

RESSALVA

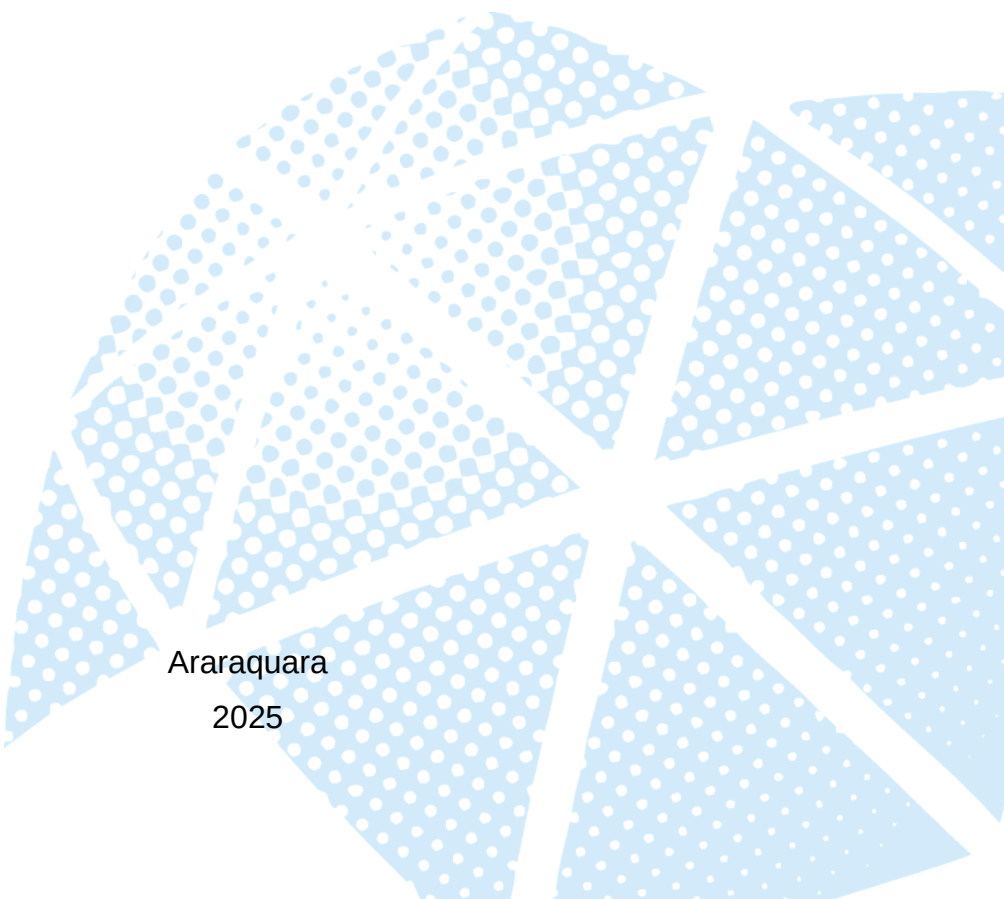
Atendendo solicitação da autora, o texto completo deste documento será disponibilizado somente a partir de 29/09/2026.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA - UNESP
Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Campus de Araraquara

ALINE FRANCIANE LEÃO

**AVALIAÇÃO DO EFEITO ANTIANGIOGÊNICO E MUCO-MODULADOR DE
NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS BASEADAS EM QUITOSANA, ÁCIDO
HIALURÔNICO E FTALATO DE HIDROXIPROPILMETILCELULOSE
CONTENDO BEVACIZUMABE PARA POTENCIAL TRATAMENTO DE CÂNCER
COLORRETAL**

Araraquara
2025



ALINE FRANCIANE LEÃO

**AVALIAÇÃO DO EFEITO ANTIANGIOGÊNICO E MUCO-MODULADOR DE
NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS BASEADAS EM QUITOSANA, ÁCIDO
HIALURÔNICO E FTALATO DE HIDROXIPROPILMETILCELULOSE
CONTENDO BEVACIZUMABE PARA POTENCIAL TRATAMENTO DE CÂNCER
COLORRETAL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Área de Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos, da Faculdade de Ciências Farmacêuticas, UNESP, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientadora: Profa. Dra. Maria Palmira Daflon Gremião
Coorientadora: Dra. Natália Noronha Ferreira Naddeo
Coorientador: Prof. Dr. Leonardo Miziara Barboza Ferreira

Araraquara

2025

L437a Leão, Aline Franciane.
Avaliação do efeito antiangiogênico e muco-modulador de nanopartículas poliméricas baseadas em quitosana, ácido hialurônico e ftalato de hidroxipropilmetilcelulose contendo bevacizumabe para potencial tratamento de câncer colorretal / Aline Franciane Leão. – Araraquara, 2025.
103 f. : il.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Araraquara. Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. Área de concentração: Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos.

Orientadora: Maria Palmira Daflon Gremião.
Coorientadora: Natália Noronha Ferreira Naddeo.
Coorientador: Leonardo Miziara Barboza Ferreira.

1. Bevacizumabe. 2. Cólon (Anatomia) Câncer. 3. Muco-modulação. 4. Membrana corioalantoide (CAM). 5. Atividade antiangiogênica. 6. Biopolímeros. 7. Câncer Tratamento. I. Gremião, Maria Palmira Daflon, orient. II. Naddeo, Natália Noronha Ferreira, coorient. III. Ferreira, Leonardo Miziara Barboza, coorient. IV. Título.

Diretoria Técnica de Biblioteca e Documentação - Faculdade de Ciências Farmacêuticas
UNESP - Campus de Araraquara
Kazumi Tomoyose - CRB 8/10904

CAPES: 33004030078P6
Esta ficha não pode ser modificada

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA DISSERTAÇÃO: Avaliação do Efeito Antiangiogênico e Muco-Modulador de Nanopartículas Poliméricas Baseadas em Quitosana, Ácido Hialurônico e Ftalato de Hidroxipropilmetilcelulose Contendo Bevacizumabe para o Tratamento De Câncer Colorretal

AUTORA: ALINE FRANCIANE LEÃO

ORIENTADORA: MARIA PALMIRA DAFLON GREMIÃO

COORDINADOR: LEONARDO MIZIARA BARBOZA FERREIRA

COORDINADORA: NATÁLIA NORONHA FERREIRA NADDEO

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Mestra em Ciências Farmacêuticas, área: Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos pela Comissão Examinadora:

Profa. Dra. MARIA PALMIRA DAFLON GREMIÃO (Participação Virtual)
Departamento de Farmacos e Medicamentos / Faculdade de Ciencias Farmaceuticas do Câmpus de Araraquara da Unesp

Profa. Dra. MARIA DE FATIMA MONGINHO BALTAZAR (Participação Virtual)
Escola de Ciências da Saúde da Universidade do Minho - Portugal

Prof. Dr. MARLUS CHORILLI (Participação Virtual)
Departamento de Farmacos e Medicamentos / Faculdade de Ciências Farmacêuticas do Câmpus de Araraquara da Unesp

Araraquara, 29 de setembro de 2023

Dedico este trabalho à minha família, à minha orientadora Palmira e aos meus co-orientadores Natalia Noronha e Leonardo Miziara que sempre me incentivaram e se dedicaram para o desenvolvimento do trabalho.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por me permitir a realização deste sonho e conquista, sempre me guiando e colocando pessoas maravilhosas em meu caminho.

Agradeço a minha mãe Roseli, meu irmão Dario, minha sobrinha Bianca e meu namorado Luiz que sempre me deram todo suporte e apoio para realização deste trabalho.

Agradeço a Professora Dra. Maria Palmira que aceitou me orientar e me deu essa oportunidade singular de ampliar meus conhecimentos. Aos meus coorientadores Dra. Natalia Noronha e Prof. Dr. Leonardo Miziara que se dedicaram e me acompanharam diariamente compartilhando conhecimento e crescimento sempre com muita paciência e calma.

A Dra. Fernanda Boni que me ajudou muito com a familiarização do trabalho e laboratório, sendo um pilar essencial no início do desenvolvimento de meu trabalho, sempre com paciência e calma.

A Professora Dra Fátima Baltazar e Dra. Marta Costa por me receberem em seu grupo de pesquisa “BiTCancer” pela dedicação e compartilhamento de conhecimento. Assim como as alunas de doutorado Ana e Mônica que me auxiliaram no Laboratório para realização do estágio de pesquisa - BEPE.

A Universidade do Minho por ter me acolhido como aluna visitante na Escola de Medicina e Instituto de Investigação em Ciência da Vida e Saúde (ICVS), pela oportunidade de crescimento profissional e pessoal.

Aos amigos que fiz em Porto e Braga, que me ajudaram a superar a saudade, os momentos difíceis e comemorar a todas as conquistas.

Ao professor Doutor Valtencir Zucolotto por me receber tão bem em seu grupo e disponibilizar de todos os equipamentos, conhecimento, permitindo que eu realizasse parte da minha pesquisa em suas dependências do laboratório. Ao Grupo de Nanomedicina e Nanotoxicologia do Instituto de Física da USP de São Carlos (Gnano, IFSC - USP) que me recebeu com muito carinho e atenção.

À FAPESP, pelo apoio financeiro, concedido por meio dos Processos nº 2021/09110-0 e 2022/05904-4, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP).

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) – Código de financiamento 001.

RESUMO

O câncer colorretal (CCR) se desenvolve no intestino e é atualmente o terceiro tipo de câncer mais diagnosticado mundialmente, representando cerca de 10% do total de cânceres diagnosticados. O tratamento varia de acordo com o estágio de desenvolvimento do CCR. No microambiente tumoral, durante o desenvolvimento do câncer, ocorre o processo de angiogênese, que embora seja um processo fisiológico, ocorre de maneira exacerbada liberando os fatores de crescimento VEGF de maneira desregulada, contribuindo para o crescimento de novos vasos sanguíneos capazes de dar aporte de oxigênio e nutrientes às células tumorais. Existem diferentes tratamentos para CCR e, dentre a modalidade de terapia medicamentosa, um dos principais fármacos hoje utilizados é o bevacizumabe (BVZ), aprovado pela FDA desde 2004 para tratamento de CCR, agindo através da inibição do VEGF circulantes, inibindo sua ligação aos receptores VEGFR, impedindo assim, o crescimento de novos vasos sanguíneos. No entanto, o BVZ possui algumas limitações para administração por via oral, devido a sua estrutura proteica, que pode se degradar durante a passagem pelo trato gastrointestinal até chegar ao local de ação. Neste sentido, o uso da nanotecnologia auxiliou no desenvolvimento de nanopartículas poliméricas (NPs) com capacidade muco moduladora, para liberação modificada do BVZ, baseada nos polímeros ácido hialurônico (AH), ftalato de hidroxipropilmetilcelulose (HP) e quitosana (QS). Foram testadas NPs contendo misturas binárias e ternárias de polímeros, sendo denominadas de NPF5_BVZ, NPF12_BVZ e NPF17_BVZ. Esses nanossistemas se apresentaram estáveis, segundo o critério de potencial zeta, durante o período analisado com valores de -35 mV para as NP NPF5_BVZ, - 20 mV para a NPF12_BVZ e + 35 mV para a NPF17_BVZ. Os estudos de interação com a mucina (MUC) demonstraram que as interações das NPs com MUC são dependentes do pH do fluido simulado intestinal. Dessa forma, quando em pH 7.4, as partículas de MUC demonstraram aumento do PZ negativo em todas as formulações e em pH 5.0, as partículas de MUC demonstraram comportamentos diferentes, apresentando aumento do PZ negativo quando entrou em contato com a NPF5_BVZ (-6,91 para -17,75 mV). Não apresentou modificação significativa no PZ quando em contato com a NPF12_BVZ (-8,27 para -10,1 mV) e apresentou diminuição do PZ negativo quando em contato com a NPF17_BVZ (-6,12 para -3,31 mV). Além disso, apresentou diminuições de tamanho das partículas de MUC em cerca de 2x após interação com as NPs. A melhor eficiência de associação do BVZ as NPs, foi obtida pela NP5_BVZ (71%), enquanto para a NPF12_BVZ e NPF17_BVZ foram baixas 10% e 2%, respectivamente. O sistema ternário NPF17_BVZ foi avaliado no modelo biológico de membrana corioalantóica de embrião de galinha (CAM) para avaliação da atividade antiangiogênica e foi possível notar que as NPs foram capazes de manter a atividade biológica do BVZ, apresentando atividade antiangiogênica semelhante ao BVZ livre.

Palavras-chave: bevacizumabe; câncer colorretal; muco-modulação; CAM; atividade anti-angiogênica.

ABSTRACT

Colorectal cancer (CRC) develops in the intestine and currently is the third most diagnosed type of cancer representing 10% of new cases diagnosis in the world. The treatment varies according to the stage of CRC development. In the tumor microenvironment, during the development of the cancer, occurs the angiogenesis process, that is a natural process. This process occurs out of control and release the VEGF factor of growth wildly contributing to the development of new blood vessels capable of offer oxygen and nutrients to tumor cells growth. There are several alternatives to the CCR treatment, and within the field of drug therapy, the main drug used nowadays is the bevacizumab (BVZ), approved by the FDA since 2004 for the CCR treatment. This drug acts inhibiting the VEGF moving around to bond to the VEGFR receptors, preventing the development of new blood vessels. However, BVZ has some limitations for oral administration due to its protein structure that can degrade during passage through the gastrointestinal tract until it reaches the site of action. In this regard, nanotechnology may assist through the development of polymeric nanoparticles (NPs) with mucus modulating capacity, for modified BVZ release, based on the polymers hyaluronic acid (HA), hydroxypropylmethylcellulose phthalate (HP) and chitosan (Ch). Nanoparticles containing binary and ternary mixtures were tested, namely NPF5_BVZ, NPF12_BVZ and NPF17_BVZ. These nanosystems demonstrated stability by zeta potential (ZP) criteria, and resulted in values of 35 mV for the NPF5_BVZ, - 20 mV for the NPF12_BVZ and + 35 mV for the NPF17_BVZ. Interaction studies with mucin (MUC) revealed that the interactions of NPs with MUC are dependent on the pH of the simulated intestinal solution. In this way, in pH 7.4, the mucin particles demonstrated an increase of the negative ZP, while in the pH 5.0, the mucin particles demonstrated different behaviors, showing an increase of the negative ZP when entering in contact with NPF5_BVZ (-6,91 to -17,75 mV). It did not show significant changes in ZP values when entering in contact with NPF12_BVZ (-8,27 to -19,1 mV) and showed a decrease of ZP values when entering in contact with NPF17_BVZ (-6,21 to -3,31 mV). In addition, it showed a 2x decrease of the initial size of mucin particles when in contact with NPs at both pHs analyzed. High association efficiencies (AE%) of BVZ as NPs were achieved, being 71% in NPF5_BVZ, while for NPF12_BVZ e NPF17_BVZ the AE% was lower, 10 and 2%, respectively. When the ternary system was evaluated in the biological model of chicken embryo chorioallantoic membrane (CAM) to evaluate the antiangiogenic activity, it was possible to observe that NPF17_BVZ could maintain the biological activity of BVZ, presenting antiangiogenic activity similar to free BVZ.

Key words: bevacizumab; colorectal cancer; muco modulation; CAM; antiangiogenic activity.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estatística global de câncer.....	21
Figura 2 - Esquema representativo de desenvolvimento do CCR.....	22
Figura 3 - Processo de angiogênese.....	23
Figura 4 - Estrutura proteica do bevacizumabe.....	25
Figura 5 - Esquema do mecanismo de ação do bevacizumabe.....	26
Figura 6 - Esquema representativo de sistemas poliméricos.....	28
Figura 7 - Métodos de produção de NPs.....	30
Figura 8 - Esquema representativo da formação de complexos polieletrólitos.....	31
Figura 9 - Estrutura química do ácido hialurônico.....	33
Figura 10 - Estrutura química do ftalato de hidroxipropilmetilcelulose.....	33
Figura 11 - Estrutura química do quitosana.....	34
Figura 12 - Representação esquemática do processo de obtenção das nanopartículas binárias (A) e ternárias (B), com e sem a incorporação do BVZ.....	41
Figura 13 - Variação do tamanho, PDI e potencial zeta das NPS das formulações binárias.....	52
Figura 14 - Variação do tamanho, PDI e potencial zeta das NPS das formulações ternárias.....	53
Figura 15 - Estudo de estabilidade das formulações NPF5 e NPF5_BVZ, NPF12 e NPF12_BVZ, e NPF17 e NPF17_BVZ, considerando ** $p < 0,05$	56
Figura 16 - Curva analítica do BVZ obtida a partir do método cromatográfico de HPLC.....	58
Figura 17 - Cromatograma do bevacizumabe (BVZ), na concentração de 100 µg/mL, utilizando detecção por fluorescência (λ excitação = 280 nm e λ emissão= 360 nm).....	60
Figura 18 - Propriedades coloidais da mucina na presença das formulações NPF5_BVZ, NPF12_BVZ e NPF17_BVZ e polímeros isolados em diferentes concentrações, em tampão fosfato pH 7.4 (5mM). As titulações foram realizadas por titulador MPT- 2 (Malvern) medindo-se os valores de PZ e tamanho, a cada adição da solução titulante (polímeros/formulações). A concentração inicial de MUC e de polímeros totais foram de 0,25 mg/mL. As curvas representam: (A) tamanho e (B) PZ da mucina com concentrações crescentes dos polímeros QS, AH e HP; (C) Tamanho e (D) PZ da mucina em diferentes concentrações de nanopartículas.....	67
Figura 19 - Propriedades coloidais da mucina na presença das formulações NPF5_BVZ, NPF12_BVZ e NPF17_BVZ e polímeros isolados em diferentes concentrações, em tampão fosfato pH 5.0 (5mM). As titulações foram realizadas por titulador MPT- 2 (Malvern) medindo-se os valores de PZ e tamanho, a cada adição da	

solução tituladora (polímeros/formulações). A concentração inicial de MUC e de polímeros totais foram de 0,25 mg/mL. As curvas representam o (A) tamanho e (B) PZ da mucina com concentrações crescentes dos polímeros QS, AH e HP; (C) Tamanho e (D) PZ da mucina em diferentes concentrações de nanopartículas.....68

Figura 20 - Efeito citotóxico do NPF17 e NPF17_BVZ nas linhagens celulares RKO e HUVEC. As células foram tratadas com tampão fosfato pH 6.2 (51 mM) como controle, BVZ livre (Avastin®) 500 µg/mL, NPF17 e NPF17_BVZ, ambas, nas concentrações de 25 e 50 µg/mL, por 72 horas e sua viabilidade celular foi determinada através do método de SRB. Os dados estão expressos através de média e desvio padrão, através de três triplicatas independentes. (* $p < 0.05$).....76

Figura 21 - Avaliação das NPF17_BVZ, BVZ no controle no crescimento tumoral e angiogênese. A) Imagens da CAM *in ovo* e *ex ovo* nos dias 13 (antes da exposição ao tratamento) e 17 (4 dias após a exposição ao tratamento) de desenvolvimento. B) Crescimento tumoral. Os resultados estão expressos pela média da percentagem de crescimento tumoral no dia 13 (dia do tratamento) e no dia 17 de desenvolvimento (após 4 dias de exposição ao tratamento) $\pm$ desvio padrão. C) Contagem de vasos sanguíneos *ex ovo* no 17 dia de desenvolvimento. (* $p < 0.05$).....79

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Diferentes gradientes de pH e enzimas presentes no TGI.....	26
Tabela 2 - Composição das Nanopartículas delineadas nos estudos de pré formulação empregadas neste trabalho (NPs).....	39
Tabela 3 - Condições empregadas na metodologia analítica.....	44
Tabela 4 - Análise físico-química das dispersões poliméricas de quitosana, ácido hialurônico e ftalato de hidroxipropilmetilcelulose através de DLS.....	50
Tabela 5 - Análise macroscópica das formulações sem o fármaco.....	51
Tabela 6 - Nomenclatura e composição das NPs.....	55
Tabela 7 - Parâmetros de adequabilidade do sistema cromatográfico.....	60
Tabela 8 - Caracterização das dispersões de mucina em tamanho, Pdl e PZ, no DLS, em pH 5.0 e pH 7.4.....	63
Tabela 9 - Interação do BVZ com os poliânions avaliada pela mudança no tamanho, PZ e Pdl das amostras.....	70
Tabela 10 - Efeito da concentração polimérica nas propriedades físicas das partículas (tamanho, PZ e Pdl).....	71
Tabela 11 - Efeito da ordem de adição da dispersão polimérica de HP da propriedades físico-químicas das partículas (tamanho, Pdl e PZ).....	72
Tabela 12 - Efeito da concentração polimérica na EA% das nanopartículas binárias.....	73
Tabela 13 - Efeito da ordem de adição das EA% das nanopartículas ternárias.....	73

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AH	ácido hialurônico
BVZ	bevacizumabe
CCR	câncer colorretal
CPs	complexos polieletrólíticos
HP	Ftalato de hidroxipropilmetilcelulose
MUC	mucina
NPs	nanopartículas poliméricas
NPF5	nanopartícula polimérica contendo quitosana e ácido hialurônico, na proporção 1QS:9AH
NPF5_BVZ	nanopartícula polimérica de quitosana e ácido hialurônico e BVZ na concentração de 0,5 mg/mL, na proporção 1QS:9AH
NPF12	nanopartícula polimérica contendo quitosana e ftalato de hidroxipropilmetilcelulose, na proporção 1QS:9HP
NPF12_BVZ	nanopartícula polimérica contendo quitosana e ftalato de hidroxipropilmetilcelulose, na proporção 1QS:9HP e BVZ na concentração de 0,5 mg/mL, na proporção 1QS:9HP.
NPF17	nanopartícula polimérica contendo quitosana, ácido hialurônico e ftalato de hidroxipropilmetilcelulose, na proporção de 5QS:2,5AH: 2,5HP
NPF17_BVZ	nanopartícula polimérica contendo quitosana, ácido hialurônico e ftalato de hidroxipropilmetilcelulose, na proporção de 5QS:2,5AH: 2,5HP e BVZ na concentração de 0,5 mg/mL
PDI	índice de polidispersibilidade
PZ	potencial zeta
QS	Quitosana
TAMANHO	diâmetro hidrodinâmico
TGI	trato gastrointestinal
VEGF	fator de crescimento vascular endotelial

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	20
2.1. CÂNCER	20
2.1.1. Aspectos epidemiológicos do câncer colorretal	20
2.1.2. Desenvolvimento do câncer colorretal	21
1.1.1. Angiogênese tumoral	22
2.2. TRATAMENTOS	24
2.2.1. Bevacizumabe (BVZ)	25
2.3. SISTEMAS DE ADMINISTRAÇÃO ORAL	27
2.4. NANOPARTÍCULAS COMO SISTEMA DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACOS	27
2.4.1. Nanopartículas poliméricas mucoadesivas	28
2.5. MÉTODOS PARA DESENVOLVIMENTO DE NPs	29
2.5.1. Complexação polieletrólítica	30
2.6. BIOPOLÍMEROS	32
2.6.1. Ácido hialurônico	32
2.6.2. Ftalato de hidroxipropilmetilcelulose	33
2.6.3. Quitosana	34
2.7. MUCO E MUCINA	35
3. OBJETIVOS	36
3.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	36
4. MATERIAIS E MÉTODOS	37
4.1. MATERIAIS	37
4.1.1. Principais matérias-primas e reagentes	37
4.1.2. Cultura celular	37
4.1.3. Principais equipamentos	37
4.2. MÉTODOS	38
4.2.1. Obtenção das nanopartículas poliméricas	38
4.2.1.1. Estudos de pré-formulação	38
4.2.1.2. Desenvolvimento das nanopartículas poliméricas	39
4.2.1.2.1. Preparo das dispersões poliméricas	39
4.2.1.2.2. Desenvolvimento das NPs sem o fármaco	40
4.2.1.2.3. Incorporação do bevacizumabe (BVZ) as NPs	40
4.2.1.3. Caracterização do diâmetro hidrodinâmico, índice de polidispersibilidade e potencial zeta das nanopartículas poliméricas empregando o DLS	42
4.2.1.3.1. Análise do diâmetro médio hidrodinâmico e Pdl	42
4.2.1.3.2. Análise do potencial zeta das nanopartículas poliméricas	42
4.2.1.4. Estudo de estabilidade das NPs selecionadas para incorporação do BVZ	43

4.2.2. VALIDAÇÃO DA METODOLOGIA ANALÍTICA PARA QUANTIFICAÇÃO DE BVZ POR CROMATOGRAFIA LÍQUIDA DE ALTA EFICIÊNCIA (CLAE)	43
4.2.2.1. Linearidade do método cromatográfico	44
4.2.2.2. Conformidade do método cromatográfico	44
4.2.4. Determinação da Eficiência de Associação do BVZ nas NPs	46
4.3. ENSAIOS CELULARES	46
4.3.1. Cultura celular	46
4.3.2. Viabilidade celular	47
4.4. ANÁLISE DA ATIVIDADE ANTI-ANGIOGÊNICA UTILIZANDO MODELO MEMBRANA CORIOALANTÓICA (CAM) EM OVOS DE GALINHA	48
4.5. ANÁLISE ESTATÍSTICA	49
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	50
5.1. ESTUDOS DE PRÉ-FORMULAÇÃO	50
5.1.1. Efeito da incorporação de bevacizumabe nas formulações binárias e ternárias	54
5.1.2. Estudo de estabilidade das formulações contendo o BVZ	55
5.2. VALIDAÇÃO DE MÉTODO ANALÍTICO PARA QUANTIFICAÇÃO DE BVZ POR CLAE	58
5.2.1. Linearidade do método analítico	58
5.2.2. Conformidade do método analítico	59
5.3. ESTUDO DE INTERAÇÃO DA MUCINA (MUC) COM AS NPs E POLÍMEROS ISOLADOS	61
5.3.1. Avaliação de diferentes concentrações mucina	62
5.3.2. TITULAÇÃO EM MPT-2 ACOPLADO AO DLS	63
5.4.1. Estudando a interação do BVZ com os componentes das fórmulas	69
5.4.2. INFLUÊNCIA DA CONCENTRAÇÃO POLIMÉRICA E DA ORDEM DE ADIÇÃO NA EFICIÊNCIA DE ASSOCIAÇÃO DO BVZ AS NPs	72
5.5. ENSAIOS CELULARES	74
5.5.1. Cultura celular	74
5.5.2. Viabilidade celular	74
5.6. AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIANGIOGÊNICA ATRAVÉS DO MODELO DE MEMBRANA CORIOALANTÓICA DO EMBRIÃO DE GALINHA (CAM, DO INGLÊS, CHORIOALLANTOIC CHICK EMBRIO MEMBRANE)	78
6. CONCLUSOES	81

1. INTRODUÇÃO

Segundo o Instituto Nacional de câncer (INCA), o câncer colorretal (CCR) é definido como tumores que se iniciam no colón ou reto (Instituto nacional de câncer, 2019). A fase inicial do desenvolvimento do câncer, se dá através do aparecimento de pólipos, que após anos ou décadas, passam por mutações genéticas até se tornarem malignos (Montminy *et al.*, 2020). Seu desenvolvimento ocorre de maneira lenta e gradual e, quase sempre, sem apresentação de sintomas. Quando os sintomas aparecem, o tumor já apresenta um tamanho expressivo, que muitas vezes impede a passagem de fezes, resultando em cólicas e dores abdominais (Simon, 2016).

A ocorrência do CCR tem origem multifatorial, tais como predisposição genética, gênero, raça e doenças inflamatórias intestinais (DIIs), como colite ulcerativa (CU) e doença de Crohn (DC). Em casos de pessoas acometidas por DIIs a incidência de CCR é de 3 a 7 vezes maior, variando de acordo com o grau, extensão e atividade da doença (Geneve *et al.*, 2019).

De acordo com o INCA, somente em 2020 foram identificados 20.540 novos casos de CCR em homens e 20.470 novos casos em mulheres, ocupando o patamar de segundo lugar dentre os tipos de câncer diagnosticados no Brasil e o terceiro lugar no *ranking* das mortes relacionadas à câncer no Brasil (INCA, 2020).

O tratamento de CCR varia de acordo com o estágio de desenvolvimento em que a doença se encontra, no momento do diagnóstico. Pode ser indicado cirurgia e tratamentos farmacológicos como quimioterapia e radioterapia (Akhtar *et al.*, 2014). Sendo que dentro das terapias medicamentosas, existem diferentes classes de medicamentos utilizadas em conjunto com o objetivo de alcançar uma maior eficácia terapêutica e qualidade de sobrevivência do paciente.

Dessa forma, o tratamento baseado em 5-fluoracila é considerado o tratamento padrão para tratamento de CCR, agindo na inibição da enzima de timidilato sintetase. Esse medicamento pode ser administrado em terapia combinada com outros medicamentos, como fluoruracila + leucovorina + oxiplatina + irrinotecan; fluoruracila + leucovorina + irrinotecan e fluoruracila, + leucovorina + oxiplatina. A oxiplatina é um composto de platina diaminociclohexano, capaz de impedir a replicação do DNA, induzindo a apoptose celular e o irrinotecan é um derivado semissintético do alcalóide

natural - camptotecina que tem sua ação através da inibição da topoisomerase I (Akhtar *et al.*, 2014; Xie; Chen; Fang, 2020).

Além dessas combinações, existem outras classes de fármacos envolvidos no tratamento de CCR, tais como os que agem na inibição de receptores de fatores de crescimento epidermal (EGFR) e vasculares (VEGFR). Esses fármacos demonstram um novo caminho no combate ao câncer, pois em microambiente tumoral esses fatores de crescimento se encontram superexpressos.

Dessa forma, as terapias que são anti-EGFR incluem anticorpos monoclonais para EGFR e inibidores de tirosina quinase. Já as terapias anti-VEGF incluem anticorpos monoclonais capazes de se ligarem aos VEGF circulantes, impedindo que os VEGF se liguem ao VEGFR e, conseqüentemente, inibindo o crescimento de novos vasos sanguíneos, sendo o mais conhecido dentre ele, o bevacizumabe (BVZ) (Xie; Chen; Fang, 2020).

No entanto, devido aos efeitos colaterais produzidos por esses diferentes tratamentos, que podem estar relacionados com uma toxicidade sistêmica, taxa de resposta insatisfatória, resistência e a baixa seletividade específica ocorre o comprometimento da qualidade de vida dos pacientes. Sendo assim, há uma constante busca por novas estratégias tecnológicas capazes de reduzir os efeitos colaterais dos fármacos melhorando sua seletividade para os tecidos tumorais (Kuipers *et al.*, 2015; Mitchell *et al.*, 2020; Patra *et al.*, 2018; Yusuf *et al.*, 2023).

Levando em consideração que a angiogênese é um processo fisiológico natural, responsável pela formação de novos vasos oriundos de estruturas capilares pré-existentes (Kolte; McClung; Aronow, 2016; López Camarillo *et al.*, 2020), que ocorre envolvendo diversos fatores, tais como o fator de crescimento vascular endotelial (VEGF) sendo seu receptor (VEGFR) essencial para o processo (Nieves; D'amore; Bryan, 2009a).

Além disso, o desenvolvimento do tumor e o processo de metástase do câncer ocorrem concomitantemente com o processo de neovascularização (Giatromanolaki; Sivridis; Koukourakis, 2006). Que, quando em condições fisiológicas, o processo de angiogênese ocorre de maneira controlada, porém em casos de câncer, ele se encontra desregulado para suprir a demanda de crescimento das células tumorais (Huang *et al.*, 2019). Por isso, destaca-se a importância de tratamentos que compreendam o uso de fármacos capazes de impedir o crescimento de novos vasos

sanguíneos, através da ligação aos fatores VEGF circulantes (Duda *et al.*, 2007; Sia *et al.*, 2014a).

Dessa forma, o BVZ, que é um anticorpo monoclonal humanizado, com atividade anti – VEGF-A, aprovado para tratamento de CCR em 2004 pela FDA (do *Inglês, Food and Drug Administration*) para quimioterapia intravenosa em tratamento de CCR (Maloney *et al.*, 2021). E, que possui atividade antiangiogênica, é um fármaco bastante utilizado em diversos tipos de cânceres, tais como cervical, colorretal, glioblastoma, pulmão de células não escamosas, ovário, células renais metastáticas e carcinoma hepatocelular (Sia *et al.*, 2014b).

Seu mecanismo de ação consiste em capturar o fator de crescimento vascular endotelial A (VEGF-A) da circulação sanguínea e impedir a ligação do fator VEGF-A aos receptores VEGFR-1 e VGFR-2, presente na superfície das células endoteliais. De maneira que ele é capaz de agir inibindo a angiogênese fisiológica e tumoral, acarretando na inibição do crescimento de células tumorais e da metástase do tumor (Papachristos *et al.*, 2020).

Além disso, o BVZ pode ser utilizado como imunomodulador, o que o torna interessante para o tratamento de outros tipos de câncer além do CCR (Garcia *et al.*, 2020). O efeito imunomodulatório do BVZ está correlacionado a sua capacidade de inibição da via VEGF (Chen; Hurwitz, 2018), uma vez que a via do VEGF atua inibindo a diferenciação e maturação de precursores de células dendríticas (Elamin *et al.*, 2015). Adicionalmente, ele pode ser utilizado em terapia combinada com outros agentes quimioterápicos, aumentando a sobrevida dos pacientes em relação a monoterapia de alguns quimioterápicos (Ron *et al.*, 2020).

No entanto, o BVZ produz alguns efeitos indesejáveis, como a hipertensão, eventos tromboembólicos, proteinúria, insuficiência cardíaca congestiva, hemorragia e perfuração gastrointestinal. Sendo que o efeito adverso mais comum é a hipertensão (Chellappan *et al.*, 2018). Além disso, o BVZ possui algumas características que dificultam sua administração por via oral, como sua composição proteica e alto peso molecular, dificultando sua transposição em membranas biológicas e aumentando suas chances de degradação através da hidrólise pelas proteases do trato gastrointestinal (TGI) (Feng *et al.*, 2021).

O organismo possui barreiras fisiológicas para a proteção dos órgãos e células, tais como o mecanismo de bomba E-fluxo, encontrado na região intestinal, como um dos principais responsáveis pela resistência terapêutica; o muco que está presente na

região do TGI e a barreira hematoencefálica, que protege o cérebro de agente patógenos. Com isso, muitos fármacos não conseguem atravessar as barreiras biológicas e, conseqüentemente, não conseguem atingir seu sítio de ação e a eficácia desejada (Choudhury *et al.*, 2019).

Por outro lado, a nanotecnologia tem fornecido ferramentas valiosas capazes de otimizar a ação local, como estratégias para aumentar o acúmulo de fármaco nos tecidos tumorais. Em especial, sistemas nanoestruturados possuem a vantagem do acúmulo no microambiente tumoral através do efeito de retenção e permeabilidade (EPR) (Tiwari *et al.*, 2020).

Portanto, o desenvolvimento de um sistema nanoparticulado que seja capaz de melhorar a estabilidade ou ainda proporcionar a entrega do fármaco no local de ação tem se tornado uma opção bastante promissora para o tratamento de diversas doenças, tais como câncer (Thakkar *et al.*, 2020).

Para o desenvolvimento de nanossistemas administrados pela via oral é necessário considerar as alterações de pH, as enzimas e tempo de trânsito do fármaco ao longo do TGI e a barreira de muco, que tem a função de proteção das células da mucosa, dentre os fatores que podem desencadear a liberação precoce do fármaco (Tiwari *et al.*, 2020).

Dentre as nanopartículas utilizadas como sistemas de liberação de fármacos, atualmente, as nanopartículas poliméricas (NPs) estão ganhando destaque para o tratamento e diagnóstico de câncer, por possibilitarem a utilização de polímeros naturais (Choudhury *et al.*, 2019). Através do desenvolvimento de NPs é possível que o fármaco atinja o alvo com uma maior eficácia, segurança, diminuindo os efeitos colaterais e toxicidade (George; Shah; Shrivastav, 2019).

Neste trabalho, foram utilizados polímeros naturais, principalmente por sua biocompatibilidade (Moritz; Geszke-Moritz, 2015). Os polímeros naturais estão ganhando cada vez mais espaço para a nanomedicina, pois eles são seguros, estáveis, atóxicos, hidrofílicos, biodegradáveis e de custo acessível (Boni *et al.*, 2018b).

A quitosana (QS) é, desde 1970, um polímero que se encontra envolvido nas pesquisas para o desenvolvimento de sistemas de liberação de fármacos devido suas características tais como biocompatibilidade, biodegradabilidade, atoxicidade e baixa imunogenicidade (Zhang *et al.*, 2019). O polissacarídeo natural, catiônico e hidrofílico,

é obtido através da hidrólise alcalina da quitina, e possui capacidade mucoadesiva (Rizeq *et al.*, 2019).

O ácido hialurônico (AH) é um polissacarídeo natural, encontrado na matriz extracelular, potencialmente, utilizado por sua biocompatibilidade e biodegradabilidade (Tian *et al.*, 2019). Sua estrutura química consiste em repetidas unidades de N-acetilglicosamina e glucurônico dissacarídeo (Shad *et al.*, 2020). Segundo alguns estudos, a funcionalidade do AH muda de acordo com o seu peso molecular. Quando se encontra com baixo peso molecular ($< 20\text{kDa}$), ele possui característica pró-inflamatória. Com peso molecular intermediário ($100 - 300\text{ kDa}$) apresenta características de regeneração tecidual e quando se encontra com alto peso molecular ($> 1000\text{kDa}$) ele apresenta características de imunossupressor e atividade antiinflamatória (Kim *et al.*, 2019). Além disso, o AH possui capacidade de se ligar ao receptor CD44, que se encontra superexpresso em alguns microambientes tumorais (Mansoori *et al.*, 2020).

O ftalato de hidroxipropilmetilcelulose (HP) é um derivado da celulose, amplamente utilizado pela indústria farmacêutica como revestimento entérico (De souza *et al.*, 2020). Ele ainda possui a capacidade de formar complexos polieletrólíticos com polímeros catiônicos proporcionando gastroresistência e modulação na permeabilidade intestinal (Boni *et al.*, 2018).

A escolha dos polímeros para o desenvolvimento das nanopartículas poliméricas depende de suas propriedades específicas e do perfil alvo pretendido. O delineamento racional de sistemas agrega importantes atributos, tais como capacidade de transporte por capilares e veias de baixo calibre, bem como de permear facilmente as membranas biológicas. Além disso, o tamanho na escala nanométrica e a compartimentalização do fármaco em ambiente restrito favorece, a ocorrência de interações dinâmicas e de elevada especificidade na nanobiointerface. Dessa maneira, pode-se notar uma correlação entre a composição polimérica das NPs e sua ação no ambiente tumoral (Yusuf *et al.*, 2023).

Com base no exposto, neste trabalho, o desenvolvimento de nanopartículas poliméricas orais, baseadas em QS, AH e HP, representa uma estratégia promissora para a administração do BVZ. A escolha dos polímeros foi realizada de acordo com a performance biológica que se pretende alcançar com o desenvolvimento de NPs. Os polímeros foram escolhidos por poderem propiciar um maior tempo de permanência no local de ação, ligação a receptores intestinais e tumorais superexpressos no

ambiente tumoral. Tais atributos foram considerados essenciais para alcançar um sistema de liberação efetivo com capacidade de demonstrar interação com as moléculas de mucina e atividade antiantigênica.

6. CONCLUSOES

Estudos de pré-formulação devem ser realizados para conhecer as características dos componentes das formulações. Vários parâmetros podem influenciar a formação de nanopartículas obtidas por complexação polieletrólítica, principalmente quando o fármaco apresenta propriedades físico-químicas, como alta massa molar, baixa solubilidade, instabilidade em altas temperaturas e tensão de cisalhamento podem causar como ocorre com anticorpos. Assim, a compreensão mais profunda dos parâmetros envolvidos no processo de formação de partícula e seus efeitos nas propriedades estruturais de tais sistemas é crucial para avançar na obtenção de sistema de liberação de fármacos com propriedades moduladas em relação a melhor resposta biológica.

Nesse sentido, é fundamental estudar os parâmetros que governam a formação das partículas. Diante dos dados de caracterização físico-química das NPs obtidos, foi possível concluir que o AH interage mais do que o HP com o BVZ.

Além disso, o parâmetro de EA% do BVZ as NPs, apresentou modificações inversamente proporcionais a concentração polimérica, ou seja, quanto maior a concentração polimérica, menor a EA% do BVZ as NPs. Nas partículas ternárias, ao modificar a ordem de adição dos polímeros HP e QS, também foi possível notar uma modificação na EA% de associação do BVZ aos sistemas, de maneira, que ao mudar a ordem de adição de AH + BVZ + HP + QS para AH + BVZ + QS + HP ocorreu uma diminuição da EA%.

As interações das NPs com o muco foram mimetizadas através de estudo de interação entre as NPs e MUC. O microambiente tumoral foi mimetizado através de dispersão de MUC em tampão acetato pH 5.0 e ambiente fisiológico, através de dispersão de MUC em tampão fosfato pH 7.4. Foi possível compreender que o pH pode modular as interações entre as NPs e a MUC, uma vez que em pH 5.0 a QS possui valores altos de PZ (+35 a +45 mV) e em pH 7,4 esses valores tendem a se reduzir, se tornando próximo de +10 mV. A forte redução no tamanho das partículas de MUC e a inversão de carga observada na presença da NPF17_BVZ em pH de microambiente tumoral, pH 5,0, possivelmente ocorreu através de interações eletrostática fortes com os grupamentos siálicos presentes na estrutura da mucina, uma vez que ela se encontra em maior proporção na composição desta formulação,

indicando uma possível adsorção de partículas de QS a superfície das partículas de MUC.

As NPF17 e NPF17_BVZ não demonstraram interferência na atividade biológica celular das linhagens celulares representativas de CCR (RKO) e comum (HUVEC). Além disso, demonstraram capacidade de manutenção da atividade biológica do BVZ, quando incorporado a NPF17, apresentando atividade antiangiogênica e capacidade de regressão tumoral, semelhante do BVZ livre.

Sendo assim, dentro dos objetivos traçados no presente trabalho, de avaliação da atividade muco moduladora e antiangiogênica das NPs baseadas em QS, HP e AH, contendo BVZ para potencial tratamento de CCR e com base em trabalhos realizados anteriormente pelo grupo, no qual foram utilizados o fármaco BVZ e os presentes polímeros utilizados para o desenvolvimento das NPs, é possível inferir que as NPs binárias compostas por AH ou HP e QS, na presença de BVZ se comportam de maneira distintas em pH tumoral (pH 5.0) e em pH fisiológico (pH 7.4) se comportam de maneira semelhante, indicando que o pH e a combinação polimérica possui grande influência sobre o comportamento das partículas de MUC quando em contato.

Além disso, o sistema ternário (NPF17_BVZ), composto pelos três polímeros, AH, HP e QS na presença de BVZ demonstrou grande capacidade de manutenção da atividade biológica do BVZ, demonstrando atividade antiangiogênica e antitumoral.

Diante disso, o presente trabalho conseguiu trazer para o grupo uma nova perspectiva sobre o estudo de atividade antiangiogênica assim como a avaliação da interação de nanossistemas com a MUC, que pode ser realizada através da técnica de titulação, permitindo uma avaliação concomitante da mudança de tamanho e PZ ao se aumentar a concentração dos nanossistemas a dispersão de mucina, permitindo um ensaio de nano – biointerface.

REFERÊNCIAS

ABD EL-HACK, M. E. *et al.* Antimicrobial and antioxidant properties of chitosan and its derivatives and their applications: A review. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 164, p. 2726–2744, 1 dez. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.08.153>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32841671/>. Acesso em: 20 abr. 2023.

ABID, N. *et al.* Synthesis of nanomaterials using various top-down and bottom-up approaches, influencing factors, advantages, and disadvantages: A review. **Advances in Colloid and Interface Science**, v. 300, 102597, p.1-18, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cis.2021.102597>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0001868621002384?via%3Dihub>. Acesso em: 13 fev. 2023.

ACCEGEN R&D TEAM. **Culture and Application of Human Umbilical Vein Endothelial Cells (HUVECs)**. AcceGen, April, 1 2021. Disponível em: <https://www.accegen.com/recent-posts/culture-and-application-of-human-umbilical-vein-endothelial-cells-huvecs/>. Acesso em: 13 fev. 2023.

ADAN, A.; KIRAZ, Y.; BARAN, Y. Cell Proliferation and Cytotoxicity Assays. **Current Pharmaceutical Biotechnology**, v. 17, n. 14, p. 1213-1221, 2016. DOI: <https://doi.org/10.2174/1389201017666160808160513>. Disponível em: <https://www.eurekaselect.com/article/77627> . Acesso em: 14 mar. 2023.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). *Farmacopeia Brasileira*. 6. ed. Brasília, DF: Anvisa, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/farmacopeia-brasileira>. Acesso em: 15 jun. 2023.

ALGHAMDI, M. A. *et al.* The Promise of Nanotechnology in Personalized Medicine. **Journal of Personalized Medicine**, v. 12, n. 5, 673, 1 maio 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/jpm12050673>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2075-4426/12/5/673> . Acesso em: 1 mai. 2022.

ALVES, A. DE C. S. *et al.* Organic nanocarriers for bevacizumab delivery: An overview of development, characterization and applications. **Molecules**, v. 26, n. 14, 4127, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules26144127>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1420-3049/26/14/4127>. Acesso em: 3 mai. 2023.

ALZAHIRANI, S. M. *et al.* 5Fluorouracil and capecitabine therapies for the treatment of colorectal cancer (Review). **Oncology reports**, v. 50, n. 4, p. 1–16, 1 out. 2023. DOI: <https://doi.org/10.3892/or.2023.8612>. Disponível em: <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/or.2023.8612>. Acesso em: 13 jul. 2023.

AMERICAN CANCER SOCIETY. O que é câncer colorretal?. Disponível em: <https://www-cancer-org.translate.goog/cancer/types/colon-rectal-cancer/about/what-is-colorectal-cancer.html? x tr sl=en& x tr tl=pt& x tr hl=pt& x tr pto=tc>. Acesso em: 11 jun. 2023.

ATCC – American Type Culture Collection. *RKO: ATCC catalog number CRL-2577*. Disponível em: <https://www.atcc.org/products/crl-2577>. Acesso em: 13 fev. 2023.

ATCC – American Type Culture Collection. *Primary Umbilical Vein Endothelial Cells; Normal, Human (HUVEC) – PCS-100-010*. Disponível em: <https://www.atcc.org/products/pcs-100-010>. Acesso em: 13 fev. 2023.

AOKI, S. *et al.* Progress in cell culture systems for pathological research. **Pathology International**, v. 66, n. 10, p. 554-562, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1111/pin.12443>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/pin.12443>. Acesso em: 10 out. 2022.

BAI, Y. *et al.* Sequential delivery of VEGF, FGF-2 and PDGF from the polymeric system enhance HUVECs angiogenesis in vitro and CAM angiogenesis. **Cellular Immunology**, v. 323, p. 19–32, 1 jan. 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2017.10.008>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0008874917301831?via%3Dihub>. Acesso: 10 out. 2022.

BANG, S. H. *et al.* Preparation and characterization of composite gels and films containing gelatin and hydroxypropyl methylcellulose phthalate. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 131, n. 3, 39597, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1002/app.39597>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/app.39597>. Acesso em: 10 nov. 2022.

BIORENDER. Bevacizumab. Disponível em: <https://app.biorender.com/illustrations/620bad94a41471009ec1cd1a>. Acesso em: 10 set. 2023.

BONI, F. I. *et al.* Mucoadhesive nanostructured polyelectrolytes complexes modulate the intestinal permeability of methotrexate. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 111, p. 73-82, 2018a. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2017.09.042>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0928098717305341?via%3Dihub>. Acesso em: 30 jul. 2022.

BURIULI, M.; VERMA, D. Advanced Structured Materials. In: TRIPATHI, A.; MELO, J. (eds) **Advances in Biomaterials for Biomedical Applications**. Singapore: Springer, 2017. v. 66. ISBN: 978-981-10-3327-8. Acesso em: 23 ago. 2023.

CARDOSO, V. M. Sistemas mucoadesivos de gelatina/amido retrogradado destinados à liberação colônica do bevacizumabe para o tratamento do câncer colorretal. 2019. 204 f. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2019. Disponível em: <https://repositorio.unesp.br/entities/publication/863a41d7-24d7-430c-84cb-1631c8366f7d>. Acesso em: 13 jul. 2023.

CARDOSO, V. M. DE O. *et al.* Rational design of nanocarriers based on gellan gum/retrograded starch exploiting polyelectrolyte complexation and ionic crosslinking processes: A potential technological platform for oral delivery of bevacizumab. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 66, p.102765, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2021.102765>. Disponível em: <https://www.scienc>

[cedirect.com/science/article/abs/pii/S1773224721004457?via%3Dihub](https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1773224721004457?via%3Dihub). Acesso em: 05 jun. 2022.

CARLSON, T. L.; LOCK, J. Y.; CARRIER, R. L. Engineering the Mucus Barrier. v. 20, p. 197–220. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-bioeng-062117-121156>. Disponível em: <https://www.annualreviews.org/content/journals/10.1146/annurev-bioeng-062117-121156>. Acesso em: 04 jun. 2023.

CARVALHO, S. G. *et al.* New insights into physicochemical aspects involved in the formation of polyelectrolyte complexes based on chitosan and dextran sulfate. **Carbohydrate Polymers**, v. 271, p. 118436, 1 nov. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2021.118436>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0144861721008237?via%3Dihub>. Acesso em: 1 out. 2022.

CHANDRAN, S. P. *et al.* Nano drug delivery strategy of 5-fluorouracil for the treatment of colorectal cancer. **Journal of Cancer Research and Practice**, v. 4, n. 2, p. 45–48, 1 jun. 2017. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrpr.2017.02.002>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2311300616301847?via%3Dihub>. Acesso em: 12 nov. 2022.

CHELLAPPAN, D. K. *et al.* The role of bevacizumab on tumour angiogenesis and in the management of gynaecological cancers: A review. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, v. 102, p. 1127–1144, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.03.061>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0753332218310060?via%3Dihub>. Acesso em: 13 out. 2022.

CHEN, D. S.; HURWITZ, H. Combinations of bevacizumab with cancer immunotherapy. **Cancer Journal** (United States), v. 24, n. 4, p. 193–204, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1097/PPO.0000000000000327>. Disponível em: https://journals.lww.com/journalppo/abstract/2018/07000/combinations_of_bevacizumab_with_cancer.7.aspx. Acesso em: 20 out. 2022.

CHENG, H. *et al.* Mucoadhesive versus mucopenetrating nanoparticles for oral delivery of insulin. **Acta Biomaterialia**, v. 135, p. 506–519, 1 nov. 2021a. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2021.08.046>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1742706121005791?via%3Dihub>. Acesso em: 25 out. 2022.

CHENG, Z. *et al.* Nanomaterials for cancer therapy: current progress and perspectives. **Journal of Hematology and Oncology**, v. 14, n. 1, 85, 2021b. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13045-021-01096-0>. Disponível em: <https://jhoonline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13045-021-01096-0>. Acesso em: 20 ago. 2023.

CHOUDHURY, H. *et al.* Strategizing biodegradable polymeric nanoparticles to cross the biological barriers for cancer targeting. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 565, p. 509–522, jun. 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.05.042>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378517319304016?via%3Dihub>. Acesso em: 23 abr. 2022.

DE MORAIS, S. C. *et al.* Evaluation of polyelectrolytic complexes based on poly(epichlorohydrin-co-dimethylamine) and poly(4-styrene-sulfonic acid-comaleic

acid) in the delivery of polyphosphates for the control of CaCO₃ scale in oil wells.

Journal of Molecular Liquids, v. 339, 11675, 2021. DOI:

<https://doi.org/10.1016/j.molliq.2021.116757>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0167732221014811?via%3Dihub>. Acesso em: 20 jul. 2023.

DE SOUZA, M. P. C. *et al.* Design of mucoadhesive nanostructured polyelectrolyte complexes based on chitosan and hypromellose phthalate for metronidazole delivery intended to the treatment of helicobacter pylori infections. **Pharmaceutics**, v. 12, n. 12, 1211, 2020. DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12121211>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1999-4923/12/12/1211>. Acesso em: 25 mai. 2022.

DEKKER, E. *et al.* Colorectal cancer. **The Lancet**, v. 394, n. 10207, p. 1467–1480, 19 out. 2019. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32319-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32319-0). Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(19\)32319-0/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(19)32319-0/abstract). Acesso em: 13 abr. 2022.

DODOU, D.; BREEDVELD, P.; WIERINGA, P. A. Mucoadhesives in the gastrointestinal tract: revisiting the literature for novel applications. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 60, n. 1, p. 1–16, 1 maio 2005. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2005.01.007>. Disponível: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0939641105000202?via%3Dihub>. Acesso em: 22 nov. 2022.

DOS SANTOS, A. M. *et al.* Oral delivery of micro/nanoparticulate systems based on natural polysaccharides for intestinal diseases therapy: Challenges, advances and future perspectives. **Journal of Controlled Release**, v. 334, p. 353-366, 2021b. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2021.04.026>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0168365921001929?via%3Dihub>. Acesso em: 22 ago. 2022.

DOS SANTOS, A. M. *et al.* Understanding the role of electrostatic interactions on the association of 5-fluorouracil to chitosan-TPP nanoparticles. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 640, 128417, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2022.128417>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0927775722001716>. Acesso em: 23 nov. 2022.

DUDA, D. G. *et al.* VEGF-targeted cancer therapy strategies: current progress, hurdles and future prospects. **Trends in molecular medicine**, v. 13, n. 6, p. 223, jun. 2007. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2007.04.001>. Disponível em: [https://www.cell.com/trends/molecular-medicine/abstract/S1471-4914\(07\)00065-2?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1471491407000652%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/trends/molecular-medicine/abstract/S1471-4914(07)00065-2?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1471491407000652%3Fshowall%3Dtrue). Acesso em: 22 out 2022.

ELAMIN, Y. Y. *et al.* Immune Effects of Bevacizumab: Killing Two Birds with One Stone. **Cancer Microenvironment**, v. 8, n. 1, p. 15, 18 out. 2015. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12307-014-0160-8>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12307-014-0160-8>. Acesso em: 10 jan. 2023.

ENG, C. *et al.* A comprehensive framework for early-onset colorectal cancer research. **The Lancet Oncology**, v. 23, n. 3, p. e116–e128, 1 mar. 2022. DOI:

[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00588-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00588-X). Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(21\)00588-X/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(21)00588-X/abstract) . Acesso em: 21 jun. 2022.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY: Science Medicines Health, 2022. ICH Q2(R2) Validation of analytical procedures - Scientific guideline. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q2r2-validation-analytical-procedures-scientific-guideline>. Acesso em: 15 jun. 2023.

FAHMY, O. M. *et al.* Machine learning algorithms for prediction of entrapment efficiency in nanomaterials. **Methods**, v. 218, p. 133–140, 1 out. 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2023.08.008>. Disponível: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1046202323001378?via%3Dihub>. Acesso em: 2 out. 2023.

FAN, D. *et al.* Nanomedicine in cancer therapy. **Signal Transduction and Targeted Therapy** v. 8, n. 1, p. 1–34, 7 ago. 2023. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01536-y>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41392-023-01536-y>. Acesso em: 22 set. 2023.

FAROKHZAD, O. C.; LANGER, R. Impact of nanotechnology on drug delivery. **ACS nano**, v. 3, n. 1, p. 16–20, jan. 2009. DOI: <https://doi.org/10.1021/nn900002m>. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/nn900002m>. Acesso em: 10 out. 2022.

FEARNLEY, G. W. *et al.* Vascular Endothelial Growth Factor A-Stimulated Signaling from Endosomes in Primary Endothelial Cells. **Methods in Enzymology**, v. 535, p. 265–292, 1 jan. 2014. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-397925-4.00016-X>. Disponível: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B978012397925400016X>. Acesso em: 24 nov. 2022.

FENG, Q. P. *et al.* Oral administration co-delivery nanoparticles of docetaxel and bevacizumab for improving intestinal absorption and enhancing anticancer activity. **Materials Science and Engineering C**, v. 124, 112039, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2021.112039>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0928493121001788?via%3Dihub>. Acesso em: 15 jan. 2023.

FERREIRA, L. M. B. *et al.* Exploiting supramolecular interactions to produce bevacizumab-loaded nanoparticles for potential mucosal delivery. **European Polymer Journal**, v. 103, p. 238-250, 2018a. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2018.04.013>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0014305718304683?via%3Dihub>. Acesso em: 23 ago. 2022.

FERREIRA, L. M. B. *et al.* Design of chitosan-based particle systems: A review of the physicochemical foundations for tailored properties. **Carbohydrate Polymers**, v. 250, 116968, 2020b. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.116968>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0144861720311413?via%3Dihub>. Acesso em: 30 ago. 2022.

FERREIRA, L. M. B. *et al.* Understanding mucus modulation behavior of chitosan oligomers and dextran sulfate combining light scattering and calorimetric observations. **Carbohydrate Polymers**, v. 306, p. 120613, 15 abr. 2023a. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2023.120613>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0144861723000772?via%3Dihub>. Acesso em: 24 ago. 2023.

FERREIRA, N. N. *et al.* Validation of an innovative analytical method for simultaneous quantification of alpha-cyano-4-hydroxycinnamic acid and the monoclonal antibody cetuximab using HPLC from PLGA-based nanoparticles. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 190, 113540, 2020c. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2020.113540>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0731708520314266?via%3Dihub>. Acesso em: 25 mai. 2022.

FILIPPO, L. D. DI *et al.* A Critical Review of Biological Properties, Delivery Systems and Analytical/Bioanalytical Methods for Determination of Bevacizumab. **Critical Reviews in Analytical Chemistry**, v. 51, n. 5, p. 445-453, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1080/10408347.2020.1743641>. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10408347.2020.1743641>. Acesso em: 15 jun. 2022.

FISCHER, M. Physiological media advance cell culture experiments. **Trends in Biochemical Sciences**, v. 48, n. 2, p. 103–105, 1 fev. 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2022.08.007>. Disponível em: [https://www.cell.com/trends/biochemical-sciences/fulltext/S0968-0004\(22\)00232-8?returnURL=https%3a%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0968000422002328%3Fshoall%3Dtrue](https://www.cell.com/trends/biochemical-sciences/fulltext/S0968-0004(22)00232-8?returnURL=https%3a%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0968000422002328%3Fshoall%3Dtrue). Acesso em: 22 jul. 2023.

GARCIA, J. *et al.* Bevacizumab (Avastin®) in cancer treatment: A review of 15 years of clinical experience and future outlook. **Cancer Treatment Reviews**, v. 86, p. 102017, 1 jun. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2020.102017>. Disponível em: [https://www.cancertreatmentreviews.com/article/S0305-7372\(20\)30055-4/fulltext](https://www.cancertreatmentreviews.com/article/S0305-7372(20)30055-4/fulltext). Acesso em: 27 ago. 2022.

GAVAS, S.; QUAZI, S.; KARPIŃSKI, T. M. Nanoparticles for Cancer Therapy: Current Progress and Challenges. **Nanoscale Research Letters**, v. 16, n. 1, p. 173, 2021. 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: 22 mar. 2022.

GENEVE, N. *et al.* Colorectal Cancer Screening. **Primary Care - Clinics in Office Practice**, v. 46, n. 1, 135-148, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pop.2018.11.001>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0095454318301076?via%3Dihub>. Acesso em: 26 ago. 2022.

GEORGE, A.; SHAH, P. A.; SHRIVASTAV, P. S. Natural biodegradable polymers based nano-formulations for drug delivery: A review. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 561, p. 244-264, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm>

.2019.03.011. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378517319301887>. Acesso em: 1 ago. 2022.

GIATROMANOLAKI, A.; SIVRIDIS, E.; KOUKOURAKIS, M. I. Angiogenesis in colorectal cancer: Prognostic and therapeutic implications. **American Journal of Clinical Oncology: Cancer Clinical Trials**, v. 29, n. 4, p. 408-417, August 2006. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.coc.0000221317.56731.4e>. Disponível em: https://journals.lww.com/amjclinicaloncology/abstract/2006/08000/angiogenesis_in_colorectal_cancer_prognostic_and.16.aspx. Acesso em: 15 nov. 2022.

GOLSHANI, G.; ZHANG, Y. Advances in immunotherapy for colorectal cancer: review. **Therapeutic Advances in Gastroenterology**, v. 13, p. 1-11, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1177/1756284820917527>. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1756284820917527>. Acesso em: 23 set. 2022.

GOVERNMENT OF CANADA. Colorectal cancer. Disponível em: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/chronic-diseases/cancer/colorectal-cancer.html>. Acesso em 29 mai 2023.

GRAHAM, T. A.; SOTTORIVA, A. Measuring cancer evolution from the genome. **The Journal of Pathology**, v. 241, n. 2, p. 183–191, 1 jan. 2017. DOI: <https://doi.org/10.1002/path.4821>. Disponível em: <https://pathsocjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/path.4821>. Acesso em: 15 ago. 2022.

HABEEB, M. *et al.* Strategies of nanomedicine for targeting the signaling pathways of Colorectal cancer. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 84, p. 104487, 1 jun. 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2023.104487>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1773224723003398?via%3Dihub>. Acesso em: 23 ago. 2023.

HARISH, V. *et al.* Nanoparticle and Nanostructure Synthesis and Controlled Growth Methods. **Nanomaterials**, v. 12, 18, p. 3226, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/nano12183226>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2079-4991/12/18/3226>. Acesso em: 12 de ago. 2023.

HARRER, D. *et al.* Is hyaluronic acid the perfect excipient for the pharmaceutical need?. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 601, 120589, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120589>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S037851732100394X?via%3Dihub>. Acesso em: 15 mai. 2022.

HASAN, M. R. *et al.* Inhibition of VEGF induces cellular senescence in colorectal cancer cells. **International Journal of Cancer**, v. 129, n. 9, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.26179>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.26179>. Acesso em: 23 jan. 2023.

HASBULLAH, H. H.; MUSA, M. Gene Therapy Targeting p53 and KRAS for Colorectal Cancer Treatment: A Myth or the Way Forward? **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 21, 1 nov. 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms2>

22111941. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/21/11941>. Acesso em: 11 nov. 2022.

HAUSMAN, D. M. What Is Cancer? **Perspectives in Biology and Medicine**, v. 62, n. 4, p. 778–784, 1 set. 2019. DOI: <https://doi.org/10.1353/pbm.2019.0046>. Disponível em: <https://muse.jhu.edu/article/740322>. Acesso em: 23 mar. 2022.

HAYDON, A. M. M.; JASS, J. R. Emerging pathways in colorectal-cancer development. **Lancet Oncology**, v. 3, n. 2, p. 83–88, 1 fev. 2002. DOI: [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(02\)00649-6](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(02)00649-6). Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(02\)00649-6/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(02)00649-6/abstract). Acesso em: 23 fev. 2022.

HARVARD HEALTH PUBLISHING: Harvard Medical School. Colorectal cancer. Disponível em: <https://www.health.harvard.edu/cancer/colorectal-cancer-a-to-z>. Acesso em: 24 abri 2023.

HIGAZY, I. M. *et al.* Development and evaluation of polyvinyl alcohol stabilized polylactide-co-caprolactone-based nanoparticles for brain delivery. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 61, 102274, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.102274>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S177322472031563X>. Acesso em: 22 set. 2023.

HOSHYAR, N. *et al.* The effect of nanoparticle size on in vivo pharmacokinetics and cellular interaction. **Nanomedicine**, v. 11, n. 6, p. 673–692, 1 mar. 2016. DOI: <https://doi.org/10.2217/nnm.16.5>. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.2217/nnm.16.5>. Acesso em: 22 out. 2022.

HOUGHTON, P. *et al.* The sulphorhodamine (SRB) assay and other approaches to testing plant extracts and derived compounds for activities related to reputed anticancer activity. **Methods**, (San Diego, CA) v. 42, n. 4, p. 377–387, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2007.01.003>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1046202307000060?via%3Dihub>. Acesso em: 4 fev. 2023.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). Estatísticas de câncer. O que é câncer? Rio de Janeiro, RJ: Inca. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br>. ITATANI, Y. *et al.* Resistance to anti-angiogenic therapy in cancer alterations to anti-VEGF pathway. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 4, 1232, 2018. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms19041232>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/19/4/1232>. Acesso em: 22 jan. 2023.

JAIN, R. K.; CHAUHAN, V. P.; DUDA, D. G. Vascular and interstitial biology of tumors. In: NIEDERHUBER, J. E. *et al.* **Abeloff's clinical oncology**. 5. ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier, 2013. p. 108–126.e6. ISBN 978-1455728817.

JAVAHERI-GHEZELDIZAJ, F. *et al.* In vitro safety assessment of alkyl lactate esters in human umbilical vein endothelial cells (HUVECs). **Toxicology Reports**, v. 10, p. 11–16, 1 jan. 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2022.11.008>. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214750022002219?via%3Dihub>. Acesso em: 3 mar. 2023.

KANG, H. N. *et al.* Abrogation of Gli3 expression suppresses the growth of colon cancer cells via activation of p53. **Experimental Cell Research**, v. 318, n. 5, p. 539-549, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2011.12.010>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0014482711004812?via%3Dihub>. Acesso em: 3 mar. 2023.

KARLSSON, J.; VAUGHAN, H. J.; GREEN, J. J. Biodegradable Polymeric Nanoparticles for Therapeutic Cancer Treatments. **Annual Review of Chemical and Biomolecular Engineering**, v. 9, p. 105–127, 7 jun. 2018. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-chembioeng-060817-084055>. Disponível em: <https://www.annualreviews.org/content/journals/10.1146/annurev-chembioeng-060817-084055>. Acesso em: 24 fev. 2022.

KENNEDY, D. C. *et al.* Microvascular experimentation in the chick chorioallantoic membrane as a model for screening angiogenic agents including from gene-modified cells. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 1, 452, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23010452>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/1/452>. Acesso em: 25 jan. 2023.

KIM, D. Y.; LEE, S. S.; BAE, Y. K. Colorectal cancer cells differentially impact migration and microRNA expression in endothelial cells. **Oncology Letters**, v. 18, n. 6, p. 6361–6370, 2019. DOI: <https://doi.org/10.3892/ol.2019.11055>. Disponível em: <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/ol.2019.11055>. Acesso em: 13 out. 2022.

KIM, H. *et al.* Hyaluronic Acid Derivatives for Translational Medicines. **Biomacromolecules**, v. 20, n. 8, p. 2889–2903, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.biomac.9b00564>. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.biomac.9b00564>. Acesso em: 24 de set. 2022.

KOLTE, D.; MCCLUNG, J. A.; ARONOW, W. S. Vasculogenesis and Angiogenesis. In: ARONOW, W.S.; MCCLUNG, J.A. Editors. **Translational Research in Coronary Artery Disease: Pathophysiology to Treatment**. London: Academic Press, 2016. Chapter 6, p. 49–65. ISBN: 978-012802385-3. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802385-3.00006-1>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B9780128023853000061?via%3Dihub>. Acesso em: 22 abr. 2023.

KUFE, D. W. Mucins in cancer: Function, prognosis and therapy. **Nature Reviews Cancer**, v. 9, p. 874–885, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrc2761>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrc2761>. Acesso em: 26 ago. 2022.

KUIPERS, E. J. *et al.* Colorectal cancer. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 1, n. 1, 15065, 17 dez. 2015. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.65>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrdp201565>. Acesso em: 15 dez. 2022.

KULKARNI, A. D. *et al.* Polyelectrolyte complexes: mechanisms, critical experimental aspects, and applications. **Artificial Cells, Nanomedicine and Biotechnology**, v. 44, n. 7, p. 1615-1625, 2016. DOI: <https://doi.org/10.3109/21691401.2015.1129624>. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/21691401.2015.1129624>. Acesso em: 12 jul. 2022.

LE, H. VAN *et al.* Polyelectrolyte complexes of hyaluronic acid and diethylaminoethyl dextran: Formation, stability and hydrophobicity. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 629, 127485, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2021.127485>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0927775721013546?via%3Dihub>. Acesso em: 13 mar. 2022.

LI, H. *et al.* Endosulfan promotes cell migration via PTP4A3-mediated signaling pathways in HUVECs. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 192, p. 110267, 1 abr. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2020.110267>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0147651320301068?via%3Dihub>. Acesso em: 10 de dez. 2022.

LI, M.; KROETZ, D. L. Bevacizumab-induced hypertension: Clinical presentation and molecular understanding. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 182, p. 152– 160, 1 fev. 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.08.012>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S016372581730222X?via%3Dihub>. Acesso em: 23 jan. 2022.

LIBERTI, M. V.; LOCASALE, J. W. The Warburg Effect: How Does it Benefit Cancer Cells?. **Trends in biochemical sciences**, v. 41, n. 3, p. 211, 1 mar. 2016. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2015.12.001>. Disponível em: [https://www.cell.com/trends/biochemical-sciences/abstract/S0968-0004\(15\)00241-8?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0968000415002418%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/trends/biochemical-sciences/abstract/S0968-0004(15)00241-8?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0968000415002418%3Fshowall%3Dtrue). Acesso em: 15 mar. 2022.

LIU, Z. *et al.* VEGFR2 regulates endothelial differentiation of colon cancer cells. **BMC Cancer**, v. 17, n. 1, 593, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3578-9>. Disponível em: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-017-3578-9>. Acesso em: 25 fev. 2023.

LOMBARDI, P. *et al.* Bevacizumab-induced hypertension as a predictor of clinical outcome in metastatic colorectal cancer: An individual patient data-based pooled analysis of two randomized studies and a systematic review of the literature. **Cancer Treatment Reviews**, v. 103, p. 102326, 1 fev. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2021.102326>. Disponível em: [https://www.cancertreatmentreviews.com/article/S0305-7372\(21\)00174-2/abstract](https://www.cancertreatmentreviews.com/article/S0305-7372(21)00174-2/abstract). Acesso em: 17 ago. 2023.

LÓPEZ-CAMARILLO, C. *et al.* Editorial: Neovascularization, Angiogenesis and Vasculogenic Mimicry in Cancer. **Frontiers in Oncology**, v. 10, 1140, 16 jul. 2020. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.01140>. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2020.01140/full>. Acesso em: 23 nov. 2022.

LUIS DE REDÍN, I. *et al.* In vivo effect of bevacizumab-loaded albumin nanoparticles in the treatment of corneal neovascularization. **Experimental Eye Research**, v. 185, 107697, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.exer.2019.107697>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0014483519300776?via%3DiHub>. Acesso em: 1 set. 2023.

LUIS DE REDÍN, I. *et al.* In vivo efficacy of bevacizumab-loaded albumin nanoparticles in the treatment of colorectal cancer. **Drug Delivery and Translational Research**, v. 10, n. 3, p. 635 – 645, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13346-020-00722-7>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13346-020-00722-7>. Acesso em: 8 de abr. 2022.

MACEDO, J *et al.* Atividade Antimicrobiana de Quitosana e seus Derivados: Influência das Características Estruturais. *Química Nova*. 45, 06, 2022. DOI: <https://doi.org/10.21577/0100-4042.20170867>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/qn/a/kc3N6c8v5R57mBkw53kvm8d/?format=html&lang=pt>. Acesso em: 23 set. 2023.

MALONEY, M. H. *et al.* Risk of Systemic Adverse Events after Intravitreal Bevacizumab, Ranibizumab, and Aflibercept in Routine Clinical Practice. **Ophthalmology**. v. 128, n. 3, p. 417-424, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.opthta.2020.07.062>. Disponível em: [https://www.aaojournal.org/article/S0161-6420\(20\)30782-X/abstract](https://www.aaojournal.org/article/S0161-6420(20)30782-X/abstract). Acesso em: 13 mar. 2022.

MANSOORI, B. *et al.* Hyaluronic acid-decorated liposomal nanoparticles for targeted delivery of 5-fluorouracil into HT-29 colorectal cancer cells. **Journal of Cellular Physiology**, v. 235, n. 10, p. 6817-6830, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcp.29576>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcp.29576>. Acesso em: 4 out. 2022.

MARINHO, A.; NUNES, C.; REIS, S. Hyaluronic Acid: A Key Ingredient in the Therapy of Inflammation. **Biomolecules**, v. 11, n. 10, p. 1518, out. 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/biom11101518>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2218-273X/11/10/1518>. Acesso em: 15 jul. 2022.

MARTINS, J. P.; SANTOS, H. A. Oral drug delivery: Overview. Part I. In: MARTINS, J.P.; SANTOS, H.A. (editors). **Nanotechnology for Oral Drug Delivery: From Concept to Applications**. Academic Press, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/C2018-0-03669-5>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/book/9780128180389/nanotechnology-for-oral-drug-delivery?via=ihub>. Acesso em: 15 fev. 2022.

MCSHANE, A. *et al.* Mucus. **Current Biology**, v. 31, n. 15, p. R938–R945, 9 ago.2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cub.2021.06.093>. Disponível em: [https://www.cell.com/current-biology/fulltext/S0960-9822\(21\)00922-2?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0960982221009222%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/current-biology/fulltext/S0960-9822(21)00922-2?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0960982221009222%3Fshowall%3Dtrue). Acesso em: 22 set. 2022.

MEKA, V. S. *et al.* A comprehensive review on polyelectrolyte complexes. **Drug Discovery Today**, v. 22, n. 11, p. 1697-1706, 2017. DOI:

<https://doi.org/10.1016/j.drudis.2017.06.008>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1359644617301265?via%3Dihub>. Acesso em: 22 fev. 2022.

MERCKX, G. *et al.* Chorioallantoic Membrane Assay as Model for Angiogenesis in Tissue Engineering: Focus on Stem Cells. **Tissue Engineering - Part B: Reviews**, v. 26, n. 6, p. 519-539, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1089/ten.teb.2020.0048>. Disponível em: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/ten.teb.2020.0048>. Acesso em: 12 dez. 2022.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada – RDC n. 166, de 24 de julho de 2017. Diário Oficial da União, Brasília, DF, Seção 1, ed. 41, p. 87-89, 25 jul. 2017. Disponível em: <https://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?jornal=1&data=25/07/2017&pagina=87>. Acesso em: 14 ago. 2023.

MONTMINY, E. M. *et al.* Screening for Colorectal Cancer. **Medical Clinics of North America**, v. 104, n. 6, p. 1023-1036, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2020.08.004>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0025712520300821?via%3Dihub>. Acesso em: 17 fev. 2022.

MORITZ, M.; GESZKE-MORITZ, M. Recent developments - In the application of polymeric nanoparticles as drug carriers. **Advances in Clinical and Experimental Medicine**, v. 24, n. 5, p. 749-758, 2015. DOI: <https://doi.org/10.17219/acem/31802>. Disponível em: <https://advances.umw.edu.pl/en/article/2015/24/5/749/>. Acesso em: 22 mar. 2022.

NIEVES, B. J.; D'AMORE, P. A.; BRYAN, B. A. The function of vascular endothelial growth factor. **BioFactors**, v. 35, n. 4, p. 332-337, 2009b. DOI: <https://doi.org/10.1002/biof.46>. