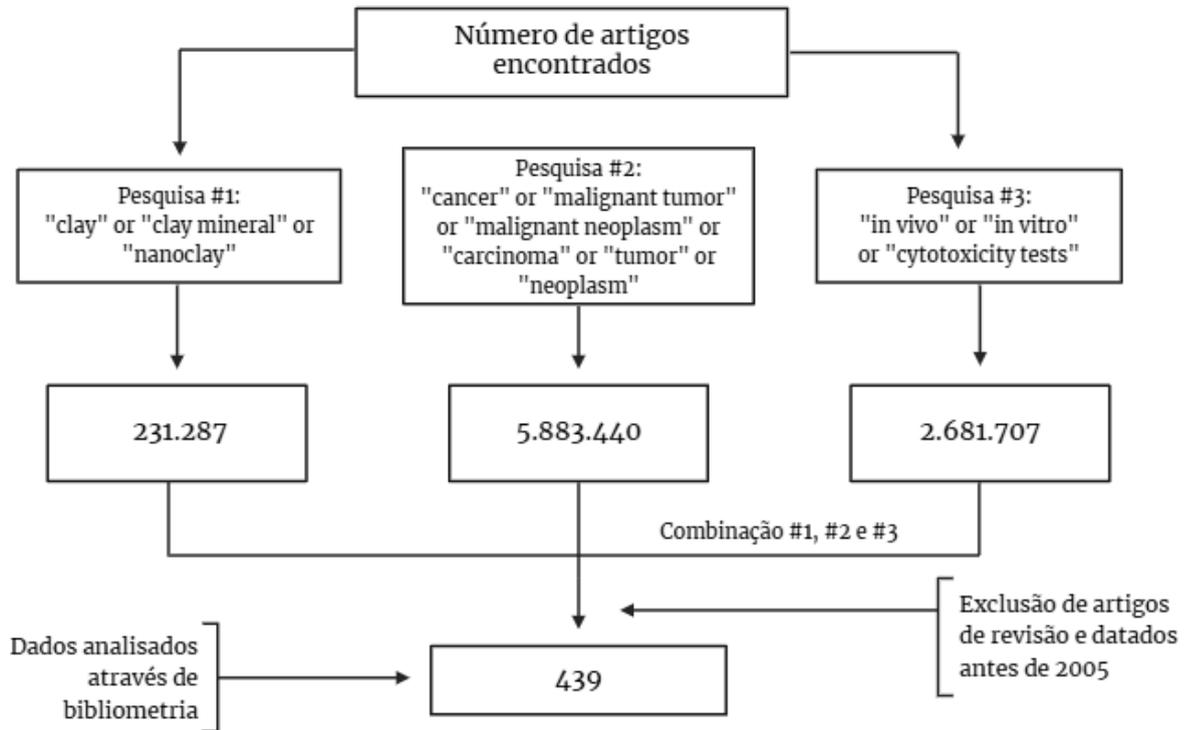
Nesse quesito, um dos argilominerais de maior destaque tem sido a montmorillonita, utilizada em formulações como suspensões farmacêuticas para elevar a estabilidade com aumento da viscosidade, no particionamento de partículas de argila utilizado em emulsões de óleo em água (O/A) como agente de redução da tensão superficial, tem sido utilizado como produto em loções para prevenção de dermatite de contato (Jayrajsinh *et al.*, 2017; Moraes *et al.*, 2017; Silva, 2017).

4 METODOLOGIA

O presente trabalho consiste em uma revisão sistemática da literatura realizada através de análise bibliométrica da utilização de argilominerais como sistema de liberação de fármacos anticancerígenos. Houve a utilização da plataforma Web of Science (Clarivate Analytics) (WoSCC) como instrumento de busca, executando-se uma estratégia baseada na Figura 2 para seleção de dados e coleta. A combinação das buscas 1, 2 e 3 foi realizada a partir do operador booleano “AND” e entre os termos utilizados em cada grupo foi utilizado o operador booleano “OR”.

Os critérios de inclusão para o banco de dados foram restritos a estudos que eram afiliados ao conteúdo da pesquisa anteriormente descrito. Como critérios de exclusão foram utilizados os artigos de revisão e os artigos datados no período anterior ao ano de 2005, o que resultou em 439 documentos, no intervalo entre 2005 e 2024. Os documentos foram captados a partir de arquivo Bibtex da plataforma Web of Science (Clarivate Analytics) (WoSCC) e a análise foi realizada utilizando o software RStudio (4.2.2) com linguagem de programação R do pacote Bibliometrix (4.0.1). Desse modo, a análise realizada admitiu a caracterização dos artigos e periódicos mais citados, autores com maior número de publicações, rede de palavras-chave, derivadas das publicações, bem como a obtenção da evolução histórica das publicações. No que se refere a análise de coautoria, esta foi obtida revelando padrões de colaboração entre instituições, países e autores. Os dados foram pesquisados e baixados oportunamente na data 18/07/2024 e estão disponíveis publicamente.

Figura 2 - Fluxograma da estratégia de busca utilizada para coleta de dados na plataforma WoSCC



Fonte: Arruda *et al.* (2023, com adaptações).

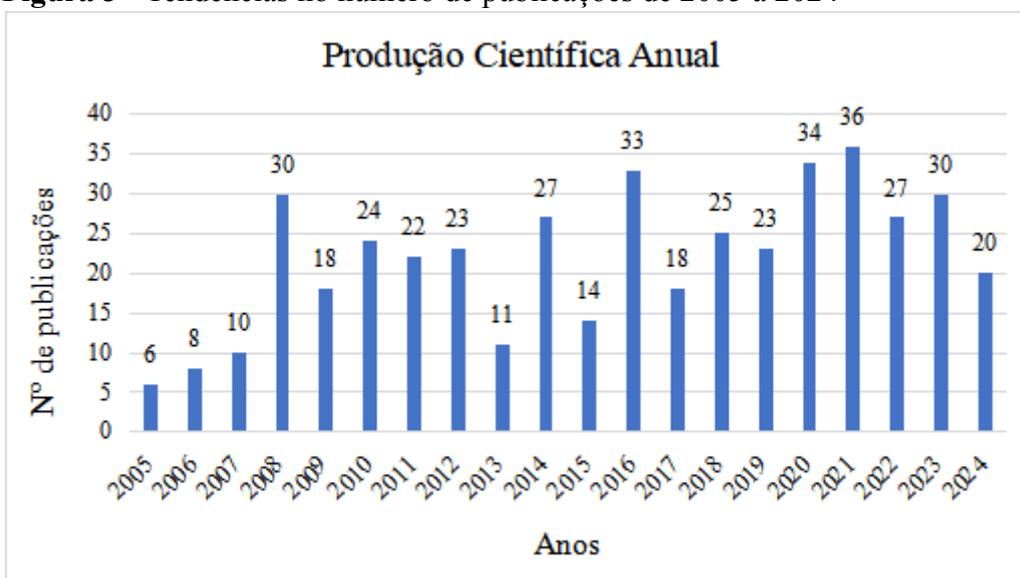
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Visão geral das publicações anuais e análise inicial

A estratégia de busca por meio de palavras-chave resultou em 231.287 artigos utilizando os descritores “*clay*” or “*clay mineral*” or “*nanoclay*”. Quando foram adicionados os termos “*cancer*” or “*malignant tumor*” or “*malignant neoplasm*” or “*carcinoma*” or “*tumor*” or “*neoplasm*” foi obtido cerca de 5.883.440 documentos. Ao realizar a pesquisa com os descritores “*in vivo*” or “*in vitro*” or “*citotoxicity tests*”, um total de 2.681.707 documentos foram identificados. Ao combinar os termos, antes pesquisados de forma separada, e refinar a busca, excluindo artigos de revisão e aqueles datados antes de 2005, foram captados 439 documentos.

Dentre esses documentos, foram encontradas publicações dos anos de 2005 até 2024 (existem 20 artigos publicados em 2024, até o dia da realização desta pesquisa). Foi observado um aumento significativo no número de estudos publicados, como exibido na Figura 3.

Figura 3 - Tendências no número de publicações de 2005 a 2024



Fonte: Dados da pesquisa, 2024.

Os dados de produção científica anual demonstram um aumento em 2005 de 6 para 24 artigos em 2010, o que representa um crescimento de cerca de 300% em cinco anos, e de 2011 de 22 para 36 artigos em 2021 (ano com maior número de publicações na área), o que corresponde a alta de 63,6% em dez anos, consagrando uma taxa de crescimento anual de

6,54%. Tal alteração na quantidade de publicações é um importante indicador de tendência de desenvolvimento no campo da pesquisa (Zhao *et al.*, 2022).

As publicações anuais em 2005 eram ≤ 6 , de 2006 a 2008, os resultados mostraram um crescimento de 8 para 30 artigos, respectivamente. Entre os anos de 2010 e 2021, a produção alcançou 36 artigos, o maior número de publicações nesta área. Sabendo da relevância do assunto, realizar uma análise histórica é extremamente válido para entender a construção do conhecimento sobre o tema (Arruda *et al.*, 2023).

Desse modo, o primeiro artigo publicado com argilomineral utilizando fármaco anticancerígeno, foi no ano de 2005, por Wang Zhong-Liang, que investigou a intercalação do agente antitumoral protótipo PM-19 e sua liberação *in vitro* em Hidróxidos Duplos em Lamelares (HDLs) - classe de sólidos lamelares, também conhecidas como argilas aniônicas. O estudo mostrou que os HDLs podem atuar como eficazes sistemas de liberação de substâncias ativas, nesse caso, proporcionando uma liberação sustentada do fármaco PM-19, sem que este perca sua atividade farmacêutica, contribuindo para redução da toxicidade em comparação a outras formas convencionais de dosagem e promovendo também maior eficácia e duração de ação prolongada, tornando promissores para utilização em terapias medicamentosas (Zhong-Liang *et al.*, 2005).

5.2 Distribuição, impacto, crescimento das fontes de publicação e artigos mais citados e referenciados.

Os artigos que fazem parte deste trabalho foram publicados em cerca de 255 periódicos, nos quais, é possível notar importante contribuição na construção do conhecimento sobre a utilização dos argilominerais no transporte de substâncias ativas. Na Tabela 4 foram elencados os 10 principais periódicos com maior número de publicações (97/439) correspondendo a uma porcentagem de 22% do total.

A revista com a maior quantidade de publicações, e, a que possui maior fator de impacto na área, foi a Applied Clay Science (27 publicações, 6,15%) seguida pela Nano Science and Technology Institute (NSTI) (13 publicações, 2,96%) e pela Cancer Research (10 publicações, 2,27%), respectivamente.

Nesse sentido, a revista internacional Applied Clay Science se destaca como principal fonte na área, pois, é uma revista internacional sobre física, química, geologia e tecnologia de argilas e argilominerais e tem como objetivo a publicação de manuscritos com foco em argilas, abrangendo temáticas que estão voltadas desde a síntese e purificação até a sua

aplicação em formulações de pesticidas e medicamentos e na produção de alimento para animais (Applied Clay Science, 2024). Já a Nano Science and Technology Institute (NSTI) visa promover e integrar tecnologias e cumpre essa missão através de programas de educação continuada, publicações científicas e alcance comunitário (NANO, 2024). A revista Cancer Research, baseia-se na publicação de manuscritos que ofereçam avanços conceituais e/ou tecnológicos sobre a biologia do câncer, sendo assim, também, extremamente relevante para o campo de pesquisa deste estudo (Cancer Research, 2024). A relação de citação entre os periódicos científicos e tecnológicos serve como uma manifestação de troca de conhecimento e a pesquisa de referência, formando sua base fundamental, relacionando periódicos de biologia do câncer e ciência dos materiais e suas tecnologias (Wei *et al.*, 2024).

