

CENTRO UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO - UNIBRA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

CLAUDIANE MARIA DE PAULA SILVA
MICHELLE MARIA DE SÁ MENEZES PARÍSIO
RAISSA SILVA DE MELO

Nanocarreadores lipídicos e suas administrações para tratamento e diagnóstico de câncer de pulmão

RECIFE/2025

CLAUDIANE MARIA DE PAULA SILVA
MICHELLE MARIA DE SÁ MENEZES PARÍSIO
RAISSA SILVA DE MELO

Nanocarreadores lipídicos e suas administrações para tratamento e diagnóstico de câncer de pulmão

Trabalho de conclusão de curso
apresentado à Disciplina TCC do Curso
de Bacharelado em Farmácia do Centro
Universitário Brasileiro - UNIBRA,
como parte dos requisitos para
conclusão do curso.

Orientador(a): Prof. Dr. Jabiael
Carneiro da Silva Filho

RECIFE
2025

**CLAUDIANE MARIA DE PAULA SILVA
MICHELLE MARIA DE SÁ MENEZES PARÍSIO
RAISSA SILVA DE MELO**

**NANOCARREADORES LIPÍDICOS E SUAS ADMINISTRAÇÕES
PARA TRATAMENTO E DIAGNÓSTICO DE CÂNCER DE PULMÃO**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Disciplina TCC do Curso de Farmácia do Centro Universitário Brasileiro - UNIBRA, como parte dos requisitos para conclusão do curso.

Examinadores:

Orientador – Titulação

Examinador 1 – Titulação

Examinador 2 - Titulação

Nota: _____

Data: ____/____/____

Dedicamos este trabalho aos nossos familiares que nos ensinaram o valor da dedicação e da perseverança, e que, com carinho, acompanharam cada etapa desta caminhada.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, expressamos nossa gratidão a Deus, que nos concedeu força, discernimento e resiliência ao longo desta trajetória. Em cada momento de incerteza, foi Ele quem nos fortaleceu, nos deu coragem para enfrentar os desafios e iluminou nosso caminho, permitindo que chegássemos até aqui com determinação e sucesso.

Agradecemos profundamente às nossas famílias por todo o apoio, palavras de encorajamento nos momentos difíceis e por celebraram conosco cada conquista.

Nossa sincera gratidão também ao nosso orientador, cuja dedicação, paciência e conhecimento foram essenciais para a realização deste trabalho.

Aos professores, que despertaram em nós o desejo constante de aprendizado, nosso muito obrigado. Cada conhecimento transmitido ao longo do curso foi essencial para nossa formação e para a construção deste projeto.

Agradecemos ainda aos amigos porque trabalhar juntos foi um grande aprendizado e cada contribuição foi indispensável para que este trabalho fosse realizado com dedicação e qualidade.

“Farmacêuticos, em todos os tempos e lugares, trazem
mesmo lições de amor às pessoas. Aliás, para o
Farmacêutico, amar não é apenas o verbo transitivo direto
que se aprende a conjugar nas escolas. Amar é ação, a
ação de servir. De qualquer hora de qualquer dia e em
qualquer lugar. É cuidar, é promover a saúde, é salvar
vidas.”

Carlos Drummond de Andrade

RESUM O

O câncer de pulmão (CP) figura entre as principais causas de mortalidade por neoplasias em escala global, sendo agravado por seu diagnóstico tardio, elevada heterogeneidade e resposta limitada às terapias convencionais. Tais abordagens apresentam sérias limitações, como baixa especificidade, efeitos colaterais sistêmicos e resistência tumoral. Diante disso, estratégias inovadoras vêm sendo investigadas, destacando-se a nanotecnologia, especialmente por meio do uso de nanocarreadores lipídicos, como lipossomos, nanopartículas lipídicas sólidas e carreadores lipídicos nanoestruturados. Esses sistemas oferecem vantagens como biocompatibilidade, estabilidade, liberação controlada e possibilidade de funcionalização para direcionamento ativo ao tecido tumoral. O presente estudo teve como objetivo revisar a literatura científica acerca da aplicação de nanocarreadores lipídicos no diagnóstico e tratamento do câncer de pulmão, analisando seus avanços, desafios e perspectivas futuras na oncologia translacional. Foi realizada uma revisão integrativa da literatura, com busca sistematizada nas bases PubMed, SciELO e BVS, entre 2020 e 2025, nos idiomas português, inglês e espanhol. A análise evidenciou importantes avanços relacionados à administração pulmonar direta de fármacos, coentrega de agentes terapêuticos e estratégias combinadas com siRNA, compostos naturais e imunoterapia. Os estudos demonstraram melhora na eficácia terapêutica, redução da toxicidade sistêmica e aumento da seletividade tumoral. No diagnóstico, os nanocarreadores também foram aplicados como vetores de contraste em exames de imagem, como tomografia por emissão de pósitrons (PET) e ressonância magnética (RM), ampliando a acurácia na detecção precoce. Conclui-se que os nanocarreadores lipídicos representam uma alternativa eficaz na oncologia pulmonar, com elevado potencial translacional, especialmente no contexto da medicina personalizada.

Palavras-Chaves: Câncer de Pulmão. Nanotecnologia. Nanomedicina. Nanocarreadores. Diagnóstico.

ABSTRACT

Lung cancer (LC) is among the leading causes of mortality from neoplasia on a global scale, and is aggravated by its late diagnosis, high heterogeneity and limited response to conventional therapies. Such approaches have serious limitations, such as low specificity, systemic side effects and tumor resistance. Therefore, innovative strategies have been investigated, with emphasis on nanotechnology, especially through the use of lipid nanocarriers, such as liposomes, solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers. These systems offer advantages such as biocompatibility, stability, controlled release and the possibility of functionalization for active targeting of tumor tissue. The present study aimed to review the scientific literature on the application of lipid nanocarriers in the diagnosis and treatment of lung cancer, analyzing their advances, challenges and future perspectives in translational oncology. An integrative literature review was carried out, with a systematic search in the PubMed, SciELO and BVS databases, between 2020 and 2025, in Portuguese, English and Spanish. The analysis highlighted important advances related to direct pulmonary drug administration, co-delivery of therapeutic agents and combined strategies with siRNA, natural compounds and immunotherapy. The studies demonstrated improved therapeutic efficacy, reduced systemic toxicity and increased tumor selectivity. In diagnostics, nanocarriers were also applied as contrast vectors in imaging exams, such as positron emission tomography (PET) and magnetic resonance imaging (MRI), increasing the accuracy of early detection. It is concluded that lipid nanocarriers represent an effective alternative in pulmonary oncology, with high translational potential, especially in the context of personalized medicine.

Keywords: Lung Cancer. Nanotechnology. Nanomedicine. Nanocarriers. Diagnosis.

SUMÁRIO

1 Introdução	09
2 Materiais e métodos	11
3 Resultados e discussão.....	12
3.1 Câncer de pulmão: diagnóstico e tratamento	12
3.2 Nanotecnologia aplicada ao diagnóstico e tratamento oncológico	14
3.3 Aplicações dos nanocarreadores lipídicos no diagnóstico e tratamento do câncer de pulmão	16
4 Conclusão	17
Referências	18

1. Introdução

O câncer de pulmão (CP) é uma das neoplasias mais letais e frequentes no mundo, sendo responsável por 11,6% de todos os diagnósticos de câncer e por 18,4% das mortes relacionadas à doença, de acordo com dados do GLOBOCAN¹. Estima-se que 2,1 milhões de pessoas são diagnosticadas anualmente, com cerca de 1,8 milhão de óbitos ao ano. Nos últimos anos, tem-se observado um crescimento na incidência entre as mulheres, superando, em 28 países, os índices de câncer de mama¹.

No Brasil, o cenário não é diferente: o CP apresenta a maior taxa de mortalidade entre os tipos de câncer que afetam homens e mulheres. As estimativas para 2023 apontaram 18.020 novos casos em homens, configurando-se como o terceiro mais comum, e 14.540 em mulheres, sendo o quarto mais frequente. A mortalidade concentra-se, sobretudo, na faixa etária entre 50 e 70 anos, com maior prevalência entre os homens, cujas taxas variam de 8,4% a 14,5%, apontando a gravidade e o impacto desse tipo de câncer na saúde pública².

A elevada letalidade do CP está fortemente relacionada ao diagnóstico tardio. Esse geralmente ocorre em estágios avançados (III e IV), nos quais as opções terapêuticas são mais limitadas³. Essa característica, somada à heterogeneidade clínica e histológica do CP — dividido em carcinoma de pequenas células (CPC) e carcinoma de não pequenas células (CNPC), que corresponde a cerca de 85% dos casos —, evidencia a complexidade do seu manejo e o impacto negativo na sobrevida dos pacientes¹.

A etiologia do câncer pulmonar envolve múltiplos fatores, sendo o tabagismo o principal agente associado ao desenvolvimento da doença. No entanto, outros elementos também possuem papéis relevantes, como exposições ambientais e ocupacionais — incluindo o amianto, o gás radônio e a poluição atmosférica — além de alterações genéticas, como mutações nos genes *epidermal growth factor receptor* (EGFR) e *Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog* (KRAS)³⁻⁴.

Frente a esse cenário multifatorial, as abordagens terapêuticas convencionais, como cirurgia, quimioterapia, radioterapia e imunoterapia, são selecionadas com base no estágio tumoral e nas condições clínicas individuais de cada paciente. No entanto, essas abordagens apresentam limitações significativas, como efeitos adversos sistêmicos, resistência tumoral e baixa especificidade, o que demonstra a necessidade de novas alternativas terapêuticas³.

Considerando os desafios impostos pelas abordagens terapêuticas tradicionais no tratamento do CP, estratégias inovadoras vêm ganhando destaque no campo da oncologia translacional. Nesse contexto, tecnologias em escala nanométrica têm se consolidado como aliadas no enfrentamento da doença. A nanotecnologia aplicada à medicina, especialmente por meio da utilização de nanopartículas para fins diagnósticos e terapêuticos — prática conhecida como nanomedicina ou *nanotheranostics* — vem promovendo avanços significativos tanto na detecção precoce de tumores quanto na entrega precisa de agentes farmacológicos diretamente ao tecido tumoral, com a finalidade de potencializar a eficácia terapêutica e minimizar os efeitos colaterais sistêmicos⁴⁻⁵.

Nesse cenário de inovação nanotecnológica, os nanocarreadores lipídicos surgem como plataformas eficazes para a veiculação de agentes antineoplásicos. Estruturas como lipossomas, nanopartículas lipídicas sólidas (NLSs), os carreadores lipídicos nanoestruturados (CLNs), os *ethosomes*⁶ (vesículas lipídicas enriquecidas com etanol que facilitam a penetração de fármacos pela pele), os *transfersomes*⁷ (vesículas ultraflexíveis que atravessam pequenas barreiras biológicas para otimizar a entrega de fármacos) e os conjugados lipídicos de fármacos (LDCs) (sistemas em que o fármaco é quimicamente ligado a lipídios para melhorar sua solubilidade, estabilidade e absorção celular) apresentam características físicoquímicas vantajosas, como elevada biocompatibilidade, baixa toxicidade e estabilidade em meio biológico, além da possibilidade de funcionalização para promover o direcionamento ativo ao tecido tumoral⁶⁻⁸.

Corroborando essa perspectiva, estudos recentes têm evidenciado a eficácia dos nanocarreadores lipídicos no contexto do CP, destacando sua capacidade de transpor barreiras fisiológicas do tecido pulmonar. Essa habilidade favorece a liberação localizada de fármacos e a entrega de agentes de contraste para exames de imagem, como tomografia por emissão de pósitrons (PET), ressonância magnética (RM) e imagem por fluorescência, ampliando a acurácia diagnóstica e o planejamento terapêutico individualizado. Tal combinação de propriedades terapêuticas e diagnósticas reforça o papel dos nanocarreadores lipídicos como ferramentas centrais no desenvolvimento da medicina de precisão aplicada ao CP³⁻⁴.

Paralelamente, tem crescido o interesse pela utilização de sistemas de liberação pulmonar, como *sprays*, aerossóis e nanogeis, que aproveitam a via respiratória para administrar fármacos diretamente ao sítio de ação. Essa rota não apenas amplia a biodisponibilidade e reduz os efeitos adversos, mas também favorece a penetração profunda nos alvéolos pulmonares. Estudos recentes apontam que essas abordagens aumentam a resposta terapêutica quando comparadas às vias convencionais de administração, como a oral e a

intravenosa. A flexibilidade estrutural dos nanocarreadores lipídicos também possibilita a integração de múltiplas modalidades terapêuticas em uma única plataforma, incluindo quimioterapia, imunoterapia e fototerapia, potencializando os resultados clínicos e oferecendo novas perspectivas para o manejo da doença em estágios avançados⁹⁻¹⁰.

Portanto, a elevada taxa de mortalidade associada ao CP, aliada às limitações das terapias convencionais — como baixa especificidade, toxicidade sistêmica e resistência tumoral — evidencia a necessidade de novas estratégias terapêuticas que sejam mais eficazes, seguras e direcionadas. Nesse cenário, os nanocarreadores lipídicos vêm se consolidando como ferramentas inovadoras, capazes de melhorar a eficácia dos tratamentos oncológicos ao permitir a liberação controlada e seletiva de fármacos, além de contribuir para o diagnóstico precoce da doença por meio de sua aplicação em sistemas de imagem. Diante disso, torna-se relevante a análise e sistematização dos avanços recentes sobre a aplicação dos nanocarreadores lipídicos no tratamento e diagnóstico do câncer de pulmão, com vistas a fomentar o desenvolvimento de abordagens terapêuticas mais eficientes e personalizadas.

Este estudo tem como objetivo revisar a literatura científica acerca da aplicação de nanocarreadores lipídicos no diagnóstico e tratamento do câncer de pulmão, analisando seus avanços, desafios e perspectivas futuras na oncologia translacional.

2. Material e Métodos

Foi realizada uma revisão integrativa da literatura, que se caracteriza como um método de pesquisa que permite reunir, analisar e sintetizar criticamente os resultados de múltiplos estudos empíricos e teóricos sobre um tema específico, proporcionando uma visão abrangente do conhecimento disponível e identificando lacunas para futuras investigações. A questão de pesquisa norteadora foi: *Quais são os avanços e evidências científicas sobre o uso de nanocarreadores lipídicos no diagnóstico e tratamento do câncer de pulmão?* Para estruturar a busca, utilizou-se a estratégia PICO, conforme o Quadro 1:

Quadro 1 - Estratégia PICO

P (Population)	Pacientes com câncer de pulmão
I (Intervention)	Aplicação de nanocarreadores lipídicos
C (Comparison)	Terapias convencionais ou ausência de nanocarreadores
O (Outcomes)	Eficácia terapêutica, avanços diagnósticos, redução de efeitos adversos e melhora nos desfechos clínicos

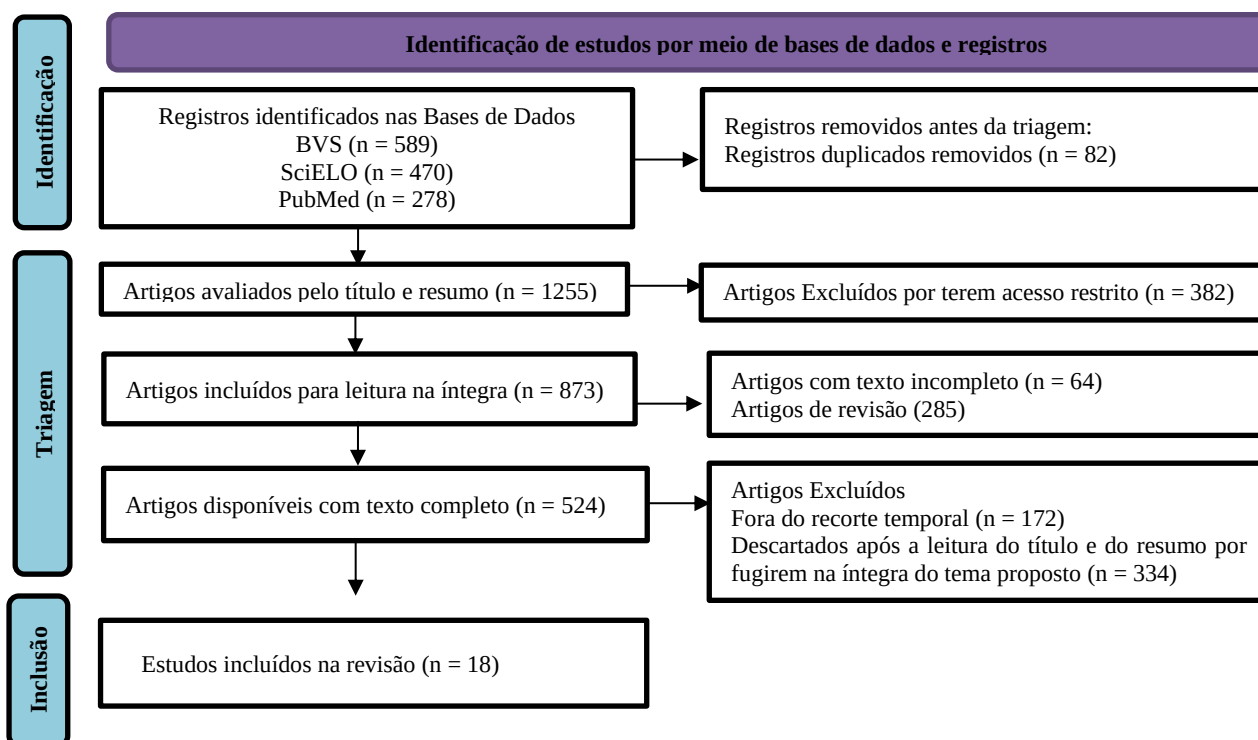
Fonte: Autoras, 2025

A busca foi realizada em artigos publicados nas bases de dados *US National Library of Medicine* (PubMed), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), no período de 2020 a 2025, nos idiomas português, inglês e espanhol, utilizando os descritores: câncer de pulmão, nanotecnologia, nanomedicina, nanocarreadores e diagnóstico.

Foram incluídos artigos publicados nos anos e idiomas citados, disponíveis na íntegra e de forma gratuita nas bases de dados, estudos abordando de forma explícita a aplicação de nanocarreadores lipídicos no diagnóstico e/ou tratamento do câncer, com ênfase nos avanços científicos e tecnológicos relacionados à nanotecnologia e à nanomedicina. Também foram considerados estudos originais, revisões sistemáticas ou integrativas, ensaios clínicos, pesquisas experimentais *in vitro* ou *in vivo* que apresentassem dados relevantes sobre eficácia, mecanismos de ação, vantagens diagnósticas ou terapêuticas dos nanocarreadores lipídicos, especialmente no contexto da oncologia pulmonar.

Foram excluídos estudos que trataram de outras formas de nanocarreadores que não os lipídicos, resumos de eventos científicos, editoriais, cartas ao leitor, comentários, capítulos de livros, dissertações, teses e trabalhos de conclusão de curso. Os dados relativos a busca dos trabalhos estão listados na Figura 1.

Figura 1 – Coleta de dados



Fonte: Autores, 2025

3. Resultados e discussão

A nanotecnologia tem se consolidado como uma abordagem inovadora na superação das limitações terapêuticas enfrentadas pelo tratamento convencional do CP. Por meio do desenvolvimento de sistemas nanométricos, como os nanocarreadores lipídicos, é possível promover a liberação controlada e direcionada de fármacos, melhorar a solubilidade e biodisponibilidade de agentes terapêuticos e minimizar os efeitos colaterais sistêmicos. Essa tecnologia, ao explorar o efeito de permeabilidade e retenção aumentada (EPR), permite maior concentração dos fármacos nos tecidos tumorais, otimizando a resposta clínica. Nesse contexto, o presente estudo teve como objetivo revisar a literatura científica acerca da aplicação dos nanocarreadores lipídicos no diagnóstico e tratamento do câncer de pulmão. Foram selecionados artigos publicados entre 2020 e 2025 que investigaram o uso de lipossomas, NLSs e CLNs de fármacos para o transporte de agentes terapêuticos ou de imagem. Na Tabela 1, estão descritos os artigos analisados conforme o(s) autor(es), ano, título do estudo, objetivo e método.

Tabela 1 – Caracterização dos artigos para análise

Autor(es)/ Ano	Título	Objetivo	Método
Nohwal; Pundir, (2020) ¹¹	An electrochemical CD59 targeted noninvasive immunosensor based on graphene oxide nanoparticles embodied pencil graphite for detection of lung cancer	Desenvolver um imunossensor eletroquímico baseado em nanopartículas de óxido de grafeno e eletrodo de grafite para detecção precoce do biomarcador CD59 em câncer de pulmão	Estudo experimental <i>in vitro</i>
Woodman <i>et al.</i> , (2020) ¹²	Applications and strategies in nanodiagnosis and nanotherapy in lung cancer.	Revisar e sintetizar os avanços recentes na aplicação de nanopartículas para o diagnóstico do câncer de pulmão, destacando as estratégias de nanodiagnóstico e nanoterapia que buscam superar limitações dos métodos convencionais.	Estudo descritivo

Feng <i>et al.</i> , (2024) ¹³	New strategies for lung cancer diagnosis and treatment: applications and advances in nanotechnology	Apresentar um panorama atualizado sobre o uso da nanotecnologia no diagnóstico e tratamento do câncer de pulmão, abordando os principais tipos de nanopartículas e suas aplicações clínicas e pré-clínicas.	Estudo descritivo
Kaur <i>et al.</i> , (2020) ¹⁴	Inhalable spray dried lipidnanoparticles for the co-delivery of paclitaxel and doxorubicin in lung cancer	Desenvolver e avaliar nanopartículas lipídicas secas por spray (spray-dried lipid nanoparticles) inalatórias, co-encapsulando os fármacos paclitaxel (PTX) e doxorubicina (DOX), com o intuito de melhorar a eficácia antitumoral e reduzir a resistência medicamentosa no tratamento do CP.	Estudo experimental
Zhang <i>et al.</i> , (2020a) ¹⁵	Comparative study of intratracheal and oral gefitinib for the treatment of primary lung cancer	Comparar os efeitos farmacocinéticos e farmacodinâmicos de três formas de administração do gefitinibe — oral, intratraqueal em pó e intratraqueal na forma de lipossomas em pó seco (LPSs) — no tratamento do CP primário em ratos, avaliando a biodistribuição, eficácia terapêutica, inflamação, apoptose e toxicidade.	Estudo experimental <i>in vivo</i>
Zhang <i>et al.</i> , (2020b) ¹⁶	Inhalation treatment of primary lung cancer using liposomal curcumin dry powder inhalers	Desenvolver um inalador de pó seco contendo curcumina lipossomal (CLP) para o tratamento de câncer primário de pulmão.	Estudo experimental
Zhang <i>et al.</i> , (2020c) ¹⁷	Paclitaxel-in-liposome-in-bacteria for inhalation treatment of primary lung cancer	Desenvolver e avaliar a eficácia terapêutica de uma nova formulação combinada – paclitaxel-encapsulado-em-lipossoma-inserido-em-bactéria (LPB) – para o tratamento do câncer primário de pulmão por via inalatória.	Estudo experimental
Al-Mutairi; Mayson; Alkhatib, (2021) ¹⁸	Antitumor Activities of Co-loading Gemcitabine and Oxaliplatin into Oleic Acid-Based Solid Lipid Nanoparticle against Non-Small Cell Lung Cancer Cells	Investigar os efeitos antitumorais da co-encapsulação dos quimioterápicos gemcitabina (GM) e oxaliplatina (OXA) em nanopartículas lipídicas sólidas à base de ácido oleico (OA-SLN) contra células de CP não pequenas (A549).	Estudo experimental <i>in vitro</i>
Saimi <i>et al.</i> , (2021) ¹⁹	Aerosolized niosome formulation containing gemcitabine and cisplatin for lung cancer treatment: Optimization, characterization and in vitro evaluation	Desenvolver, otimizar e caracterizar uma formulação de niossomo aerossolizável contendo os quimioterápicos gemcitabina (Gem) e cisplatina (Cis) para o tratamento do CP, com foco na redução da toxicidade e no aumento da eficácia da entrega pulmonar dos fármacos.	Estudo experimental <i>in vitro</i>
Ahmadian <i>et al.</i> , (2021) ²⁰	Sensitization of A-549 lung cancer cells to Cisplatin by Quinacrine-loaded lipidic nanoparticles via suppressing Nrf2 mediated defense mechanism	Desenvolver e avaliar lipossomos carregados com quinacrina como uma estratégia para sensibilizar células de CP A549 à ação da cisplatina, através da supressão da via de defesa mediada pelo fator de	Estudo experimental <i>in vitro</i>

		transcrição Nrf2	
Loira-Pastoriza <i>et al.</i> , (2021) ²¹	Encapsulation of a CpG oligonucleotide in cationic liposomes enhances its local antitumor activity following pulmonary delivery in a murine model of metastatic lung cancer	Avaliar se a encapsulação de oligonucleotídeos CpG em lipossomas catiônicos aumenta a eficácia antitumoral local após administração pulmonar em um modelo murino de CP metastático.	Estudo pré-clínico <i>in vivo</i>
Majumder; Minko (2021) ²²	Multifunctional lipid-based nanoparticles for codelivery of anticancer drugs and siRNA for treatment of non-small cell lung cancer with different level of resistance and EGFR mutations	Desenvolver e avaliar um sistema multifuncional de CLNs para a coentrega de paclitaxel (PTX), gefitinibe (GEF) e siRNA direcionado ao <i>epidermal growth factor receptor</i> (EGFR) no tratamento do câncer de não pequenas células (CNPC), especialmente em linhagens com diferentes níveis de resistência e mutações no EGFR.	Estudo experimental
Patil; Sawant; Kunda, (2021) ²³	Inhalable bedaquiline-loaded cubosomes for the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC)	Desenvolver e avaliar cubossomos inaláveis carregados com bedaquilina (BQLC) como uma nova abordagem terapêutica para o tratamento do câncer de não pequenas células (CNPC), buscando maior eficácia antitumoral com menos efeitos adversos e administração direta aos pulmões.	Estudo experimental <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>
Xiao <i>et al.</i> , (2021) ²⁴	Pulmonary delivery of cationic liposomal hydroxycamptothecin and 5-aminolevulinic acid for chemo-sonodynamic therapy of metastatic lung cancer	Investigar a eficácia da administração pulmonar de hidroxi-camptotecina lipossomal catiônica (CLH) combinada com ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) na terapia quimiosonodinâmica (Chemo-SDT) contra o câncer pulmonar metastático	Ensaio <i>in vitro</i>
Jarallah <i>et al.</i> , (2023) ²⁵	GL67 lipid-based liposomal formulation for efficient siRNA delivery into human lung cancer cells	Desenvolver e avaliar lipossomos à base do lipídio catiônico GL67 para entrega eficiente de siRNA em células humanas de CP (linhagem A549), visando superar limitações como baixa internalização e rápida degradação do siRNA.	Estudo experimental <i>in vitro</i>
Sherif <i>et al.</i> , (2023) ²⁶	Optimization of gefitinib-loaded nanostructured lipid carrier as a biomedical tool in the treatment of metastatic lung cancer	Otimizar um sistema de liberação de fármaco baseado em CLNs carregados com Gefitinibe (GEF) para o tratamento de CP metastático, visando melhorar sua biodisponibilidade, estabilidade e eficácia terapêutica, reduzindo a toxicidade sistêmica associada ao fármaco livre.	Estudo <i>in vitro</i>
Wang <i>et al.</i> , (2023) ²⁷	Phyllanthi tannin loaded solid lipid nanoparticles for lung cancer therapy: preparation, characterization, pharmacodynamics and safety evaluation	Desenvolver e avaliar nanopartículas lipídicas sólidas (NPSs) carregadas com taninos de <i>Phyllanthus emblica</i> (PTF-SLNs) para o tratamento do CP	Estudo experimental <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>

Gambaro <i>et al.</i> , (2025) ²⁸	Phytoactive-Loaded Lipid Nanocarriers for Simvastatin Delivery: A Drug Repositioning Strategy Against Lung Cancer	Investigar a eficácia da simvastatina (SV), uma estatina com potencial anticancerígeno, encapsulada em nanocarreadores lipídicos contendo monoterpenos vegetais (especialmente o linalol), no tratamento do CP.	Estudo experimental
--	---	---	---------------------

Fonte: Autores, 2025

Na Tabela 2, estão listados os artigos analisados conforme o(s) autor(es), principais resultados e conclusão e aplicação principal dos nanocarreadores.

Tabela 2 – Síntese dos artigos para análise (classificação por aplicação)

Autor(es)/ Ano	Principais resultados e conclusão	Aplicação principal
Nohwal; Pundir, (2020) ¹¹	O imunossensor apresentou excelente desempenho com limite de detecção de 1 fg/mL para CD59, boa especificidade, estabilidade por 60 dias, capacidade de regeneração e detecção não invasiva em amostras de urina de pacientes com câncer de pulmão	Diagnóstico
Woodman <i>et al.</i> , (2020) ¹²	As nanopartículas mostraram potencial para melhorar a detecção precoce do câncer de pulmão, com maior especificidade e menor toxicidade. Ainda são necessários mais estudos para otimizar segurança e eficácia.	Diagnóstico
Feng <i>et al.</i> , (2024) ¹³	A combinação de diagnóstico e terapia ("theranostics") também foi destacada como promissora para personalizar o tratamento e aumentar a sobrevida dos pacientes	Diagnóstico/ Tratamento
Kaur <i>et al.</i> , (2020) ¹⁴	As nanopartículas lipídicas inalatórias desenvolvidas mostraram potencial para aumentar a entrega pulmonar dos quimioterápicos, melhorar a adesão terapêutica e contornar a resistência a múltiplas drogas, configurando-se como uma importante estratégia para o tratamento localizado do CP.	Tratamento
Zhang <i>et al.</i> , (2020a) ¹⁵	A formulação de gefitinibe em lipossomas para administração intratraqueal mostrou-se superior às formas oral e em pó, com maior eficácia antitumoral e menor toxicidade sistêmica. A estratégia de combinação entre lipossomas e via inalatória representa uma abordagem significativa para o tratamento localizado do CP.	Tratamento
Zhang <i>et al.</i> , (2020b) ¹⁶	Os principais resultados revelaram que o CLP apresentou maior eficácia antitumoral que a curcumina livre e a gemcitabina, com maiores taxas de apoptose celular, redução de marcadores inflamatórios (TNF- α) e oxidativos, e menor toxicidade em células normais. A conclusão aponta que o LCD é uma alternativa para a administração pulmonar no tratamento do CP.	Tratamento
Zhang <i>et al.</i> , (2020c) ¹⁷	Os principais resultados demonstraram que a formulação lipossoma de paclitaxel em <i>E. coli</i> (LPE) foi mais eficaz que outras combinações, promovendo elevada apoptose tumoral, supressão da expressão de VEGF, HIF-1 α e Bcl-2, além de aumento da resposta imune.	Tratamento
Al-Mutairi; Mayson; Alkhatib, (2021) ¹⁸	A co-encapsulação de GM e OXA em nanopartículas OA-SLN elevou a eficácia terapêutica em células NSCLC <i>in vitro</i> , com potencial para aplicação em terapias mais seguras e eficazes.	Tratamento
Saimi <i>et al.</i> , (2021) ¹⁹	A formulação de niossomo contendo Gem e Cis mostrou-se viável para administração pulmonar, oferecendo controle de liberação, estabilidade e redução da toxicidade, sendo uma alternativa para o tratamento do CP.	Tratamento
Ahmadian <i>et al.</i> , (2021) ²⁰	Os principais resultados mostraram que a coadministração de lipossomos contendo quinacrina com cisplatina promoveu maior apoptose e citotoxicidade nas células tumorais do que a cisplatina ou quinacrina isoladas.	Tratamento
Loira-	A encapsulação de CpG em lipossomas aumentou significativamente sua	Tratamento

Pastoriza <i>et al.</i> , (2021) ²¹	retenção pulmonar e eficácia antitumoral, com maiores níveis de citocinas Th1 (IFN- γ , MIG, RANTES) e produção de granzyme B, quando comparado à administração sistêmica. A administração pulmonar do CpG encapsulado promoveu maior redução na carga tumoral e resposta imune local sem toxicidade sistêmica relevante.	
Majumder; Minko (2021) ²²	O sistema CLNs apresentou elevada eficiência de encapsulamento, estabilidade, liberação sustentada dos fármacos e internalização celular eficaz. As formulações aumentaram a citotoxicidade, reduziram a expressão do EGFR e demonstraram eficácia superior à administração isolada de cada componente.	Tratamento
Patil; Sawant; Kunda, (2021) ²³	Os nanocarreadores promoveram uma redução de 3 vezes no IC50 em comparação com a bedaquilina livre, inibiram a proliferação celular e a formação de colônias, reduziram a migração celular e o crescimento tumoral em esferoides 3D. Conclui-se que os BQLC são relevantes para administração pulmonar de terapias anticâncer com ação localizada e melhor perfil de segurança.	Tratamento
Xiao <i>et al.</i> , (2021) ²⁴	Os resultados mostraram que a Chemo-SDT por via intratraqueal apresentou maior eficácia antitumoral do que os tratamentos isolados (CLH intravenoso ou SDT sozinho), reduzindo significativamente a viabilidade celular, aumentando a apoptose e os níveis de ROS nos tecidos pulmonares. A combinação mostrou efeito sinérgico, sendo eficaz para inibir o crescimento tumoral e preservar a estrutura pulmonar	Tratamento
Jarallah <i>et al.</i> , (2023) ²⁵	As formulações com maior proporção de GL67 (particularmente 100%) apresentaram melhores características: tamanhos de partículas menores (< 332 nm), zeta potencial positivo, alta eficiência de encapsulamento de siRNA e maior internalização celular. As formulações também demonstraram boa viabilidade celular e baixa citotoxicidade.	Tratamento
Sherif <i>et al.</i> , (2023) ²⁶	A formulação GEF- CLNs (LCFA) demonstrou ser eficaz como sistema de liberação oral de GEF, com potencial para maior estabilidade, liberação sustentada e redução da toxicidade sistêmica no tratamento do CP metastático.	Tratamento
Wang <i>et al.</i> , (2023) ²⁷	Os resultados revelaram que as PTF-NPSs apresentaram maior citotoxicidade comparada ao PTF livre e maior taxa de inibição tumoral. As conclusões indicam que a formulação de PTF-NPSs aumentou a eficácia antitumoral do extrato vegetal, com melhor perfil de segurança, sendo uma estratégia para terapias oncológicas.	Tratamento
Gambaro <i>et al.</i> , (2025) ²⁸	Os principais resultados mostraram que as nanopartículas contendo linalol e SV (CLNs /LN/SV) foram estáveis, biocompatíveis, promoveram maior morte celular, inibição da migração e liberação sustentada da droga. Concluiu-se que a formulação representa uma estratégia de reposicionamento terapêutico da simvastatina para o tratamento do CP.	Tratamento

A partir da análise dos dezoito artigos selecionados e sintetizados na Tabela 1, foram identificados e organizados os principais avanços e tendências no uso da nanotecnologia para o diagnóstico e tratamento do câncer de pulmão (CP). Os resultados foram estruturados e discutidos com base em três eixos temáticos emergentes da análise: (3.1) diagnóstico e tratamento do câncer de pulmão; (3.2) nanotecnologia no diagnóstico e tratamento oncológico; e (3.3) nanocarreadores lipídicos no câncer de pulmão: aplicações diagnósticas e terapêuticas.

3.1 Diagnóstico e tratamento do câncer de pulmão

O CP constitui a principal causa de mortalidade por câncer no mundo, representando um grave desafio para os sistemas de saúde globais devido à sua elevada incidência e letalidade¹¹⁻¹⁴. Aproximadamente uma em cada cinco mortes oncológicas está relacionada ao CP, sendo o carcinoma de não pequenas células CNPC o subtipo mais prevalente, responsável por cerca de 85% dos casos¹⁴⁻¹⁵. A complexidade do CP, evidenciada

por sua elevada taxa de metástases, recorrência pós-cirúrgica e heterogeneidade histológica, torna seu manejo clínico particularmente desafiador^{11,15-17}.

Embora fatores ambientais como tabagismo, exposição à poluição e radiação sejam predominantes na etiologia do CP, pesquisas recentes, incluindo Al-Mutairi et al¹⁸ e Saimi et al¹⁹, têm alertado para o aumento da incidência em não fumantes, sugerindo a necessidade de ampliar a investigação sobre causas genéticas e ambientais¹⁹⁻²⁰. A ausência de sintomas específicos nas fases iniciais da doença, ressaltada por Zhang et al¹⁵⁻¹⁷ e Xiao et al²⁴, contribui para o diagnóstico tardio em estágios avançados ou metastáticos, o que compromete a efetividade terapêutica e reduz a taxa de sobrevivência para menos de 20%²¹⁻²².

Para enfrentar essas limitações, autores como Woodman et al¹² e Feng et al¹³ ressaltam a introdução da nanotecnologia no diagnóstico do CP, visando aumentar a especificidade e reduzir os índices de falsos positivos obtidos por métodos convencionais como a tomografia computadorizada (TC) e a *positron emission tomography* (PET). Feng et al¹³ destacam a relevância emergente dos sistemas *theranostics*, capazes de integrar diagnóstico e tratamento em uma única plataforma, promovendo a personalização da terapêutica oncológica.

Apesar desses avanços diagnósticos, o CP metastático continua sendo um desafio crítico para a prática clínica, conforme evidenciado pelos estudos de Loira-Pastoriza et al²¹ e Jarallah et al²⁵, que destacam as altas taxas de mortalidade associadas. A quimioterapia ainda figura como principal abordagem terapêutica, porém, conforme argumentam Zhang et al¹⁶⁻¹⁷ e Patil et al²³, essa modalidade apresenta limitações significativas, como toxicidade sistêmica elevada e baixa especificidade, comprometendo a qualidade de vida dos pacientes¹⁸⁻²⁰.

Neste contexto, os nanocarreadores lipídicos emergem como alternativa inovadora para superar tais limitações, conforme demonstrado por Al-Mutairi et al¹⁸ e Majumder e Minko²², ao promover maior especificidade tumoral e possibilitar liberação controlada dos fármacos. Kaur et al¹⁴, por exemplo, evidenciaram que a co-encapsulação de paclitaxel e doxorrubicina em nanopartículas lipídicas inalatórias resultou em aumento da eficácia antitumoral e redução da resistência medicamentosa. Paralelamente, Saimi et al¹⁹ relataram que a utilização de niossomas contendo gemcitabina e cisplatina não só reduziu a toxicidade sistêmica, como também promoveu maior estabilidade da formulação.

A busca por formulações multifuncionais para aumentar a eficácia terapêutica é evidenciada no estudo de Majumder e Minko²², que desenvolveram um sistema de coentrega de paclitaxel, gefitinibe e siRNA anti-EGFR, mostrando eficácia na superação da resistência celular. Complementando essa abordagem, Zhang et al¹⁵ e Sherif et al²⁶ evidenciaram que lipossomos e CLNs otimizam a biodistribuição local de fármacos, reduzindo significativamente os efeitos colaterais sistêmicos.

Zhang et al¹⁷ propuseram ainda uma abordagem alternativa baseada na utilização de bactérias geneticamente modificadas para entrega localizada de paclitaxel, aumentando a apoptose tumoral e estimulando uma resposta imune favorável. No mesmo sentido, Ahmadian et al²⁰ demonstraram que lipossomos carregados com quinacrina aumentaram a sensibilidade das células tumorais à cisplatina. Loira-Pastoriza et al²¹ também avançaram nesse campo ao encapsular CpG em lipossomos para promover ativação imunológica local sem toxicidade sistêmica relevante.

Além dessas estratégias, Xiao et al²⁴ relataram o uso inovador da terapia sonodinâmica, que combina ultrassom e sonossensibilizadores para gerar espécies reativas de oxigênio (ROS), oferecendo uma opção terapêutica eficaz e com menor toxicidade em tumores pulmonares profundos. Paralelamente, Wang et al²⁷ e Gambaro et al²⁸ exploraram a aplicação de produtos naturais como taninos e simvastatina, encapsulados em nanopartículas lipídicas, obtendo resultados significativos em termos de eficácia antitumoral, segurança e potencial para reposicionamento terapêutico.

A administração pulmonar direta de fármacos, conforme enfatizado por Patil et al²³, Xiao et al²⁴ e Jarallah et al²⁵, tem se consolidado como uma estratégia altamente eficaz para otimizar a entrega localizada de agentes terapêuticos, aumentando sua concentração no tecido-alvo e minimizando os efeitos adversos sistêmicos, reforçando o papel estratégico da nanotecnologia aplicada à oncologia do câncer pulmonar.

3.2 Nanotecnologia no diagnóstico e tratamento oncológico

A nanotecnologia tem se consolidado como uma importante abordagem na superação das limitações terapêuticas enfrentadas pela oncologia tradicional. Ao encapsular agentes antineoplásicos em sistemas nanométricos, é possível melhorar significativamente a biodistribuição e a biodisponibilidade dos fármacos, favorecendo sua concentração nos tecidos tumorais por meio do efeito de permeabilidade e retenção aumentadas (EPR)²⁶.

Além disso, como ressaltado por Woodman et al¹² e Feng et al¹³, esses sistemas nanométricos se destacam pela capacidade de atravessar barreiras biológicas e promover liberação controlada dos medicamentos no local-alvo, sendo particularmente úteis para fármacos de baixa solubilidade, como o paclitaxel, cuja formulação convencional exige o uso de solventes tóxicos. A aplicação de ligantes específicos nos nanocarreadores, como EGFR, folato e hormônio liberador de luteotropina (LHRH), otimiza a entrega do fármaco e reduz toxicidades sistêmicas, conforme evidenciado por Majumder e Minko²².

Nesse contexto, os CLNs têm se destacado em relação às NLSs, apresentando maior eficiência de encapsulamento, liberação sustentada, estabilidade aprimorada e viabilidade para produção em larga escala. Esses sistemas ainda oferecem a vantagem de serem absorvidos pelo sistema linfático, evitando o metabolismo hepático de primeira passagem e aumentando, assim, a eficácia terapêutica²³⁻²⁶.

Kaur et al¹⁴ e Zhang et al¹⁵ complementam que os CLNs permitem a incorporação tanto de fármacos hidrofílicos quanto lipofílicos, o que otimiza o perfil farmacocinético e minimiza os efeitos adversos sistêmicos. Quando modificados com polietilenoglicol (PEG), esses nanocarreadores apresentam maior tempo de circulação e maior estabilidade biológica, como apontado por Majumder e Minko²² e Jarallah et al²⁵. A semelhança estrutural desses sistemas com os surfactantes pulmonares também facilita a permanência nos pulmões, favorecendo a entrega local do fármaco e diminuindo os efeitos colaterais associados à quimioterapia convencional^{22, 25}.

No diagnóstico do CP, Feng et al¹³ apontam que as abordagens são classificadas em duas categorias principais: imagem e patologia. Técnicas de imagem como a tomografia computadorizada de baixa dose (LDCT) são amplamente utilizadas pela sua natureza não invasiva, porém apresentam altas taxas de falsos positivos e baixa sensibilidade, conforme relatado por Woodman et al¹². A integração de tecnologias como inteligência artificial, radiômica, técnicas de reconstrução iterativa e modelos de avaliação de risco pode mitigar esses problemas. Nesse cenário, Nohwal e Pundir¹¹ propuseram um imunossensor eletroquímico altamente sensível para detecção precoce do biomarcador CD59, oferecendo uma alternativa para o diagnóstico precoce e não invasivo do CP. A relevância das nanopartículas como ferramentas diagnósticas também foi destacada por Feng et al¹³.

Em paralelo, a nanotecnologia tem ampliado o leque de possibilidades terapêuticas. A terapia gênica baseada em RNA de interferência (siRNA) se destaca, mas exige proteção contra degradação enzimática e melhor internalização celular. Jarallah et al²⁵ demonstraram que lipossomos catiônicos contendo GL67 são altamente eficazes na entrega de siRNA para células tumorais, proporcionando estabilidade e facilitando sua entrada nas células. Zhang et al¹⁶ enfatizaram a capacidade dos lipossomos, por sua semelhança com surfactantes pulmonares, de promover maior retenção e absorção local no pulmão.

Além disso, os lipossomos permanecem amplamente estudados pela sua versatilidade, biocompatibilidade e capacidade de encapsular substâncias hidrofílicas e hidrofóbicas¹⁵⁻¹⁶. A administração pulmonar de lipossomos catiônicos demonstrou excelente desempenho terapêutico, conforme evidenciado por Xiao et al²⁴, devido à elevada afinidade com as membranas celulares de carga negativa, o que resulta em alta absorção celular e baixa toxicidade.

Outros sistemas nanométricos, como os niossomos, também vêm sendo explorados. Saimi et al¹⁹ mostraram que essas vesículas formadas por surfactantes não iônicos e colesterol oferecem vantagens como maior estabilidade química, menor custo e melhores condições de armazenamento, tornando-se alternativas eficazes para liberação controlada de medicamentos em oncologia, especialmente em formulações que exigem robustez e durabilidade.

De forma geral, a nanotecnologia aplicada ao CP tem permitido o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais seguras, seletivas e eficazes, como apontado pelos autores²⁶. O uso de CLNs adaptados para administração pulmonar tem representado um importante avanço na terapia oncológica, oferecendo soluções inovadoras para superar os desafios de resistência múltipla a drogas, baixa especificidade e toxicidade sistêmica²⁶⁻²⁸.

3.3 Nanocarreadores lipídicos no câncer de pulmão: aplicações diagnósticas e terapêuticas

Nos últimos anos, os CLNs têm sido tecnologias-chave na nanotecnologia aplicada à oncologia, especialmente em tumores de difícil tratamento, como o CP. Por sua capacidade de encapsular fármacos hidrofóbicos e hidrofílicos, modular a liberação de ativos, promover a estabilidade química e biológica dos compostos e possibilitar o direcionamento ativo aos tecidos-alvo, esses sistemas tornaram-se objeto de intenso interesse científico. Em particular, sua aplicação no tratamento do CP visa contornar os desafios relacionados à baixa biodisponibilidade, à toxicidade sistêmica e à resistência a múltiplas drogas, problemas recorrentes nas terapias convencionais. Diversos estudos têm apontado as potencialidades desses sistemas,

tanto no diagnóstico quanto no tratamento, com ênfase na administração pulmonar direta, capaz de otimizar a deposição local do fármaco e reduzir efeitos adversos¹⁴⁻¹⁹.

Um exemplo relevante nesse campo é o estudo conduzido por Kaur et al¹⁴, que teve como objetivo o desenvolvimento de nanopartículas lipídicas inalatórias co-encapsulando os fármacos paclitaxel (PTX) e doxorrubicina (DOX). A PTX é eficaz no tratamento do CP, mas sua administração injetável causa elevada toxicidade sistêmica, e mesmo formulações avançadas, como Abraxane® e lipossomos, não garantem direcionamento eficaz ao tumor. A via inalatória se destaca por elevar a concentração pulmonar do fármaco com menor toxicidade. Já a DOX, embora amplamente usada, apresenta limitações como cardiotoxicidade e baixa seletividade, o que justifica o uso de nanocarreadores lipídicos para uma entrega mais segura e eficiente.

A pesquisa de Kaur et al¹⁴ propôs um sistema inovador de liberação pulmonar para superar a recidiva e a resistência a múltiplas drogas no CP, utilizando nanopartículas lipídicas co-encapsulando PTX e doxorrubicina. As partículas foram produzidas por emulsificação, ultrassonicação e spray-drying, com diferentes surfactantes. Os testes envolveram células A549 e ratos Wistar, com avaliação do tamanho, potencial zeta, encapsulamento, liberação e propriedades aerodinâmicas. Os resultados mostraram bom desempenho aerodinâmico (1,6–2,2 µm), liberação bifásica controlada, alta eficiência de encapsulamento e maior internalização celular. *In vivo*, houve distribuição pulmonar otimizada sem toxicidade tecidual. A formulação com Cremophor EL foi a mais eficaz, demonstrando segurança e potencial clínico. O estudo corrobora o papel dos CLNs inalatórios como estratégia inovadora no tratamento do CP¹⁴.

Outro exemplo inovador no uso de CLNs foi apresentado por Zhang et al¹⁷, que desenvolveram uma formulação baseada em PTX encapsulado em lipossomas inseridos em *Escherichia coli* (LPE), com administração por via inalatória. O estudo partiu da necessidade de superar a baixa seletividade e a toxicidade sistêmica dos quimioterápicos tradicionais, propondo uma estratégia de entrega localizada diretamente nos pulmões. O PTX, embora amplamente utilizado em protocolos oncológicos, apresenta baixa solubilidade e efeitos colaterais severos quando administrado sistemicamente, o que evidencia a relevância da abordagem proposta. A formulação LPE foi avaliada por meio de experimentos *in vitro* em células A549 e *in vivo* em ratos *Sprague-Dawley* com câncer pulmonar induzido por carcinógenos, demonstrando resultados expressivos.

Os dados experimentais propostos por Zhang et al¹⁷ mostraram que a formulação LPE promoveu elevada internalização celular, induziu apoptose tumoral significativa e reduziu a expressão de marcadores pró-tumorais como VEGF, HIF-1α e Bcl-2. Além disso, a LPE estimulou uma resposta imune benéfica, com aumento da expressão de citocinas inflamatórias como TNF-α, IL-4 e IFN-γ. A administração pulmonar permitiu elevada biodistribuição local no tecido pulmonar e baixa toxicidade sistêmica, mostrando a segurança da abordagem. Com base nesses resultados, os autores concluíram que a lipossoma-inserido-em-bactéria (LPB) representa uma alternativa eficaz, segura e direcionada para o tratamento localizado do CP, com potencial translacional para aplicações clínicas.

Em linha com os estudos anteriores que também exploraram o PTX como agente terapêutico central, destaca-se a pesquisa de Majumder e Minko²² que desenvolveu CLNs para coentregar PTX, gefitinibe (GEF) e siRNA anti-EGFR no tratamento do CNPC. A formulação, funcionalizada com peptídeo LHRH, foi testada *in vitro* em células humanas (A549, H-1975, PC-9 e PC-9GR), demonstrando alta eficiência de encapsulamento, liberação sustentada e internalização celular. A coentrega aumentou a citotoxicidade, reduziu a expressão de EGFR e foi eficaz inclusive em linhagens resistentes. O PTX, conhecido por sua eficácia antitumoral, teve seu desempenho potencializado ao ser administrado via CLNs, reduzindo toxicidades e aumentando a seletividade. O sistema multifuncional demonstrou ser uma eficiente para superar a resistência no CNPC.

Complementando o estudo anterior que empregou o GEF e considerando que a terapia por inalação também tem ganhado destaque como estratégia não invasiva e altamente direcionada para o tratamento do CP, Zhang et al¹⁵ investigaram a eficácia do fármaco administrado por diferentes vias, incluindo uma formulação lipossomal em pó seco para inalação (FLPS), no tratamento do CP. O estudo foi feito em ratos *Sprague-Dawley* com tumores pulmonares induzidos e comparou as vias oral, intratraqueal em pó e intratraqueal com FLPS, avaliando parâmetros farmacocinéticos, biodistribuição, inflamação, apoptose e toxicidade. Os resultados mostraram que os LPSs proporcionaram maior concentração pulmonar do fármaco, melhor retenção no tecido-alvo e menor distribuição sistêmica, especialmente no fígado. Essa via também promoveu maior apoptose tumoral, redução de nódulos, menor inflamação e menor dano pulmonar. A superioridade da formulação lipossomal inalatória mostra seu potencial clínico no tratamento localizado do CP. Com isso, o estudo reafirma a relevância da via inalatória combinada à nanotecnologia para maximizar a eficácia terapêutica de agentes antitumorais — como o GEF e o PTX — ao direcioná-los de forma seletiva

ao tecido pulmonar, reduzindo efeitos colaterais e superando limitações das administrações sistêmicas tradicionais.

Ainda em relação à terapia por inalação, Zhang et al¹⁶ desenvolveram um inalador de pó seco contendo curcumina lipossomal (CLP) com o objetivo de melhorar a biodisponibilidade e a eficácia antitumoral da curcumina, um composto bioativo com propriedades anticancerígenas reconhecidas, mas de farmacocinética limitada. O sistema foi testado em células A549 e ratos com CP induzido, demonstrando superioridade à curcumina livre e à gemcitabina na indução de apoptose, redução da inflamação (TNF- α) e do estresse oxidativo, além de menor toxicidade em células normais. A entrega pulmonar permitiu maior seletividade e ação local, posicionando o CLP como uma alternativa eficaz e segura para terapia tópica em oncologia pulmonar.

Complementarmente, Patil, Sawant e Kunda²³ propuseram o uso de cubossomos inaláveis contendo bedaquilina (BQLC) como nova abordagem terapêutica para o CNPC. Os cubossomos apresentaram excelente desempenho aerodinâmico, alta eficiência de encapsulamento e ação citotóxica aumentada, com redução de 3 vezes no IC50 comparado à BQLC livre. Os testes *in vitro* e em modelo 3D confirmaram a inibição da migração e proliferação celular, e o crescimento tumoral foi significativamente suprimido. A estratégia, além de reutilizar um fármaco previamente aprovado, valida o uso dos cubossomos como sistemas eficientes para entrega local, com vantagens em estabilidade e capacidade de carga frente aos lipossomos tradicionais. Ambos os estudos^{16,23} sustentam a relevância da administração pulmonar aliada à nanotecnologia como alternativa viável à que a via inalatória permite alta concentração local do fármaco com mínima exposição sistêmica, reduzindo toxicidades e potencializando a eficácia. Tanto os lipossomos quanto os cubossomos mostraram-se eficazes em aumentar a internalização celular, induzir apoptose e suprimir biomarcadores tumorais, demonstrando seu valor como plataformas inovadoras para o tratamento do CP^{16,23}.

Outro estudo que abordou o GEF no tratamento do CP foi realizado por Sherif et al²⁶, que buscou aprimorar sua eficácia terapêutica por meio da incorporação em CLNs para o tratamento do CP metastático. O objetivo foi otimizar a biodisponibilidade, estabilidade e liberação sustentada do fármaco, minimizando sua toxicidade sistêmica. Os pesquisadores formularam diferentes CLNs com lipídios líquidos combinados ao ácido esteárico, sendo avaliados quanto ao tamanho de partícula, eficiência de encapsulamento e estabilidade. A formulação com ácido oleico apresentou os melhores resultados: partículas com tamanho <300 nm e eficiência de encapsulamento superior a 90%. Essa versão demonstrou liberação controlada do fármaco (~50% em 24h), estabilidade prolongada por até 90 dias e citotoxicidade semelhante ao GEF livre em células A549 após 48 e 72 horas. Com isso, os autores concluíram que os CLNs contendo formulação com ácido oleico representam uma estratégia eficaz para a administração oral do GEF, oferecendo liberação prolongada, maior estabilidade e menor toxicidade sistêmica.

Dois estudos destacaram a gemcitabina (GM) como agente central em estratégias nanotecnológicas voltadas ao CP. Al-Mutairi, Mayson e Alkhatib¹⁸ desenvolveram CLNs à base de ácido oleico para coencapsular GM e oxaliplatina (OXA), buscando superar as limitações farmacocinéticas desses fármacos, como a curta meia-vida e baixa especificidade tecidual. A formulação apresentou tamanho médio de 63 nm, boa estabilidade e maior citotoxicidade contra células A549 em comparação às drogas livres. Além disso, os nanocarreadores induziram de forma significativa apoptose (ativação da caspase-3) e autofagia (via LC3-B), com destaque para a ação seletiva do ácido oleico sobre células malignas, o que contribuiu para um perfil de segurança mais favorável.

Corroborando com essa abordagem, Saimi et al¹⁹ desenvolveram um sistema de niossomos aerossolizáveis contendo GM e cisplatina (Cis), visando reduzir os efeitos adversos sistêmicos dos regimes quimioterápicos convencionais. Utilizando delineamento estatístico para otimização, a formulação alcançou alta eficiência de encapsulamento (GM: 74%; Cis: 85%), estabilidade prolongada (90 dias) e liberação controlada por até 24 horas. Em estudos *in vitro*, os niossomos demonstraram baixa toxicidade em células pulmonares normais (MRC5) e eficácia preservada contra células tumorais A549. A liberação diferencial dos fármacos em ambientes com pH ácido demonstrou sua aplicabilidade em microambientes tumorais, caracterizados por acidez local.

Ambos os estudos — Al-Mutairi, Mayson e Alkhatib¹⁸ e Saimi et al¹⁹ — evidenciam o potencial dos nanocarreadores lipídicos sólidos e niossomos, respectivamente, como estratégias eficazes para a coentrega de GM em combinação com OXA ou Cis. As formulações aprimoraram a estabilidade, possibilitaram liberação modulada dos quimioterápicos, aumentaram a seletividade tumoral e reduziram a toxicidade em células normais, especialmente pela exploração da via pulmonar de administração.

Estudos como os de Loira-Pastoriza et al²¹ e Xiao et al²⁴ destacam o potencial dos lipossomos catiônicos na entrega pulmonar de agentes imunoterápicos e quimiossensibilizadores, respectivamente. O estudo de Loira-Pastoriza et al²¹, utilizou camundongos com metástases pulmonares induzidas, comparando as vias intraperitoneal e intratraqueal para administração dos imunomoduladores, demonstrando que a via pulmonar promoveu maior retenção do oligonucleotídeo (CpG) nos pulmões, redução da carga tumoral e

ativação de respostas imunes locais, com destaque para o aumento das citocinas Th1 e granzyme B. A formulação lipossomal composta por *1,2-Dioleoyl-3-trimethylammonium propane* (DOTAP) e *Dipalmitoylphosphatidylcholine* (DPPC) mostrou-se estável e eficaz na estimulação de células NK e linfócitos Th1, sem provocar toxicidade sistêmica.

Xiao et al²⁴, por sua vez, investigou a eficácia da terapia quimiosonodinâmica (Chemo-SDT) por via pulmonar, utilizando lipossomas catiônicos contendo hidroxí-camptotecina (CLH) combinados com ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) em modelo murino de CP metastático. A administração intratraqueal promoveu maior apoptose, geração de espécies reativas de oxigênio (ROS) e inibição tumoral, superando os efeitos dos tratamentos isolados. Portanto, as pesquisas de Loira-Pastoriza et al²¹ e Xiao et al²⁴ evidenciam a via pulmonar como alternativa eficaz para terapias localizadas com menor toxicidade sistêmica.

Ahmadian et al²⁰ e Jarallah et al²⁵ voltaram-se para a potencialização de tratamentos convencionais por meio da modulação molecular e entrega de material genético. O primeiro desenvolveu e avaliou lipossomos carregados com quinacrina como uma estratégia para sensibilizar células de CP A549 à ação da Cis, através da supressão da via de defesa mediada pelo fator de transcrição Nrf2. A abordagem visou maximizar os efeitos da quimioterapia ao modular vias moleculares específicas associadas à resistência tumoral. Os resultados mostraram que a formulação foi mais eficaz em induzir citotoxicidade e apoptose nas células A549 quando administrada em combinação com Cis.

Já a pesquisa de Jarallah et al²⁵ desenvolveu lipossomos à base do lipídio catiônico GL67 para a entrega de siRNA em células A549, com foco no tratamento do CP. O estudo representa um avanço significativo na nanomedicina aplicada à oncologia pulmonar, ao demonstrar que o GL67 é um lipídio altamente eficaz na formulação de vetores não virais, superando barreiras importantes como a baixa taxa de internalização celular e a rápida degradação do RNA no meio extracelular. Assim, esses estudos apontam os lipossomos como vetores eficientes para terapias combinadas e gênicas, com impacto direto na superação da resistência medicamentosa.

A aplicação de fitocompostos e medicamentos reposicionados também se destaca com os estudos de Wang et al²⁷ e Gambaro et al²⁸. Wang et al²⁷ encapsularam taninos de *Phyllanthus emblica* em CLNs para o tratamento do CP. Os resultados demonstraram que *Phyllanthus emblica* em CLNs apresentaram citotoxicidade superior ao extrato livre e maior inibição tumoral em camundongos, mesmo com dose reduzida. Além disso, a formulação apresentou melhor perfil de segurança, com menor toxicidade hepática e esplênica, indicando sua eficácia potencial e segurança aprimorada para aplicações terapêuticas no CP. Da mesma forma, Gambaro et al²⁸ utilizaram simvastatina associada ao monoterpeno linalol em CLNs, obtendo efeitos sinérgicos, maior geração de ROS, inibição da migração tumoral e seletividade citotóxica. Esses estudos destacam o papel da nanotecnologia no reaproveitamento de fármacos com novos propósitos terapêuticos e no aumento da eficácia de compostos naturais.

4. Conclusão

A análise da literatura confirma que o câncer de pulmão permanece entre os maiores desafios da oncologia global, devido à sua elevada incidência, mortalidade e resistência às terapias convencionais. Nesse cenário, nanocarreadores lipídicos têm se destacado como alternativas eficazes, oferecendo vantagens como liberação controlada de fármacos, maior especificidade tumoral e redução da toxicidade sistêmica. Evidências recentes demonstram eficácia em modelos in vitro e in vivo, especialmente com a administração pulmonar direta, o que otimiza a biodisponibilidade e minimiza efeitos adversos.

Diferentes sistemas, como lipossomos, nanopartículas lipídicas sólidas e cubossomos, mostram desempenho superior às abordagens tradicionais. Estratégias inovadoras — como coentrega de fármacos, associação com terapia gênica e uso de compostos naturais — reforçam o potencial da nanotecnologia em transformar o tratamento e diagnóstico do câncer pulmonar. Abordagens personalizadas, como lipossomos funcionalizados com ligantes específicos, também se destacam na busca por terapias mais eficazes e individualizadas.

Para consolidar essa abordagem na prática clínica, é fundamental ampliar os estudos clínicos e padronizar protocolos experimentais. Investigações futuras devem explorar a combinação com terapias emergentes, como imunoterapia, fotodinâmica e sonodinâmica, além de tecnologias que permitam rastreamento em tempo real e controle preciso da liberação de fármacos.

Referências

1. Cardoso VMDO, Bistaffa MJ, Sterman RG, Lima LLPD, Toldo GS, Cancino-Bernardi J, Zucolotto V.

Nanomedicine innovations for lung cancer diagnosis and therapy. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2024.

2. Brasil. Instituto Nacional de Câncer – INCA. Câncer de pulmão: estimativa 2025. Rio de Janeiro: INCA; 2025.
3. Kim SJ, Puranik N, Yadav D, Jin JO, Lee PC. Lipid nanocarrier-based drug delivery systems: therapeutic advances in the treatment of lung cancer. *Int J Nanomedicine*. 2023;2659–76.
4. Sukumar UK, Bhushan B, Dubey P, Matai I, Sachdev A, Packirisamy G. Emerging applications of nanoparticles for lung cancer diagnosis and therapy. *Int Nano Lett*. 2013;3(1):45.
5. Giordano A, Provenza AC, Reverchon G, Baldino L, Reverchon E. Lipid-based nanocarriers: bridging diagnosis and cancer therapy. *Pharmaceutics*. 2024;16(9):1158.
6. Chauhan N, Vasava P, Khan SL, Siddiqui FA, Islam F, Chopra H, Emran TB. Ethosomes: a novel drug carrier. *Ann Med Surg (Lond)*. 2022;82:104591.
7. Opatha SAT, Titapiwatanakun V, Chutoprapat R. Transfersomes: a promising nanoencapsulation technique for transdermal drug delivery. *Pharmaceutics*. 2020;12(9):855.
8. Nanomedicina: aplicações no diagnóstico e tratamento do câncer. *Rev Saúde Meio Ambient*. 2021;12(1):84–101.
9. Vieira DB, Gamarra LF. Avanços na utilização de nanocarreadores no tratamento e no diagnóstico de câncer. *Einstein (São Paulo)*. 2016;14:99–103.
10. Sousa TAG, Antunes VJS, Santana CS, Silva LTOF, Vieira MAR. Nanotecnologia na medicina: potenciais avanços no diagnóstico e tratamento do câncer. *Braz J Health Rev*. 2024;7(10):e75309.
11. Nohwal B, Pundir CS. An electrochemical CD59 targeted noninvasive immunosensor based on graphene oxide nanoparticles embodied pencil graphite for detection of lung cancer. *Microchem J*. 2020;156:104957.
12. Woodman C, Vundu G, George A, Wilson CM. Applications and strategies in nanodiagnosis and nanotherapy in lung cancer. *Semin Cancer Biol*. 2021;69:349-64.
13. Feng J, Zhang P, Wang D, Li Y, Tan J. New strategies for lung cancer diagnosis and treatment: applications and advances in nanotechnology. *Biomark Res*. 2024;12(1):136.
14. Kaur P, Mishra V, Shunmugaperumal T, Goyal AK, Ghosh G, Rath G. Inhalable spray dried lipid nanoparticles for the co-delivery of paclitaxel and doxorubicin in lung cancer. *J Drug Deliv Sci Technol*. 2020;56:101502.
15. Zhang T, Wang R, Li M, Bao J, Chen Y, Ge Y, Jin Y. Comparative study of intratracheal and oral gefitinib for the treatment of primary lung cancer. *Eur J Pharm Sci*. 2020;149:105352.
16. Zhang T, Chen Y, Ge Y, Hu Y, Li M, Jin Y. Inhalation treatment of primary lung cancer using liposomal curcumin dry powder inhalers. *Acta Pharm Sin B*. 2018;8(3):440-8.
17. Zhang M, Li M, Du L, Zeng J, Yao T, Jin Y. Paclitaxel-in-liposome-in-bacteria for inhalation treatment of primary lung cancer. *Int J Pharm*. 2020;578:119177.
18. Al-Mutairi AA, Mayson H, Alkhatib HMG. Antitumor activities of co-loading gemcitabine and oxaliplatin into oleic acid-based solid lipid nanoparticle against non-small cell lung cancer cells. *Biointerface Res Appl Chem*. 2021;12:49-60.
19. Saimi NIM, Salim N, Ahmad N, Abdulmalek E, Abdul Rahman MB. Aerosolized niosome formulation

containing gemcitabine and cisplatin for lung cancer treatment: Optimization, characterization and in vitro evaluation. *Pharmaceutics*. 2021;13(1):59.

20. Ahmadian S, Sabzichi M, Rashidi M, Mohammadian J, Mahmoudi S, Maroufi NF, Bijanpour H. Sensitization of A-549 lung cancer cells to Cisplatin by Quinacrine-loaded lipidic nanoparticles via suppressing Nrf2 mediated defense mechanism. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 2021;394:1521-8.
21. Loira-Pastoriza C, Vanvarenberg K, Ucakar B, Franco MM, Staub A, Lemaire M, et al. Encapsulation of a CpG oligonucleotide in cationic liposomes enhances its local antitumor activity following pulmonary delivery in a murine model of metastatic lung cancer. *Int J Pharm*. 2021;600:120504.
22. Majumder J, Minko T. Multifunctional lipid-based nanoparticles for codelivery of anticancer drugs and siRNA for treatment of non-small cell lung cancer with different level of resistance and EGFR mutations. *Pharmaceutics*. 2021;13(7):1063.
23. Patil SM, Sawant SS, Kunda NK. Inhalable bedaquiline-loaded cubosomes for the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC). *Int J Pharm*. 2021;607:121046.
24. Xiao Z, Zhuang B, Zhang G, Li M, Jin Y. Pulmonary delivery of cationic liposomal hydroxycamptothecin and 5-aminolevulinic acid for chemo-sonodynamic therapy of metastatic lung cancer. *Int J Pharm*. 2021;601:120572.
25. Jarallah SJ, Aldossary AM, Tawfik EA, Altamimi RM, Alsharif WK, Alzahrani NM, et al. GL67 lipid-based liposomal formulation for efficient siRNA delivery into human lung cancer cells. *Saudi Pharm J*. 2023;31(7):1139-48.
26. Sherif AY, Harisa GI, Shahba AA, Alanazi FK, Qamar W. Optimization of gefitinib-loaded nanostructured lipid carrier as a biomedical tool in the treatment of metastatic lung cancer. *Molecules*. 2023;28(1):448.
27. Wang B, Wu K, Liu R, Huang Y, Chang Z, Gao Y, et al. Phyllanthi tannin loaded solid lipid nanoparticles for lung cancer therapy: preparation, characterization, pharmacodynamics and safety evaluation. *Molecules*. 2023;28(21):7399.
28. Gambaro R, Chain CY, Scioli-Montoto S, Moreno A, Huck-Iriart C, Ruiz ME, et al. Phytoactive-loaded lipid nanocarriers for simvastatin delivery: a drug repositioning strategy against lung cancer. *Pharmaceutics*. 2025;17(2):255.