Tabela 4 - Ranking dos 10 periódicos com maior número de publicações utilizando argilominerais como sistema de liberação de substâncias ativas para tratamento do câncer

Ranking	Periódico	H index	Total de publicações (porcentagem)
1	Applied Clay Science	18	27 (6,15%)
2	Nano Science and Technology Institute (NSTI)	2	13 (2,96%)
3	Cancer Research	8	10 (2,27%)
4	Plos One	9	9 (2,05%)
5	Clinical Cancer Research	8	8 (1,8%)
6	Colloids And Surfaces B-Biointerfaces	6	8 (1,8%)
7	Biomaterials	6	6 (1,36%)
8	Scientific Reports	5	6 (1,36%)
9	ACS Applied Materials & Interfaces	5	5 (1,13%)
10	Acta Biomaterialia	5	5 (1,13%)

Fonte: Dados da pesquisa, 2024.

Com relação aos artigos mais citados globalmente e ao número de citações, a Tabela 5 descreve os 10 principais. Nesse sentido, é possível observar uma variação no número de citações, que vai de 244 a 538, sendo 24,86 a média de citações por ano. Essa relação de citação dos periódicos científicos e tecnológicos é uma manifestação de troca de

conhecimento, com a pesquisa citada representando a vanguarda do conhecimento e a pesquisa de referência formando sua base fundamental (Wei *et al.*, 2024)

O artigo mais citado globalmente e mais referenciado (Tabela 5 e 6), foi o intitulado como “*Cytocompatibility and Uptake of Halloysite Clay Nanotubes*”, publicado em 2010, com autoria de Vergaro, pela *Biomacromolecules* (538 citações), esse também é o artigo mais referenciado pelos demais analisados.

Dessa forma, sendo utilizado como base para a construção do conhecimento na área, visto que, possui como objetivo principal a utilização da haloisita e o seu potencial como nanocarreador biocompatível, com capacidade de encapsular e liberar substâncias ativas, por meio da sua estrutura tubular oca de 50 nm de diâmetro externo e lúmen de 15 nm de diâmetro. Foram adicionados a diferentes culturas de células para testes de toxicidade, demonstrando que ela é atóxica até concentrações de 75 µg/mL, e sua localização dentro das células é nuclear (Vergaro *et al.*, 2010).

Tabela 5 - Ranking dos 10 artigos mais citados globalmente (continua)

Ranking	Título	Periódico	Ano	Citações totais (CT*)	CT por ano	Primeiro autor
1	Cytocompatibility and Uptake of Halloysite Clay Nanotubes	<i>Biomacromolecules</i>	2010	538	35,85	Vergaro, V.
2	Targeting MYCN in Neuroblastoma by BET Bromodomain Inhibition	<i>Cancer Discovery</i>	2013	491	40,92	Puissant, A.
3	Bioactive Silicate Nanoplatelets for Osteogenic Differentiation of Human Mesenchymal Stem Cells	<i>Advanced Materials</i>	2013	432	36	<u>Gaharwar, A.K.</u>
4	Selective Inhibition Of IDO1 Effectively Regulates Mediators Of Antitumor Immunity	<i>Immunobiology</i>	2010	427	28,47	Liu, X.D.
5	Poly(lactide)-vitamin E derivative/montmorillonite nanoparticle formulations for the oral delivery of Docetaxel	<i>Biomaterials</i>	2009	280	17,50	Feng, S.S

Tabela 5 - Ranking dos 10 artigos mais citados globalmente (conclusão)

Ranking	Título	Periódico	Ano	Citações totais (CT*)	CT por ano	Primeiro autor
6	Tumor Necrosis Factor Signaling Mediates Resistance to Mycobacteria by Inhibiting Bacterial Growth and Macrophage Death	<i>Immunity</i>	2008	270	15,88	Clay, H.
7	Gadd45 in Stress Signaling, Cell Cycle Control, and Apoptosis	<i>Advances in Experimental Medicine and Biology</i>	2013	267	22,25	Salvador, J.M.
8	Calcium-activated chloride channel ANO1 promotes breast cancer progression by activating EGFR and	<i>Proceedings of the National Academy of Sciences</i>	2013	250	20,83	Britschgi, A.
9	The retinoblastoma tumor suppressor controls androgen signaling and human prostate cancer progression	<i>The Journal of Clinical Investigation</i>	2010	248	16,53	Sharma, A.
10	Depletion of human regulatory T cells specifically enhances antigen-specific immune responses to cancer vaccines	<i>Blood</i>	2008	244	14,45	Morse, M.A.

CT* = Citações Totais

Fonte: Dados da pesquisa, 2024.

Sendo assim, das 18.019 referências captadas nas 439 publicações, a Tabela 6 lista os 10 artigos mais referenciados localmente. Os principais documentos abordam estudos voltados a utilização de argilominerais, em especial, nanotubos de haloisita e montmorillonita para liberação controlada de fármacos e substâncias, principalmente, em nanoformulações, a maioria, através de testes *in vitro*. Além disso, abordam estudos que abrangem testes de toxicidade desses argilominerais *in vivo*.

Tabela 6. Top 10 artigos mais referenciados localmente (continua)

Ranking	Título	Periódico	Ano	Nº de citações	Primeiro autor
1	Cytocompatibility and Uptake of Halloysite Clay Nanotubes	<i>Biomacromolecules</i>	2010	29	Vergaro, V.
2	Halloysite Clay Nanotubes for Loading and Sustained Release of Functional Compounds	<i>Advanced Materials</i>	2016	21	Lyov, Y.
3	Toxicity of halloysite clay nanotubes in vivo: a <i>Caenorhabditis elegans</i> study	<i>Environmental Science: Nano</i>	2015	20	Fakhrullina, G.I.
4	Halloysite Clay Nanotubes for Controlled Release of Protective Agents	<i>ACS NANO</i>	2008	20	Lyov, Y.M.
5	In-vitro release characteristics of tetracycline HCl, khellin and nicotinamide adenine dinucleotide from halloysite; a cylindrical mineral	<i>Journal of Microencapsulation</i>	2001	18	Price, R.R.
6	Evaluation of toxicity of nanoclays and graphene oxide in vivo: a <i>Paramecium caudatum</i> study	<i>Environmental Science: Nano</i>	2016	17	Kryuchkova, M.
7	Enzyme-activated intracellular drug delivery with tubule clay nanoformulation	<i>Scientific Reports</i>	2015	16	Dzamukova, M.R.
8	Use of clays as drug delivery systems: Possibilities and limitations	<i>Applied Clay Science</i>	2007	14	Aguzzi, C.
9	Montmorillonite as a drug delivery system: Intercalation and in vitro release of timolol maleate	<i>International Journal of Pharmaceutics</i>	2009	14	Joshi, G.V.

Tabela 6. Top 10 artigos mais referenciados localmente (conclusão)

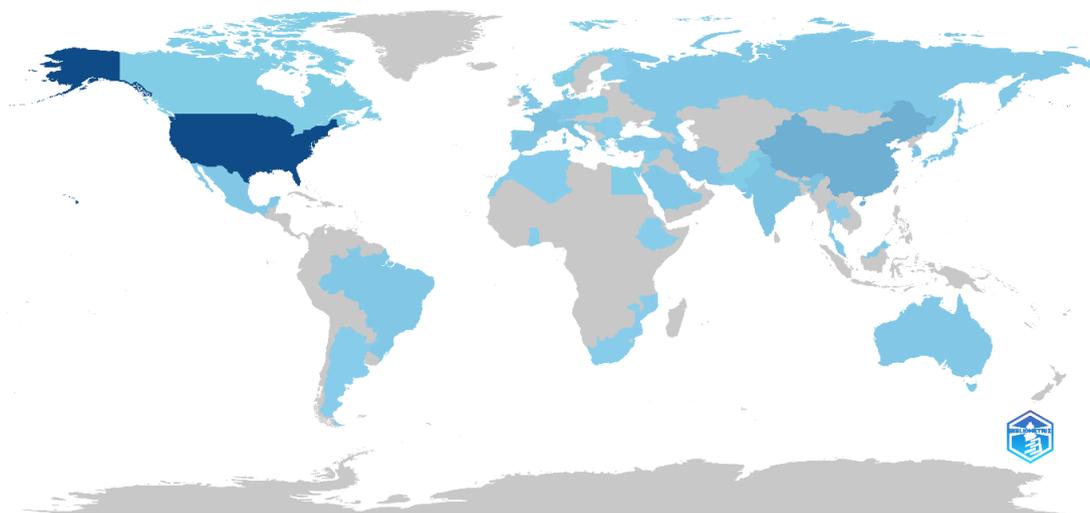
Ranking	Título	Periódico	Ano	Nº de citações	Primeiro autor
10	Functionalized halloysite nanotube by chitosan grafting for drug delivery of curcumin to achieve enhanced anticancer efficacy	<i>Journal of Materials Chemistry B</i>	2016	14	Liu, M.X.

Fonte: Dados da pesquisa, 2024.

5.3 Distribuição de autoria e coautoria, países/regiões, instituições e produtividade

Um importante indicador da produção científica de um país, é o número de publicações (Zhao *et al.*, 2022). Os argilominerais, de forma geral, atuam como veículos catiônicos inorgânicos e podem realizar trocas catiônicas e intercalação de fármacos e têm tido um crescente interesse. Para esse estudo, a literatura é originária de 53 países/regiões, como demonstrado na Figura 4, na qual o tom de azul se intensifica à medida que aumenta a frequência de publicações dos locais (Aguzzi *et al.*, 2007).

Figura 4 - Distribuição de países/regiões



* Azul escuro = maior frequência de publicações, Azul claro = menor frequência de publicações, Cinza = não participa das publicações.

Fonte: RStudio (pacote bibliometrix), 2024.

A Tabela 7 descreve os 10 principais países, em número de publicações, de acordo com o país do autor correspondente. Os Estados Unidos da América se destacam como o país mais produtivo (n=194 correspondendo a 44,19% do total) e também, como o país com o maior número de publicações em colaboração (n=39), seguido pela China, em segundo lugar

tanto em produtividade, como em número de publicações colaborativas (n=64, corresponde a 14,57%, sendo n=19 de colaboração internacional) e pela Itália (n=20, correspondendo a 4,55%, 8 em colaboração com outros países).

Tabela 7 - Descreve os 10 principais países, em número de publicações, de acordo com o país do autor correspondente

Ranking	País/região	Nº total de publicações	PSC*	PCC**
1	EUA	194	155	39
2	China	64	45	19
3	Itália	20	12	8
4	Coreia	15	11	4
5	Índia	14	11	3
6	Irã	13	12	1
7	Japão	11	11	0
8	Reino Unido	11	7	4
9	Brasil	10	5	5
10	França	10	7	3

*Publicações sem colaboração; **Publicações com colaboração de outros países

Fonte: Dados da pesquisa, 2024.

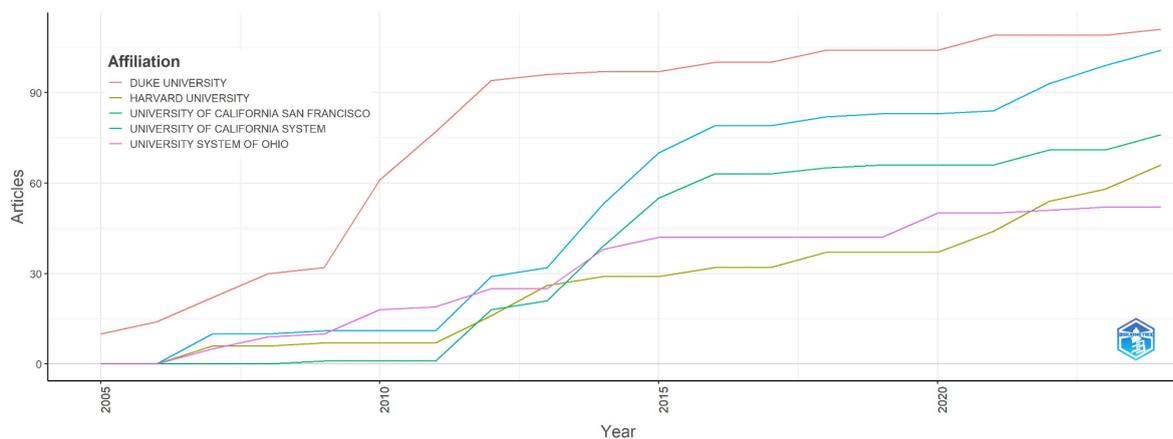
O protagonismo dos Estados Unidos (EUA) pode ser justificado devido ao papel significativo de instituições, como o “*National Cancer Institute*” principal agência do governo federal para pesquisa e treinamento em câncer e iniciativas como o “*Cancer Moonshot*” lançado em 2016 para acelerar a descoberta científica na pesquisa do câncer, promover maior colaboração e melhorar o compartilhamento de dados sobre o câncer, para beneficiamento da população americana. Além disso, investimentos realizados para área de pesquisa avançada, como imunoterapia e identificação de alvos terapêuticos, também são um forte indicativo que os EUA estão na linha de frente da pesquisa sobre o câncer (Cancer Institute, 2022).

A China, por sua vez, representando cerca de um quinto da população mundial, reconhece a importância do câncer para a saúde pública, no país asiático, há o desenvolvimento de redes sistemáticas para vigilância do cancro e também implementação de vários programas para controle e prevenção do câncer (Wei *et al.*, 2020). Além disso, uma análise realizada entre os anos de 2016 a 2020 para visualizar financiamento global para

pesquisa em câncer mostrou que a China foi responsável por cerca de 4,4% do total global, o que corresponde a aproximadamente US\$ 1,07 bilhões de dólares (McIntosh *et al.*, 2023).

Com isso, em todo o mundo, cerca de 769 instituições contribuíram para as publicações relacionadas à utilização de argilominerais como sistema de liberação de substâncias ativas para o tratamento do câncer. Dentre elas, as que possuem maior destaque são: *Duke University*, *University Of California System* (Universidade privada de pesquisa em Durham, Carolina do Norte, Estados Unidos), *University Of California San Francisco* (Universidade pública de pesquisa em São Francisco, Estados Unidos), *Harvard University* (Universidade privada de pesquisa em Massachusetts, Estados Unidos), *University System Of Ohio* (Sistema universitário público em Ohio, Estados Unidos), todas pertencentes ao território estadunidense e que ao longo dos últimos anos, tem demonstrado um aumento na quantidade de publicações como demonstra a Figura 5.

Figura 5 - Top 5 afiliações mais relevantes e o crescimento de publicações ao longo dos últimos anos



Fonte: RStudio (pacote bibliometrix), 2024.

Nessa perspectiva, com base nos países e instituições, os 439 documentos recuperados foram publicados por um total de 3109 autores. Cada artigo possui em média 8,95 co-autores, sendo apenas 2 de autoria única e 27,56% co-autores internacionais. A Tabela 8 elenca os 10 autores com maior impacto e com maior produtividade em número de documentos. O autor Lyerly H.K (Duke University Hospital) foi considerado o mais produtivo (n=24), seguido por Clay T.M (Duke University Hospital), que entre os mais produtivos (n=22), é também o mais citado (n=20) e Morse M.A (Departments of Medicine) (n=21). As publicações de Lyerly H.K foram as mais citadas (total de 1683 citações) e o índice H é 17 – sendo assim, também considerado o autor de maior impacto dentre os demais. Esse índice H é calculado com base

no número de artigos publicados por um pesquisador e no número de citações que cada artigo recebe, visando descrever a produtividade científica e o impacto dos pesquisadores (Chen *et al.*, 2024).

Tabela 8. Ranking dos 10 autores com maior produtividade, maior impacto

Ranking	Autores	Nº de publicações	Nº de citações	Índice H
1	Lyerly, H.K.	24	18	17
2	Clay, T.M	22	20	16
3	Morse, M.A.	21	17	16
4	Osada, T.	21	16	15
5	Marsh, C.B.	14	4	10
6	Gustafson, W.C	13	7	11
7	Weiss, W.A.	12	7	11
8	Eubank, T.D.	10	3	7
9	Li, Y.L.	10	9	10
10	Yang, X.Y.	10	10	8

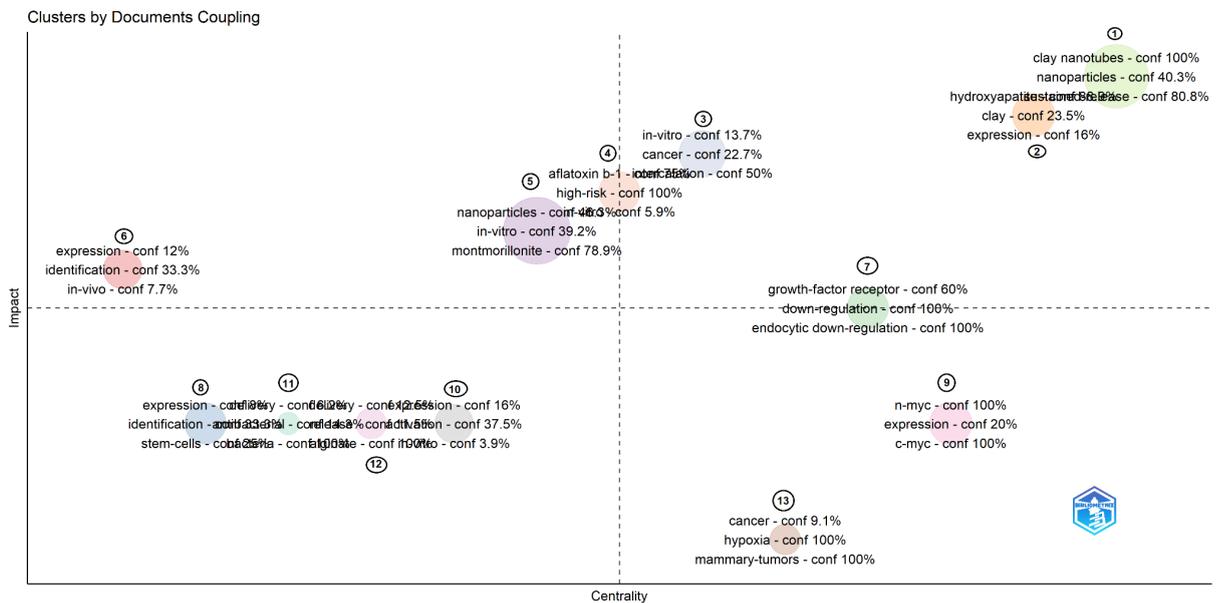
Fonte: Dados da pesquisa, 2024.

5.4 Análise das tecnologias e interesses científicos a partir da análise de rede de acoplamento de documentos com base em similaridade e impacto

Foi realizada uma análise de rede de acoplamento para detectar clusters em um mapa bidimensional, ilustrado na Figura 6, no qual o eixo X representa a centralidade, que determina a importância do tema e o eixo Y indica o impacto, medido pela pontuação média de citação. Ao todo foram analisados 106 documentos. Esse acoplamento relaciona elementos muito semelhantes entre si e que diferem dos elementos encontrados em outros clusters. Além disso, a densidade dos clusters pode ser utilizada como uma medida da amplitude do estudo realizado na área de tópico específica (Arruda *et al.*, 2023).

Tratando-se de amplitude de impacto, temos: cluster 1 > cluster 2 > cluster 3 > cluster 4 > cluster 5 > cluster 6 > cluster 7 > cluster 8 > cluster 9 > cluster 10 > cluster 11 > cluster 12 > cluster 13. Nos quais, o de maior centralidade é representado pelo cluster 1 e o que mais se distancia dessa centralidade é o cluster 6.

Figura 6 - Agrupamento por acoplamento de documentos com palavras-chave



Fonte: RStudio (pacote bibliometrix), 2024.

Cluster 1 (Fig 6): Uso de nanotubos de haloisita como sistema de liberação de fármaco. Este cluster possui o maior impacto (2.152) dentre os demais e inclui três palavras-chave, como *clay nanotubes* (100%), *nanoparticles* (40,3%) e *sustained-release* (80.8%). Estas palavras estão relacionadas entre si e definem os estudos para compreensão do conhecimento voltado à utilização de nanotubos/nanopartículas de haloisita como sistema de liberação controlada de fármacos anticancerígenos.

Um estudo realizado por Vergaro e autores (2012) investigou a utilização de nanotubos de haloisita como um sistema de liberação para o fármaco resveratrol em células cancerígenas, objetivando otimizar sua eficácia no tratamento. Desse modo, a liberação do fármaco foi analisada a partir de um meio de tampão fosfato em pH fisiológico, obtendo liberação sustentada dentro de 48 horas, assim, permitindo que o fármaco atuasse de maneira mais eficaz nas células cancerígenas (MCF-7; células de câncer de mama), devido ao maior tempo de exposição. Isso sugere que o sistema utilizado com nanotubos de haloisita é eficaz para liberação controlada do resveratrol, demonstrando a viabilidade desse argilomineral como sistema de entrega de fármacos em células cancerígenas (Vergaro; Lvov; Leporatti, 2012).

Já Riela *et al.* (2014) investigou nanotubos de haloisita funcionalizados com sais de triazólio (f-HNT), para transportar curcumina, e assim, avaliar sua atividade cancerígena. A liberação da curcumina foi analisada sob diferentes meios, que simulavam condições fisiológicas, e os resultados *in vitro* demonstraram que a curcumina, carregada nos nanotubos de haloisita funcionalizados, apresentou efeitos citotóxicos consideráveis sob diversas linhagens de células cancerígenas HA22T/VGH, SW1736 e BCPAP. Além disso, destacou-se que a curcumina foi liberada de forma controlada e dependente de pH, pelos nanotubos funcionalizados de haloisita, principalmente em ambientes ácidos, o que pode sugerir que a formulação pode ser eficaz para via oral e que essa abordagem de entrega pode se configurar como uma estratégia viável, tanto para melhoria da biodisponibilidade, como da eficácia terapêutica na terapia anticâncer.

Modelos de liberação com fármaco doxorrubicina (DOX) foram avaliados, como o estudo realizado por Yang *et al.*, 2016 (Yang *et al.*, 2016) que utilizou nanotubos de haloisita associado a quitosana para carregamento da DOX no tratamento do câncer de mama. Os nanocompósitos melhoraram a hemocompatibilidade, com valores de IC₅₀ para células MCF-7 (células do câncer de mama) de 1,17 µg/mL, enquanto para DOX livre foi de 2,43 µg/mL. Os nanocompósitos aumentaram os efeitos apoptóticos das células MCF-7, induziram danos mitocondriais e nucleares. Já *in vivo*, em camundongos portadores do carcinoma mamário 4T1 a taxa de inibição tumoral foi de 83,5% enquanto para a DOX livre foi de 46,1%. Todos os camundongos tratados com os nanocompósitos sobreviveram em 60 dias, mostrando menos cardiomiócitos rompidos e nenhuma toxicidade sistêmica. Assim, o nanocarreador de DOX projetado mostrou aplicação promissora no tratamento de tumores.

Além disso, é importante destacar que o pó do biomaterial haloisita é atóxico até uma concentração de 75 µg/mL como destacado anteriormente por Vergaro *et al.*, 2010. Com o aumento da concentração até 1000 µg/mL, há uma clara diminuição da viabilidade celular (menos pronunciada para maior tempo de incubação) (Vergaro *et al.*, 2010). Porém, quando houve a adição de um agente polication na superfície da haloisita, houve mudanças na organização celular de células A549 (linhagem de células do câncer de pulmão), induzida por esse complexo, levando a um aumento significativo no número e no tamanho de vacúolos e vesículas citoplasmáticas, formando núcleo em forma de ferradura, todos causados pelos polications utilizados na superfície do nanotubo (Tarasova *et al.*, 2019).

Outro estudo realizado por Ahmed *et al.* (2015) demonstram que a haloisita diminui a viabilidade celular de células HepG2 e HCT116 de maneira dependente da concentração com atividade citostática de 250 g/mL e 500 g/mL e citotoxicidade a 1000 g/mL. Já para os

linfócitos periféricos humanos exercem toxicidade citogenética a 1000 g/mL ao bloquear a passagem do ciclo celular. Esse perfil de segurança justifica suas aplicações farmacêuticas e biomédicas comerciais com base em sistemas carreadores para sustentação da liberação de fármacos, como anteriormente descrito.

Cluster 2 (Fig 6): Uso de scaffolds com montmorillonita/hidroxiapatita e policaprolactona como mimetizador de ambiente celular ósseo para crescimento tumoral como modelo de tumor *in vitro* 3D. Esse cluster inclui as palavras-chave *hydroxyapatite* (88.9%), *clay* (23.5%) e *expression* (16%) e é o segundo maior impacto (2.093) entre os clusters. A semelhança entre si das palavras-chaves identifica os estudos com a abordagem atrelada ao uso dos compósitos utilizando argilominerais em modelos *in vitro*, para investigar o seu uso no microambiente tumoral. Mais especificamente o uso de montmorillonita/hidroxiapatita e policaprolactona.

É importante destacar que para investigar a biologia das células cancerígenas para determinar a eficácia dos fármacos anticancerígenos, modelos *in vivo* e substratos bidimensionais têm sido utilizados, mas por exemplo, o ambiente ósseo é mal refletido por esses sistemas convencionais. A recente introdução do modelo de tumor *in vitro* 3D trouxe melhorias consideráveis na pesquisa do câncer ao superar limitações da cultura 2D, porém precisam ser melhorados para revelar processos biológicos fundamentais à iniciação e a progressão do câncer (Katti *et al.*, 2016).

Assim, um estudo realizado por Katti *et al.* (2016) utilizou montmorillonita-Na (MMT) modificada com aminoácido 5-aminovalérico, biomineralizou com hidroxiapatita (HAP) e preparou um *scaffolds* 3D com policaprolactona (PCL) como um modelo de câncer de próstata 3D mimético de osso, formando tumoroides tridimensionais. A HAP permanece dentro das lamelas da MMT e a PCL forma o revestimento dos *scaffolds*, além de imitar a estrutura do tecido de tumor. No geral, esses *scaffolds* tem como principal papel mimetizar a formação mineral óssea, e foram semeados com células-tronco mesenquimais/estromais humanas (hMSCs) após se diferenciarem em osteoblastos e com células de câncer de próstata humano (HPCCs).

Nesse mesmo sentido, Molla e colaboradores (2017) estudaram esses *scaffolds* com o mesmo objetivo, porém utilizando uma cultura de células exclusiva denominada “cultura sequencial (SC)” e foi aplicado para criar o nicho-osso-mimética para colonização de células do câncer de próstata. Os resultados obtidos demonstraram que a cultura sequencial dos

scaffolds mostrou formação de tumores ou microtecidos, a partir de células redondas organizadas e densamente compactadas semelhantes a tumores *in vivo*. Sendo assim um sistema modelo para estudo de interações entre células de câncer de próstata e microambiente ósseo. Essa técnica tem efeitos significativos na expressão de genes-chaves relacionados à metástase e pode ser aplicado para recapitular o comportamento mais consistente das células cancerígenas osteotrópicas na compreensão da biologia do tumor (Molla; Katti; Katti, 2017).

Já Kar *et al.* (2020) utilizou os mesmos *scaffolds* de PCL/HAP/MMT para criar um microambiente metastático ósseo só que utilizando células de câncer de mama. Esses materiais foram cultivados com células-tronco mesenquimais humanas (MSCs) osteogenicamente diferenciadas e com células de câncer de mama tanto MCF-7 quanto MDA-MB-231. Os resultados mostraram aumento na expressão de fatores relacionados a Wnt (Wnt-5a, β -catenina, AXIN2 e LRP5), demonstrando que a sinalização Wnt/ β -catenina governa a osteogênese dentro do microambiente ósseo que abriga o tumor, levando à metástase óssea. Esses scaffolds fornecem uma abordagem de teste exclusiva para análise das vias de metástase do câncer.

Cluster 3 (Fig 6): Uso de hidróxido duplo lamelares (HDL) como sistema de liberação de fármacos anti cancerígeno ou na medicina teranóstica. Este cluster apresenta as seguintes palavras-chave: *in-vitro* (13.7%), *cancer* (22.7%) e *intercalation* (50%). As palavras-chaves relacionadas indicam os estudos realizados *in vitro*, para o tratamento de câncer, envolvendo o uso de HDL e hidrotalcita (Hct) e seus aspectos toxicológicos, como sistema carreador de fármaco antitumoral, como vacina, como agente de diagnóstico e tratamento ou agente de preventivo de câncer.

Mas, antes de iniciar o estudo do uso de materiais inorgânicos para a saúde, é importante estabelecer diretrizes sobre sua toxicidade potencial para aplicações prática como o estudo realizado por Choi *et al.*, (2009) que avaliou a toxicidade da argila aniônica hidróxido duplo lamelar, em células epiteliais pulmonares humanas, células de carcinoma A549 e células L-132 normais, e comparada com a de outras linhagens de células de câncer humano, como células de adenocarcinoma cervical (HeLa) e células de osteossarcoma (HOS). Essas nanopartículas presentes mostraram poucos efeitos citotóxicos na proliferação e viabilidade de células em altas concentrações <250 μ g/mL em 48 h. Porém a exposição em altas concentrações 250-500 μ g/mL por 72 h resultou em uma resposta inflamatória com estresse oxidativo e danos à membrana, que varia com o tipo de célula (A549>HOS>HeLa).

Dessa forma, Mokhtari *et al.*(2021) realizou um estudo *in vitro* com um sistema contendo curcumina (Cur) associada a galactose(Gal)/HDL em células cancerígenas. Os resultados obtidos mostraram que a liberação foi controlada e dependente do pH, as condições ácidas favoreceram a liberação, o que é interessante para uma entrega direcionada a células cancerígenas. O sistema apresentou baixa citotoxicidade e a excelente biocompatibilidade das nanopartículas HDL e Gal-HDL contra células L929 e HepG2. Além disso, as nanopartículas direcionaram e inibiram o crescimento de células cancerígenas por meio do reconhecimento mediado pelo receptor ASGP, em comparação com a Cur livre e nanohíbrido Cur/LDH, enquanto não apresentaram citotoxicidade notável contra células normais. Ademais, a modificação com Gal, melhorou (5 vezes mais do que a Cur livre) tanto a captação celular quanto a atividade antitumoral do sistema de entrega.

Além dessas aplicações é importante destacar o uso das argilas HDL como agentes de intercalação, na introdução de frações biologicamente rastreáveis para a aproveitar tanto o diagnóstico quanto o destino biológico dos materiais transportadores. Uma vez que agentes de contraste para imagens de raios X, ressonância magnética e rádio podem ser utilizadas para rastrear esses nanocarreadores, baseados em radioisótopos por emissão de fóton único, como agentes de contraste. Dessa forma, um estudo realizado por Kim *et al.* (2020) intercalou o metotrexato e o radioisótopo Co-57 incorporado no espaço interlamelar. O Co-57 não alterou a fase cristalina, e foi altamente estável no soro humano, com quase 90% de retenção após 48h. A captação celular foi alta em células CT-26 com ~60ID%, demonstrando alta supressão das células. Para avaliar a capacidade diagnóstica, imagens de tomografia computadorizada por emissão de fóton único *in vivo* foram investigados em modelo de camundongo xenoenxertado CT-26, o sinal no tecido tumoral começou a aparecer em 1 h, acumulou-se no tumor por 3 h e então pôde ser excretado dentro de 6 h.

Nesse mesmo sentido, Zhang *et al.* (2021) criou uma nanovacina para induzir a imunidade antitumoral mais forte no baço por meio de injeção intravenosa para imunidade antitumoral mais forte para prevenção e tratamento de tumores. Os HDL foram intercalados com o antígeno modelo ovoalbumina e bioadjuvante CpG. Esse sistema promoveu células dendríticas para apresentar a maior parte do antígeno e, além disso, mostrou maior enriquecimento do baço, induziu respostas imunes antitumorais e preveniu o crescimento do tumor E.G7-OVA no modelo de camundongo. Sendo assim, este estudo demonstra que a eficácia terapêutica das nanovacinas podem ser bastante aumentadas pela entrega direcionada ao baço por meio da via de vacinação adequada.

Assim, HDL não é agudamente tóxica em concentrações práticas e os efeitos toxicológicos das nanopartículas em células de câncer de pulmão cultivadas podem ser úteis no projeto e desenvolvimento de carreadores de administração para direcionamento a células cancerígenas. Além disso, um material candidato potencial para medicina teranóstica e o seu uso pode ser bastante aumentado pela entrega direcionada de nanovacinas por meio da via de vacinação adequada.

Cluster 4 (Fig 6): Montmorillonita como adsorvente para a adsorção de aflotoxinas cancerígenas. As palavras-chave deste cluster são: *aflatoxin b-1* (75%), *high-risk* (100%) e *in-vitro* (5.9%). Relacionadas entre si, as palavras-chave definem aspectos que abordam fatores relacionados à utilização de argilas, como atenuantes dos efeitos tóxicos relacionados à, principalmente, a micotoxinas, abordando tanto estudos *in vitro* quanto *in vivo*.

Nessa perspectiva, Abbès *et al.* (2008) investigou a adsorção da aflatoxina B1 pela montmorillonita tunisiana em soluções aquosas e, avaliou os efeitos protetores em um modelo animal (ratos) e em células do câncer colorretal (Caco-2). Assim, a montmorillonita, foi testada em três concentrações (0,5, 1 e 2 mg/mL) diferentes e a liberação da aflatoxina avaliada em meio aquoso. Nos estudos *in vitro*, a adição de AFB1 diminuiu significativamente a viabilidade das células cancerígenas, com mais de 60% de mortalidade depois de 12 horas. Todavia, quando tratadas com a montmorillonita tunisiana ou com a argila juntamente com a aflatoxina, a mortalidade foi menor que 40% indicando um efeito protetor. No que se refere aos testes *in vivo*, alterações nos parâmetros bioquímicos foram observadas nos ratos que tiveram sua dieta contaminada com a aflatoxina, como aumento na atividade enzimática, principalmente, nas enzimas hepáticas, ALT (alanina aminotransferase), AST (aspartato aminotransferase) e LDH (lactato desidrogenase), o que indica danos hepáticos, além de diminuição nas atividades de séricas de proteínas totais, creatinina e também triglicerídeos. O efeito protetor de montmorillonita também foi observado nos modelos animais, que tratados com a argila sozinha ou em combinação, apresentaram resultados semelhantes ao grupo com dieta livre de aflatoxinas (Abbès *et al.*, 2008).

Já Brown *et al.*, 2012, objetivou avaliar a toxicidade de micotoxinas, especificamente, aflatoxina B1 (AFB1) e fumonisina B1 (FB1) e também, investigar a eficácia do NovaSil, um pó à base de argila utilizado na desintoxicação. Para intercalação, foram utilizadas argilas refinadas, nesse caso, a montmorillonita de tamanho de partícula uniforme (UPSN), que foi testada para verificar a sua capacidade de se ligar a essas micotoxinas. Assim, a liberação das

micotoxinas aconteceu em condições variadas de pH, importantes para entender como a argila vai interagir com as toxinas no ambiente fisiológico. A avaliação foi feita *in vivo*, utilizando o bioensaio com *Hydra vulgaris*, os resultados mostraram que a UPSN possui uma grande capacidade de adsorver as micotoxinas (AFB1 e FB1), reduzindo sua toxicidade, de forma significativa, em *Hydra vulgaris*.

Assim, sugere-se que a montmorillonita é eficaz na diminuição dos efeitos tóxicos ocasionados pelas aflatoxinas e a sua utilização pode ser uma estratégia eficaz para diminuir a intensidade dos efeitos tóxicos das micotoxinas, configurando-se como uma inovação na triagem de desintoxicantes, contribuindo tanto para segurança alimentar, como para saúde pública em geral (Brown *et al.*, 2012).

Cluster 5 (Fig 6): Uso montmorillonita e Laponita[®] como nanoargilas na formação de nanocompósitos. Este cluster inclui as palavras-chave: *nanoparticles* (46.3%), *in-vitro* (39.2%) e *montmorillonite* (78.9%). A relação existente entre as palavras-chave define estudos que utilizam os argilominerais como veículos para entrega de fármacos, muitos deles, dando ênfase também à citotoxicidade.

Nessa perspectiva, Kevadiya *et al.*, 2012, publicaram um estudo investigando a intercalação do fármaco 5-fluoracil (5-FU) em argila (montmorillonita) para formação de nanocompósito com biopolímero quitosana. A intercalação do fármaco foi realizada a partir de um método de troca iônica. Para avaliação *in vitro*, foram utilizadas culturas de células linfocitárias humanas, para avaliar a genotoxicidade e para os testes de viabilidade celular, utilizou linhagem de células epiteliais de adenocarcinoma de pulmão células A549. Os resultados indicaram uma diminuição expressiva nos danos ao DNA, quando intercalados fármaco e a argila e formulado em compósitos.

Já *in vivo*, ratos wistar foram testados após administração oral do fármaco, e foi observado que os níveis do fármaco encontrado nos tecidos e no plasma, permaneciam na janela terapêutica, indicando menor toxicidade se comparado ao 5-FU puro. Além disso, os dados de liberação mostraram que o fármaco liberado depois de 12 horas, foi cerca de 16% em pH 1,2 e 17% em pH 7,4. O estudo concluiu que a intercalação, além de promover uma redução da toxicidade, também foi capaz de manter a eficácia do fármaco, configurando-se como uma estratégia viável e promissora nas terapias anticâncer (Kevadiya *et al.*, 2012).

Já Gonçalves *et al.*, 2014, propôs o desenvolvimento e avaliação de nanohíbridos de laponita/doxorubicina/alginate (LP/Dox/AG) sensíveis ao pH, com o objetivo de otimizar a

eficácia do tratamento utilizando doxorrubicina, numa tentativa de superar a resistência desse fármaco a ambientes ácidos, típicos de alguns tumores. Para a realização do estudo, células cancerígenas foram utilizadas em variados valores de pH (7.4, 6.5, 5.0, 3.0 e 1.0), esse último para simular ambientes diversificados (tumores e vesículas endolisossomais). Os resultados obtidos mostraram que a liberação do fármaco aumentou à medida que o pH diminuiu, com 45,5% de liberação, em sete dias, com pH 1.0, o que indica que os nanohíbridos, podem liberar mais fármaco em ambientes que mimetizam o microambiente tumoral (mais ácido).

Além disso, os nanohíbridos podem ser efetivamente internalizados por células CAL-72 (uma linhagem de células de osteossarcoma) e exibem uma citotoxicidade notavelmente maior para células cancerígenas do que o Dox livre, sugerindo um grande potencial como biocompatibilidade, alta capacidade de carga do fármaco e liberação responsiva a estímulos, podendo ser utilizado como plataforma o tratamento de câncer (Gonçalves *et al.*, 2014).

Cluster 6 (Fig 6): Imunoterapia e ensaios *in vivo* e *in vitro*. Este cluster é o que mais se distancia da centralidade e, tem como palavras-chave: *expression* (12%), *identification* (33.3%) e *in-vivo* (7,7%). As palavras-chave relacionadas não abordam a utilização de argilominerais e nem seu uso para tratamento do câncer, em contrapartida, aborda aspectos relacionados à imunoterapia e ensaios *in vivo* e *in vitro*.

Nesse sentido, o estudo de maior impacto apresentado neste cluster, é o trabalho de Hartman *et al.*, 2007, objetiva investigar, a partir de estudos *in vivo*, a resposta do transcriptoma, após infecção por adenovírus, através da regulação mediada por MyD88 (Myeloid Differentiation Primary Response 88). Para isso, camundongos foram infectados e a infecção foi analisada em diferentes momentos. Os dados obtidos demonstraram que a infecção por adenovírus foi capaz de induzir uma resposta significativa e sobretudo, rápida, no transcriptoma, levando a ativação de células T e produção de anticorpos contra o adenovírus (Hartman *et al.*, 2007).

Cluster 7 (Fig 6): Utilização de vacinas para indução de atividade antitumoral. Este cluster apresenta como palavras-chave: *growth-factor receptor* (60%), *down-regulation* (100%) e *endocytic down-regulation* (100%). Assim, como o cluster 6, a temática que relaciona as palavras-chave não está voltada a utilização de argilominerais na terapia anticâncer, os estudos definidos nesse cluster abordam, em sua maioria, a utilização de vacinas para indução de atividade antitumoral.

Assim, *Hartman et al.*, 2010, publicou um estudo avaliando a eficácia de vacinas direcionadas a um antígeno tumoral (HER2), com o objetivo de inibir o crescimento de tumores HER2⁺. Desse modo, utilizou um modelo de células de câncer de mama (4T1-HER2⁺) para avaliação da eficácia e também, modelos animais (camundongos). Os resultados demonstraram que a vacinação levou a uma resposta imune eficaz, com a produção de anticorpos e ativação de células T. *In vivo*, a vacinação inibiu, de forma significativa, o crescimento do tumor em camundongos não expostos, o que sugere que as vacinas adenovirais possuem potencial para utilização no tratamento contra cânceres HER2⁺ (*Hartman et al.*, 2010).

Cluster 8 (Fig 6): Utilização de estudos com células-tronco *in vivo* e *in vitro*. As palavras-chave *expression* (8%), *identification* (33.3%) e *stem-cells* (25%) fazem parte desse cluster. A relação encontrada entre elas envolve fatores voltados ao câncer, mas dessa vez, utilizando como abordagem a utilização de estudos com células-tronco *in vivo* e *in vitro*.

Desse modo, o estudo de maior impacto publicado foi escrito por *Tabor et al.*, em 2011, e objetivou investigar, *in vitro*, tanto a presença como as características de células-tronco cancerígenas na população lateral em cânceres de cabeça e pescoço. Para avaliar a sensibilidade dessas células, o fármaco 5-fluorouracila (5-FU) foi utilizado. Os resultados obtidos mostraram que as células na população lateral demonstraram maior resistência ao fármaco em comparação com as células cancerígenas que não estavam nessa população, sugerindo que a presença dessas células na população lateral pode agravar a resistência a terapias anticâncer e a recidiva do câncer (*Tabor et al.*, 2011)

Cluster 9 (Fig 6): Estratégias terapêuticas para o tratamento de neuroblastoma, por meio do estudo do gene MYCN. Este cluster tem como palavras-chave: *n-myc* (100%), *expression* (20%) e *c-myc* (100%). A relação entre elas aborda, em sua maioria, estratégias terapêuticas voltadas ao tratamento de neuroblastoma, por meio do estudo do gene MYCN.

Assim, *Puissant et al.*, 2013, publicou um artigo que objetivou investigar a inibição dos bromodomínios BET, como estratégia terapêutica para o tratamento do neuroblastoma, o foco do estudo foi a amplificação do gene MYCN e sua relação com a sensibilidade a inibidores de bromodomínios (JQ1). Desse modo, foram utilizadas linhas celulares de neuroblastoma, com destaque para aquelas que apresentam amplificação do gene MYCN e também, modelos animais para testar a eficácia com inibidores de bromodomínios. Os resultados *in vitro* mostraram que a inibição dos bromodomínios BET levou a expressão

reduzida do programa transcricional do gene (MYCN), colaborando para inibição do crescimento células e induzindo apoptose nas células cancerígenas.

No que se refere, aos dados obtidos nos modelos animais, foi visto que a inibição resultou em uma vantagem importante para a sobrevivência nos modelos *in vivo* de neuroblastoma, configurando-se como um potencial terapêutico promissor em pacientes com esse tipo de câncer (Puissant *et al.*, 2013).

Cluster 10 (Fig 6): Estudos voltados aos processos de regulação, mutação e expressão do câncer. Este cluster possui como palavras-chave: *expression* (16%), *activation* (37.5%) e *in-vitro* (3.9%). Além de possuir menor impacto dentre os anteriores, o cluster não possui estudos com utilização de argilominerais no tratamento de câncer, no entanto, define estudos voltados aos processos de regulação, mutação e expressão que estão presentes em vários tipos de câncer, principalmente, aqueles que atingem a população infantil.

Nesse sentido, Jablonowski *et al.* 2022 objetivou investigar mecanismos de expressão do TERT em tumor de Wilms (câncer renal infantil), para isso utilizou várias linhagens celulares, como a linhagem de leucemia promielocítica aguda (NB4) e células do tumor de Wilms (WiT49; PDM182) e também, modelos animais (camundongos). Os resultados obtidos inferem que a expressão do TERT é regulada por mutações no promotor, hipermetilação e também pela expressão de WT1 e N-MYC, genes que atuam na oncogênese. Assim, o entendimento sobre a relação entre WT1 e N-MYC é extremamente válido para a compreensão da regulação no tumor de Wilms e a manipulação desses caminhos é uma estratégia que pode oferecer novas oportunidades para o tratamento do cancro (Jablonowski *et al.*, 2022).

Cluster 11 (Fig 6): Uso de Laponita[®] como nanoargilas para tintas de impressão 3D. Este cluster possui como palavras-chave: *delivery* (6.2%), *antibacterial* (14.3%) e *bacteria* (100%). A relação que existe entre as palavras-chave define estudos voltados ao desenvolvimento de modelos 3D e as melhorias que podem ser alcançadas para o tratamento do câncer de mama com a utilização dessa abordagem.

Su *et al.* 2023 objetivou investigar os efeitos terapêuticos de nanopartículas de curcumina em um modelo de tumor 3D, com o intuito de trazer melhorias a eficácia do tratamento do câncer de mama, de forma especial, em células metastáticas (MDA-MB-231). Para isso, as nanopartículas foram preparadas com Pluronic (F127) – um surfactante polimérico não iônico que foi combinado com curcumina, e em seguida foi incorporada a

tintas de impressão 3D usando alginato de sódio, gelatina e Laponita® como matérias-primas. A liberação do fármaco foi estudada em solução tampão com valores de pH diferentes, que correspondem, ao pH do plasma (7.4), ao ambiente extracelular do tumor (6.5) e ao interior da célula tumoral (5.0), de modo a entender como o ambiente pode afetar a liberação do fármaco.

Nesse sentido, os resultados obtidos demonstraram que as nanopartículas de curcumina são mais eficazes em ambientes ácidos, ambiente característico do interior de células tumorais, visto que a liberação das nanopartículas foi maior em pH 5.0, em comparação com pH 6.5 e 7.4 ao longo de 168 horas. Além disso, o estudo conclui que a combinação entre modelos de tumor 3D e nanomateriais oferecem uma plataforma alternativa e com grande potencial para utilização em tratamentos para o câncer (Su *et al.*, 2023).

Já Su *et al.*, 2024 desenvolveu *scaffolds* híbridos que foram impressos em 3D para serem utilizados como uma plataforma local de entrega de fármacos, com o objetivo de evitar a recorrência do tumor após a cirurgia, nesse caso, tratando-se de câncer de mama. Para isso, utilizou-se como matérias-primas: alginato de sódio, Laponita® e quitosana enxertada com ácido cafeico. Assim, o teste de liberação *in vitro* demonstrou uma taxa de inibição tumoral em células de câncer de mama equivalente a $73,77\% \pm 1,68\%$ em 14 dias. Além disso, testes em modelos animais mostraram que a implementação dos andaimes em defeitos cirúrgicos pode inibir células cancerígenas que restaram em condições pós-operatórias, reduzir inflamação e promover a angiogênese. O que sugere que a abordagem em questão possui grande potencial na cicatrização de feridas e prevenção da recorrência do tumor (Su *et al.*, 2024).

Cluster 12 (Fig 6): Uso de montmorillonita para formar nanocompósitos utilizando polímeros interpenetrantes sensíveis ao pH. Este cluster tem como palavras-chave: *delivery* (12.5%), *release* (11.5%) e *alginate* (100%). As palavras-chave relacionadas definem estudos que abordam a utilização de nanocompósitos, argilominerais em sua formulação, como sistema de entrega de fármacos, em especial, o erlotinibe.

Sendo assim, Bera *et al.*, 2020, teve como objetivo a síntese e caracterização de nanocompósitos baseados em carboximetil galactomanana de feno-grego e poli(N-isopropilacrilamida-co-N,N'-metileno-bis-acrilamida) com bentonita, para entrega do fármaco erlotinibe (ERL) em células de câncer de pulmão (A549), com o intuito de suprimir a proliferação celular demasiada. Para isso, o fármaco foi incorporado nas matrizes dos nanocompósitos e a eficiência da encapsulação foi analisada mostrando valores entre 93 –

100%. Além disso, a liberação do fármaco também foi estudada, utilizando condições ácidas (0,1 N HCl, pH 1,2) durante as primeiras 2 horas, seguida por um ambiente neutro (pH 6,8, buffer fosfato) até 8 horas.

Os resultados obtidos demonstraram um padrão inicial de liberação rápida (59 –92% dentro de 2 horas) seguida por uma liberação sustentada ao longo de 8 horas (62 –98%), ademais, foi visto que a formulação carregada com o fármaco suprimia a proliferação das células cancerígenas e promovia maior apoptose se comparada com o fármaco puro, conforme foi detectado através de análises de captação celular e ensaio de coloração. Dessa forma, concluiu-se que o desempenho dos nanocompósitos é superior comparado ao fármaco em sua forma pura, visto que, obteve-se uma alta eficiência de encapsulação e uma liberação controlada, além de impacto importante na indução da apoptose, configurando-se como uma estratégia promissora para o tratamento do cancro (Bera *et al.*, 2020).

Já, em 2024, Bera e colaboradores realizaram um novo estudo, para desenvolvimento e caracterização de esferas de alginato reforçadas com nanocompósitos de Curdlan e montmorilonita para o transporte de fármacos (erlotinibe) no tratamento de câncer de mama triplo-negativo – subtipo caracterizado pela ausência de três marcadores específicos usados para classificação e tratamento do câncer de mama. Assim, a liberação foi avaliada em dois meios, o primeiro em pH 1,2, numa concentração de 0,1 mol/L de HCL e o segundo, em tampão fosfato com pH 6,8, sendo as amostras analisadas por meio de um espectrofotômetro UV-Vis em intervalos regulares. Os dados obtidos *in vitro* mostraram que a eficiência da encapsulação do fármaco nas esferas variou de 49,35% a 93,01%, com perfis de liberação sustentada, além disso, uma maior sensibilidade e efeitos citotóxicos foram encontrados nas células cancerígenas (MDA-MB-231) em comparação com o fármaco puro sugerindo que a formulação otimizou a eficácia do tratamento (Bera; Abbasi; Thakur; 2024).

Cluster 13 (Fig 6): Modelos matemáticos e sua utilização como estratégia no tratamento do câncer de mama. Este é o cluster com menor impacto dentre os clusters e possui 4 artigos, tendo *cancer* (9.1%), *hypoxia* (100%) e *mammary-tumors* (100%), como palavras-chave. Os estudos abordados no cluster envolvem modelos matemáticos e sua utilização como estratégia no tratamento do câncer de mama.

Nessa perspectiva, em 2012, Szomolay *et al.* publicou um artigo cujo objetivo é desenvolver um modelo matemático para prever o efeito do tratamento com GM-CSF (Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor) no crescimento de tumores, utilizando

um modelo de câncer de mama em animais (camundongos). Os resultados obtidos indicam que *in vivo* o tratamento com GM-CSF possui efeito satisfatório na redução do crescimento do tumor, conforme previsto no modelo matemático utilizado. Concluindo-se que a abordagem pode ser uma ferramenta importante para melhorar estratégias de tratamento para o câncer (Szomolay *et al.*, 2012).

6 LIMITAÇÕES

A abordagem deste estudo permite analisar as tendências do uso de argilominerais no tratamento do câncer, mesmo se tratando de uma análise ampla e objetiva com coleta de dados através de uma plataforma acessível, algumas limitações podem ter sido geradas. Como exemplo, a escolha das palavras a partir do filtro escolhido (“All Fields”) pode ter incluído o nome de autores com grafia igual as palavras-chave selecionadas. Autocitação e termos de consulta para restringir registros e especificar melhor o campo de busca também são duas outras limitações. Por fim, múltiplos nomes ou grafias podem ser utilizadas para se referir a um mesmo assunto, podendo gerar resultados concretamente precisos (Arruda *et al.*, 2023; Zhao *et al.*, 2022).

7 CONCLUSÃO

Os argilominerais estiveram presentes em diversas estratégias voltadas ao tratamento de câncer, para além do uso como sistema de liberação de substâncias ativas, foi visto a sua utilização em modelos em 3D, como também, em abordagens voltadas a atenuação de efeitos tóxicos relacionados, principalmente, a micotoxinas. Além de estudos voltados à avaliação da sua viabilidade para aplicação em terapias anticâncer, com testes *in vivo* e *in vitro* para análise de toxicidade.

Assim, notou-se que a utilização como sistema de entrega vem sendo cada vez mais explorada e é considerada uma estratégia viável e promissora para utilização no tratamento de câncer, visto que, em estudos com simulação do microambiente tumoral, as formulações contendo os argilominerais demonstraram eficácia, inferindo, inclusive, que os sistemas de liberação desenvolvidos com fármaco-argilomineral potencializaram os efeitos terapêuticos reduzindo, significativamente, a carga tumoral e facilitando a entrega direcionada do medicamento ao local de ação, além de promover uma liberação de forma controlada em diversos estudos. Nesse sentido, os argilominerais é um material ou excipiente multifacetado, com design pré-estabelecido, podendo compor formulações com tecnologias inovadoras para o tratamento do câncer.

REFERÊNCIAS

ABBÈS, S. et al. Efficacy of Tunisian montmorillonite for in vitro aflatoxin binding and in vivo amelioration of physiological alterations. **Applied Clay Science**, v. 42 (1–2), p. 151–157, Dec. 2008. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clay.2008.01.004>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0169131708000136?via%3Dihub>. Acesso em: 18 out. 2023.

ABDULJAUWAD, S. N.; AHMED, H. R. Enhancing cancer cell adhesion with clay nanoparticles for countering metastasis. **Scientific Reports**, v. 9(1), Apr. 2019. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-42498-y>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-019-42498-y>. Acesso em: 12 out. 2024.

ABEDI, F. et al. An improved method in fabrication of smart dual-responsive nanogels for controlled release of doxorubicin and curcumin in HT-29 colon cancer cells. **Journal of Nanobiotechnology**, v. 19(1), Jan. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12951-020-00764-6>. Disponível em: <https://jnanobiotechnology.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12951-020-00764-6>. Acesso em: 14 out. 2024.

AĞARDAN, N. B. M. et al. Tamoxifen/raloxifene loaded liposomes for oral treatment of breast cancer. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 57, 101612, Jun. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/J.JDDST.2020.101612>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1773224718314825?via%3Dihub>. Acesso em: 10 out. 2024.

AGUZZI, C. et al. Use of clays as drug delivery systems: Possibilities and limitations. **Applied Clay Science**, v. 36 (1–3), p. 22–36, Apr. 2007. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clay.2006.06.015>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0169131706001505?via%3Dihub>. Acesso: 15 set. 2024

AKBAL, O. et al. Saponin loaded montmorillonite-human serum albumin nanocomposites as drug delivery system in colorectal cancer therapy. **Applied Clay Science**, v. 166, p. 214–222, Dec. 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clay.2018.09.021>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0169131718304204?via%3Dihub>. Acesso em: 26 out. 2024.

ALMEIDA, A. et al. Oral delivery of camptothecin-loaded multifunctional chitosan-based micelles is effective in reduce colorectal cancer. **Journal of Controlled Release**, v. 349, p. 731–743, Sep. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2022.07.029>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168365922004485?via%3Dihub>. Acesso em: 15 out. 2024.

APPLIED CLAY SCIENCE. **Applied Clay Science | Journal | ScienceDirect.com by Elsevier**. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/journal/applied-clay-science>. Acesso em: 28 set. 2024

ARRUDA, I. E. S. et al. Trends in the use of montmorillonite as a delivery system for active substances. **Journal of Nanoparticle Research**, v. 25, n. 7, Jul. 2023. DOI:

<https://doi.org/10.1007/s11051-023-05796-1>. Disponível em:
<https://link.springer.com/article/10.1007/s11051-023-05796-1>. Acesso em: 6 set. 2024.
BARBIERI, S. et al. Lecithin/chitosan controlled release nanopreparations of tamoxifen citrate: Loading, enzyme-trigger release and cell uptake. **Journal of Controlled Release**, v. 167, n. 3, p. 276–283, 2013.

BARDOU, D.; ZHANG, K.; AHMAD, M. Classification of Breast Cancer Based on Histology Images Using Convolutional Neural Networks. **IEEEAccess**, v. 6, p. 24680-24693, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1109/ACCESS.2018.2831280>. Disponível em:
<https://ieeexplore.ieee.org/document/8353225>. Acesso em: 17 out. 2024.

BEKAROĞLU, M. G.; NURILI, F.; İŞÇI, S. Montmorillonite as imaging and drug delivery agent for cancer therapy. *Applied Clay Science*, v. 162, p. 469–477, Sep. 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clay.2018.06.039>. Disponível em:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0169131718302941?via%3Dihub>. Acesso em: 25 out. 2024.

Bera, H. et al. Carboxymethyl fenugreek galactomannan-g-poly(N-isopropylacrylamide-co-N,N'-methylene-bis-acrylamide)-clay based pH/temperature-responsive nanocomposites as drug-carriers. **Materials Science and Engineering C**, v. 110, May. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2020.110628>. Disponível em:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0928493119334939?via%3Dihub>. Acesso em: 18 out. 2024.

BERA, H.; ABBASI, Y. F.; THAKUR, A. Curdlan/Clay Nanocomposite-Reinforced Alginate Beads as Drug Carriers. **Journal of Polymers and the Environment**, v. 32, p. 854–869, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10924-023-03036-0>. Disponível em:
<https://link.springer.com/article/10.1007/s10924-023-03036-0>. Acesso em: 18 out 2024.

BERGAYA, F.; LAGALY, G. Chapter 1 General Introduction: Clays, Clay Minerals, and Clay Science. **Developments in Clay Science**, v. 1, p. 1–18, 2006. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1572-4352\(05\)01001-9](https://doi.org/10.1016/S1572-4352(05)01001-9). Disponível em:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1572435205010019?via%3Dihub>. Acesso em: 10 abr. 2024

BOUMA, R. G. et al. Nanobody-liposomes as novel cancer vaccine platform to efficiently stimulate T cell immunity. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 660, Jul. 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2024.124254>. Disponível em:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378517324004885?via%3Dihub>. Acesso em: 22 out. 2024.

BOURDEANU, L.; LIU, E. A. Systemic treatment for breast cancer: Chemotherapy and biotherapy agents. **Seminars in Oncology Nursing**, v. 31, n. 2, p. 156–162, May. 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2015.02.003>. Disponível em:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0749208115000194?via%3Dihub>. Acesso em: 14 out. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. **Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer**. Rio de Janeiro: INCA, 2022. Disponível

em:

<https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2023.pdf>. Acesso em: 30 mar. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. **ABC do câncer : abordagens básicas para o controle do câncer / Instituto Nacional de Câncer**. Rio de Janeiro: INCA, 2018. Disponível em:

<https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/09/1006456/livro-abc-4-edicao.pdf>. Acesso em: 30 mar. 2024

BRAY, F. et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA Cancer J Clin**. Apr. 2024.

Disponível em: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21834#>. Acesso em: 3 out. 2024.

BROWN, K. A. et al. Modified hydra bioassay to evaluate the toxicity of multiple mycotoxins and predict the detoxification efficacy of a clay-based sorbent. **Journal of Applied Toxicology**, v. 34, n.1, p. 40–48, Oct. 2012. DOI: <https://doi.org/10.1002/jat.2824>. Disponível em: <https://analyticalsciencejournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jat.2824>. Acesso: 18 out. 2024.

CALZONI, E. et al. Biocompatible Polymer Nanoparticles for Drug Delivery Applications in Cancer and Neurodegenerative Disorder Therapies. **Journal of Functional Biomaterials**, v. 10, p. 1–15, Jan. 2019. DOI: <https://doi.org/10.3390/jfb10010004>. Disponível em:

<https://www.mdpi.com/2079-4983/10/1/4>. Acesso em: 20 set. 2024.

CANCER INSTITUTE. Budget Fact Book For Fiscal Year 2022.

Cancer Research. Disponível em: <https://aacrjournals.org/cancerres>. Acesso em: 23 set. 2024

CAO, L. L.; KAGAN, J. C. Targeting innate immune pathways for cancer immunotherapy.

Immunity, v. 56, n. 10, p. 2206–2217, Oct. 2023. DOI:

<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2023.07.018>. Disponível em:

[https://www.cell.com/immunity/fulltext/S1074-7613\(23\)00331-X?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS107476132300331X%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/immunity/fulltext/S1074-7613(23)00331-X?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS107476132300331X%3Fshowall%3Dtrue). Acesso em: 17 set. 2024.

CARRETERO, M. I.; POZO, M. Clay and non-clay minerals in the pharmaceutical and cosmetic industries Part II. Active ingredients. **Applied Clay Science**, v. 47, n. 3–4, p. 171–181, 2010.

CAVALCANTI, I. D. L.; SOARES, J. C. S. Advances in cancer treatment: From systemic chemotherapy to targeted therapy. **Springer**, 2021. DOI:

<https://doi.org/10.1007/978-3-030-68334-4>. Disponível em:

<https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-030-68334-4>. Acesso em: 16 set. 2024.

CHEN, L. et al. Advancements in nano drug delivery system for liver cancer therapy based on mitochondria-targeting. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 180, 117520, 2024. DOI:

<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.117520>. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332224014069?via%3Dihub>. Acesso em: 20 out. 2024.

CHEN, X. et al. Drug delivery systems in periodontitis: A visualization and bibliometric analysis. **Saudi Dental Journal**. v. 36, n. 11, p. 1377-1388, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.sdentj.2024.09.015>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1013905224002670?via%3Dihub>. Acesso em: 16 out. 2024.

CHOI, S. J.; OH, J. M.; CHOY, J. H. Toxicological effects of inorganic nanoparticles on human lung cancer A549 cells. **Journal of Inorganic Biochemistry**, v. 103, n. 3, p. 463–471, Mar. 2009. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2008.12.017>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0162013409000105?via%3Dihub>. Acesso em: 15 out. 2024.

COLUCCIA, M. et al. Metal-organic frameworks (MOFs) as biomolecules drug delivery systems for anticancer purposes. **European Journal of Medicinal Chemistry** v. 244, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2022.114801>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0223523422007036?via%3Dihub>. Acesso em: 18 out. 2024.

EL-LEITHY, E. S.; ABDEL-RASHID, R. S. Lipid nanocarriers for tamoxifen citrate/coenzyme Q10 dual delivery. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 41, p. 239–250, 2017.

EL-SHENAWY, A. A. et al. Anti-Tumor Activity of Orally Administered Gefitinib-Loaded Nanosized Cubosomes against Colon Cancer. **Pharmaceutics**, v. 15, n. 2. DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15020680>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1999-4923/15/2/680>. Acesso em: 15 out. 2024.

FARINA, A. et al. Neurological adverse events of immune checkpoint inhibitors and the development of paraneoplastic neurological syndromes. **The Lancet Neurology**, v. 23, n. 12, p. 1169-1280, Dec. 2024. Disponível em: www.thelancet.com/neurology. Acesso em: 11 out. 2024.

FERLAY, J.; ROUS, B. Chapter 4: Histological groups. **Cancer incidence in five**, p. 79–88, 2019.

FRANCIS, A. P. et al. Development of a Novel Red Clay-Based Drug Delivery Carrier to Improve the Therapeutic Efficacy of Acyclovir in the Treatment of Skin Cancer. **Pharmaceutics**, v. 15, n.7. DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15071919>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1999-4923/15/7/1919>. Acesso em: 16 out. 2024.

GARCÍA - VILLÉN, F. et al. Clay minerals in drug delivery systems. **Materiais nanocompósitos de argila e zeólita modificados**, p.129-166, 2019.

GAVAS, S.; QUAZI, S.; KARPÍŃSKI, T. M. Nanoparticles for Cancer Therapy: Current Progress and Challenges. **Nanoscale Research Letters**, v. 16, n.1. Springer. DOI: <https://doi.org/10.1186/s11671-021-03628-6>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/s11671-021-03628-6>. Acesso em: 19 set. 2024.

GODASE, S. S.; KULKARNI, N. S.; DHOLE, S. N. A Comprehensive Review on Novel Lipid-Based Nano Drug Delivery. **Advanced Pharmaceutical Bulletin**, v. 14, n. 1, p. 34–47, 2024.

GOGVADZE, V.; ORRENIUS, S.; ZHIVOTOVSKY, B. Mitochondria as targets for cancer chemotherapy. **Seminars in Cancer Biology**, v. 19 n.1, p. 57–66, Feb. 2009.
<https://doi.org/10.1016/J.SEMCANCER.2008.11.007>. Disponível em:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1044579X08001077?via%3Dihub>.
 Acesso em: 14 set. 2024.

GONÇALVES, M. et al. PH-sensitive laponite[®]/doxorubicin/alginate nanohybrids with improved anticancer efficacy. **Acta Biomaterialia**, v. 10, n. 1, p. 300–307. DOI:
<https://doi.org/10.1016/j.actbio.2013.09.013>. Disponível em:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1742706113004662?via%3Dihub>.
 Acesso em: 14 out. 2024.

GU, Q. et al. Unlocking Immunity: Innovative prostate cancer vaccine strategies. **International Immunopharmacology**, v. 142, Dec. 2024. DOI:
<https://doi.org/10.1016/j.intimp.2024.113137>. Disponível em:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1567576924016588?via%3Dihub>.
 Acesso em: 17 out. 2024.

HANDALI, S. et al. A novel 5-Fluorouracil targeted delivery to colon cancer using folic acid conjugated liposomes. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 108, p. 1259–1273. DOI:
<https://doi.org/10.1016/J.BIOPHA.2018.09.128>. Disponível em:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332218347590?via%3Dihub>. Acesso em: 19 out. 2024.

HARTMAN, Z. C. et al. Adenovirus Infection Triggers a Rapid, MyD88-Regulated Transcriptome Response Critical to Acute-Phase and Adaptive Immune Responses In Vivo. **Journal of Virology**, v. 8, n. 4, p. 1796–1812, Feb. 2007. DOI:
<https://doi.org/10.1128/jvi.01936-06>. Disponível em:
<https://journals.asm.org/doi/10.1128/jvi.01936-06>. Acesso em: 23 out. 2024.

HARTMAN, Z. C. et al. An adenoviral vaccine encoding full-length inactivated human Her2 exhibits potent immunogenicity and enhanced therapeutic efficacy without oncogenicity. **Clinical Cancer Research**, 16(5), 1466–1477.
<https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-2549>.

HUANG, R. et al. Extracellular vesicle-based drug delivery systems in cancer. **Extracellular Vesicle**, v. 4, Dec. 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vesic.2024.100053>. Disponível em:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2773041724000209?via%3Dihub>. Acesso em: 13 set. 2024.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (Brasil). Câncer. **Como surge o câncer?**. Rio de Janeiro: INCA, 2022. Disponível em:
<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/como-surge-o-cancer>. Acesso em: 07 abr. 2024.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (Brasil). Câncer. Tratamento do câncer. **Radioterapia**. Rio de Janeiro: INCA, 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tratamento/cirurgia>. Acesso em: 07 abr. 2024

JABLONOWSKI, C. M. et al. TERT Expression in Wilms Tumor Is Regulated by Promoter Mutation or Hypermethylation, WT1, and N-MYC. **Cancers**, v. 14, n. 7, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers14071655>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6694/14/7/1655>. Acesso em: 6 set. 2024.

JAYRAJSINH, S. et al. Montmorillonite nanoclay as a multifaceted drug-delivery carrier: A review. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 39, p. 200–209, 2017.

JENA, S. K.; SANGAMWAR, A. T. Polymeric micelles of amphiphilic graft copolymer of α -tocopherol succinate- g -carboxymethyl chitosan for tamoxifen delivery: Synthesis, characterization and in vivo pharmacokinetic study. **Carbohydrate Polymers**, v. 151, p. 1162–1174. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2016.06.078>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0144861716307536?via%3Dihub>. Acesso em: 12 abr. 2024.

KAMAL, R. et al. Novel drug delivery systems in colorectal cancer: Advances and future prospects. **Pathology Research and Practice**, v. 262, Oct, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.prp.2024.155546>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0344033824004576?via%3Dihub>. Acesso em: 17 out. 2024.

KAR, S. et al. Curcumin ameliorates the targeted delivery of methotrexate intercalated montmorillonite clay to cancer cells. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 135, p. 91–102, Jul. 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2019.05.006>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0928098719301770?via%3Dihub>. Acesso em: 3 out. 2024

KAR, S. et al. Wnt/ β -Catenin Signaling Pathway Regulates Osteogenesis for Breast Cancer Bone Metastasis: Experiments in an in Vitro Nanoclay Scaffold Cancer Testbed. **ACS Biomaterials Science and Engineering**, v. 6, n.5, p. 2600–2611. DOI: <https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.9b00923>. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acsbiomaterials.9b00923>. Acesso em: 14 out. 2024.

KATTI, K. S. et al. Nanoclays in medicine: a new frontier of an ancient medical practice. **Materials Advances**, v. 3, n. 20, p. 7484–7500. DOI: <https://doi.org/10.1039/d2ma00528j>. Disponível em: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2022/ma/d2ma00528j>. Acesso em: 8 out. 2024.

KATTI, K. S. et al. Sequential culture on biomimetic nanoclay scaffolds forms three-dimensional tumoroids. **Journal of Biomedical Materials Research - Part A**, v.104, n. 7, p. 1591–1602. DOI: <https://doi.org/10.1002/jbm.a.35685>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jbm.a.35685>. Acesso em: 5 out. 2024.

KEVADIYA, B. D. et al. Layered inorganic nanocomposites: A promising carrier for 5-fluorouracil (5-FU). **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 81, n. 1, p. 91–101, May. 2012. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2012.01.004>. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S093964112000057?via%3Dihub>. Acesso em: 15 out. 2024.

KUMAR, R. et al. Recent developments in receptor tyrosine kinase inhibitors: A promising mainstay in targeted cancer therapy. **Medicine in Drug Discovery**, v. 23, Sep. 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.medidd.2024.100195>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2590098624000204?via%3Dihub>. Acesso em: 6 out. 2024.

KUMAR, A. et al. . Unraveling the multifaceted role of nanoemulsions as drug delivery system for the management of cancer. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 100, Oct. 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2024.106056>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1773224724007251?via%3Dihub>. Acesso em: 22 out. 2024.

MCINTOSH, S. A. et al. Global funding for cancer research between 2016 and 2020: a content analysis of public and philanthropic investments. **Articles Lancet Oncol**, v. 24, 2023. Disponível em: www.cancerresearchuk.org. Acesso: 28 set. 2024

MARQUES, A. C. et al. Functionalizing nanoparticles with cancer-targeting antibodies: A comparison of strategies. **Journal of Controlled Release**, v. 320, p. 180–200, Apr. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.01.035>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0168365920300547?via%3Dihub>. Acesso em: 13 set. 2024.

MASSARO, M. et al. The use of some clay minerals as natural resources for drug carrier applications. **Journal of Functional Biomaterials**, v. 9, n. 4, Oct. 2018. DOI: <https://doi.org/10.3390/jfb9040058>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2079-4983/9/4/58>. Acesso em: 19 out. 2024.

MOKHTARI, S.. Layered double hydroxide-galactose as an excellent nanocarrier for targeted delivery of curcumin to hepatocellular carcinoma cells. **Applied Clay Science**, v. 200, Jan. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clay.2020.105891>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0169131720304567?via%3Dihub>. Acesso em: 2 set. 2024.

MOLLA, M. S.; KATTI, D. R.; KATTI, K. S. In vitro design of mesenchymal to epithelial transition of prostate cancer metastasis using 3D nanoclay bone-mimetic scaffolds. **Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine**, v. 12, n. 3, p. 727–737, Jun. 2017. DOI: <https://doi.org/10.1002/TERM.2492>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/term.2492>. Acesso em 17 out. 2024.

MORAES, J. D. D. et al. Clay minerals: Properties and applications to dermocosmetic products and perspectives of natural raw materials for therapeutic purposes—A review. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 534, n. 1–2, p. 213–219, 2017.

MOQEJWA, T. et al. Development of Stable Nano-Sized Transfersomes as a Rectal Colloid for Enhanced Delivery of Cannabidiol. **Pharmaceutics**, v.14, n.4, Mar. 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14040703>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1999-4923/14/4/703>. Acesso em: 14 out. 2024.

MUNIZ, R. M.; ZAGO, M. M. F. The oncologic radiotherapy experience for patients: a poison-drug. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 16, n. 6, p. 998–1004, Nov. 2008. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rlae/a/zLG4dLzHgZy3d55kZ6JTd8c/?lang=pt#>. Acesso em: 9 abr. 2024.

NANO. **Nano Science & Technology Institute | NSTI | Nanotechnology**. Disponível em: <https://www.nsti.org/>. Acesso em: 01 out. 2024.

OSTIOS-GARCIA, L. et al. Classification of anticancer drugs: an update with FDA- and EMA-approved drugs. *Cancer and Metastasis Reviews*. **Springer**, v. 43, p. 1561-1571, Jul. 2024. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10555-024-10188-5>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10555-024-10188-5>. Acesso em 23 out. 2024.

PEIXOTO, D. et al. Emerging role of nanoclays in cancer research, diagnosis, and therapy. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 440, Aug. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2021.213956>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0010854521002307?via%3Dihub>. Acesso em: 19 out. 2024.

PERSANO, F.; LEPORATTI, S. Nano-Clays for Cancer Therapy: State-of-the Art and Future Perspectives. **J. Pers. Med.**, v. 12, n. 10, Oct. 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/jpm12101736>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2075-4426/12/10/1736>. Acesso em 23 out. 2024.

POUDEL, K. et al. Recent progress in cancer vaccines and nanovaccines. **Biomaterials**, v. 314, Mar. 2025. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2024.122856>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0142961224003909?via%3Dihub>. Acesso em: 16 out. 2024.

PRIYADARSHI, K. et al. Surface modified PAMAM dendrimers with gallic acid inhibit cell proliferation, cell migration and inflammatory response to augment apoptotic cell death in human colon carcinoma cells. **Journal of Biomolecular Structure and Dynamics**, v. 39, n. 18, p. 6853–6869, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1802344>. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/07391102.2020.1802344>. Acesso em: 16 out. 2024.

PUISSANT, A. et al. Targeting MYCN in neuroblastoma by BET bromodomain inhibition. **Cancer Discovery**, v. 3, n. 3, p. 309–323, Mar. 2013. DOI: <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-12-0418>. Disponível em: <https://aacrjournals.org/cancerdiscovery/article/3/3/308/3892/Targeting-MYCN-in-Neuroblastoma-by-BET-Bromodomain>. Acesso em: 14 out. 2024.

RIELA, S. et al. Development and characterization of co-loaded curcumin/triazole-halloysite systems and evaluation of their potential anticancer activity. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 475, n. 1-2, p. 613–623, Nov. 2014. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.09.019>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378517314006735?via%3Dihub>. Acesso em: 19 out. 2024

SABIT, H. et al. Nanocarriers: A Reliable Tool for the Delivery of Anticancer Drugs. Em **Pharmaceutics**, v. 14, n. 8, Jul. 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14081566>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1999-4923/14/8/1566>. Acesso em: 21 out. 2024.

SAADH, M. J. et al. Recent advances in natural nanoclay for diagnosis and therapy of cancer: A review. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 235. Elsevier B.V.

SANDHU, P. S. et. al. Natural lipids enriched self-nano-emulsifying systems for effective co-delivery of tamoxifen and naringenin: Systematic approach for improved breast cancer therapeutics. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine**, v. 13, n. 5, p. 1703–1713, Jul. 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nano.2017.03.003>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1549963417300461?via%3Dihub>. Acesso em: 12 out. 2024

SILVA, D. T. C. et al. Tamoxifen/montmorillonite system – Effect of the experimental conditions. **Applied Clay Science**, v. 180, Nov. 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clay.2019.105142>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0169131719301930?via%3Dihub>. Acesso em: 12 abr. 2024.

SILVA, D. T. C. et al. Adsorption of tamoxifen on montmorillonite surface. Microporous and Mesoporous Materials, v. 297. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.micromeso.2020.110012>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1387181120300159?via%3Dihub>. Acesso em: 12 abr. 2024.

SILVA, D. T. C. et al. Tamoxifen/montmorillonite as a controlled release oral system. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 85, Aug. 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2023.104572>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1773224723004240?via%3Dihub>. Acesso em: 14 abr. 2024.

SILVA, G. A. E.; JARDIM, B. C; FERREIRA, V. D. M. Cancer mortality in the Capitals and in the interior of Brazil: a four-decade analysis. **Revista de Saúde Pública**, v. 54, p. 126, 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsp/a/PfkS96GKSxyGw4XBnyLm3DG/?lang=pt#>. Acesso em: 3 abr. 2024.

SILVA, R. D. et al. Encapsulação de Montmorilonita por meio da polimerização radicalar controlada via RAFT em emulsão para produção de filmes nanoestruturados com propriedades anisotrópicas. Escola de Engenharia de Lorena. Universidade De São Paulo, 2017.

RODRIGUES, L. A. S. et al. The systems containing clays and clay minerals from modified drug release: A review. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 103, p. 642–651, Mar. 2013. DOI: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2012.10.068>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0927776512006431?via%3Dihub>. Acesso em: 19 out. 2024

SU, Y. et al. Curcumin nanoparticles combined with 3D printed bionic tumor models for breast cancer treatment. **Biofabrication**, v. 15, n. 1, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1088/1758-5090/aca5b8>. Disponível em: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1758-5090/aca5b8>. Acesso em: 15 out. 2024.

SU, Y. et al. Caffeic acid-grafted chitosan/sodium alginate/nanoclay-based multifunctional 3D-printed hybrid scaffolds for local drug release therapy after breast cancer surgery. **Carbohydrate Polymers**, v. 324, Jan. 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2023.121441>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0144861723009062?via%3Dihub>. Acesso em: 15 out. 2024.

SUN, Y. et al. Cross-neutralizing Anti-hemagglutinin Antibodies Isolated from Patients Infected with Avian Influenza A (H5N1) Virus. **Biomedical and Environmental Sciences**, v. 33, n. 2, p. 103–113 Sep. 2018. DOI: <https://doi.org/10.3967/bes2020.014>. Disponível em: <https://www.besjournal.com/en/article/doi/10.3967/bes2020.014>. Acesso em: 17 out. 2024.

SURYA, R. et al. Synthesis and characterization of a pH responsive and mucoadhesive drug delivery system for the controlled release application of anti-cancerous drug. **Arabian Journal of Chemistry**, v. 13, n. 5, p. 5262–5276, May. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2020.03.005>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1878535220300733?via%3Dihub>. Acesso em: 22 out. 2024.

SZOMOLAY, B. et al. Modeling the inhibition of breast cancer growth by GM-CSF. **Journal of Theoretical Biology**, v. 303, p. 141–151, Jun. 2012. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2012.03.024>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022519312001488?via%3Dihub>. Acesso em: 16 out. 2024

TABOR, M. H. et al. Head and neck cancer stem cells: The side population. **Laryngoscope**, v. 121, n. 3, p. 527–533, Feb. 2011. DOI: <https://doi.org/10.1002/lary.21032>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/lary.21032>. Acesso em: 16 out. 2024.

TARASOVA, E. et al. Cytocompatibility and uptake of polycations-modified halloysite clay nanotubes. **Applied Clay Science**, v. 169, p. 21–30, Mar. 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clay.2018.12.016>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0169131718305180?via%3Dihub>. Acesso em: 13 out. 2024.

TRIVEDI, V. et al. Intercalated theophylline-smectite hybrid for pH-mediated delivery. **Drug Delivery and Translational Research**, v. 8, n. 6, p. 1781–1789, 2018.

VISERAS, C. et al. Current challenges in clay minerals for drug delivery. **Applied Clay Science**, v. 48, n. 3, p. 291–295, 2010.

VERGARO, V.; LVOV, Y. M.; LEPORATTI, S. Halloysite clay nanotubes for resveratrol delivery to cancer cells. **Macromolecular Bioscience**, v.12, n. 9, p. 1265–1271 Aug. 2012. DOI: <https://doi.org/10.1002/mabi.201200121>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mabi.201200121>. Acesso em: 12 out. 2024.

VERGARO, V. et al. Cytocompatibility and uptake of halloysite clay nanotubes.

Biomacromolecules, v. 11, n. 3, p. 820–826, Feb. 2010. DOI:

<https://doi.org/10.1021/bm9014446>. Disponível em:

<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/bm9014446>. Acesso em: 15 set. 2024

WEI, B. et al. Bibliometric and visualized analysis of the applications of exosomes based drug delivery. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, v. 176, Jul. 2024. DOI:

<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.116803>. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332224006875?via%3Dihub>. Acesso em: 7 set. 2024.

WEI, W. et al. Review Cancer registration in China and its role in cancer prevention and

control. **The Lancet Oncology**. Disponível em: www.thelancet.com/oncology. Acesso em: 04 out. 2024.

XIAO, Y. et al. Cancer cell membrane-camouflaged MOF nanoparticles for a potent dihydroartemisinin-based hepatocellular carcinoma therapy. **RSC Advances**, v. 10, n. 12, p.

7194–7205, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1039/c9ra09233a>. Disponível em:

<https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2020/ra/c9ra09233a>. Acesso em: 18 out. 2024.

XIE, W.; CHEN, Y.; YANG, H. Layered Clay Minerals in Cancer Therapy: Recent Progress and Prospects. **Small**, v. 19, n. 34, Apr. 2023. DOI: <https://doi.org/10.1002/smll.202300842>.

Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/smll.202300842>. Acesso em: 10 Abr. 2024

YANG, X. et al. Tumor-draining lymph node targeting chitosan micelles as antigen-capturing adjuvants for personalized immunotherapy. **Carbohydrate Polymers**, v. 240, Jul. 2020. DOI:

<https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.116270>. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0144861720304446?via%3Dihub>.

Acesso em 2 set. 2024.

YANG, Y. et al. Mitochondria and Mitochondrial ROS in Cancer: Novel Targets for Anticancer Therapy. **Journal of Cellular Physiology**, v. 231, n. 12, p. 2570–2581. DOI:

<https://doi.org/10.1002/jcp.25349>. Disponível em:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcp.25349>. Acesso em 4 out. 2024.

ZHANG, Y. et al. Dual and multi-immune activation strategies for emerging cancer

immunotherapy. **Materials Today**, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mattod.2024.08.006>.

Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1369702124001706?via%3Dihub>.

Acesso em: 4 out. 2024.

ZHANG, Y.; PENG, F.; YU, C. Therapeutic potential of Curcuma oil and its terpenoids in gynecological cancers. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, v. 157, Jan. 2023. DOI:

<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.114016>. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332222014056?via%3Dihub>. Acesso em: 3 set. 2024.

ZHANG, L.X. et al. A entrega eficiente de nanovacinas à base de argila no baço do camundongo promove uma potente imunidade antitumoral para prevenção e tratamento do linfoma. **Nano Res.** v. 14 , p. 1326–1334, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12274-020-3175-0>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12274-020-3175-0>. Acesso em: 16 set. 2024

ZHAO, J. F. et al. Nano-drug delivery system for pancreatic cancer: A visualization and bibliometric analysis. **Frontiers in Pharmacology**, v. 13, Oct. 2022. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1025618>. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2022.1025618/full>. Acesso em: 10 set. 2024

ZHONG, W. et al. Intercalation of PM 219 i n to and in vitro Release of Antitumor Drug from Layered Double Hydrox ide Introduction. v. 21, n. 4, 2005.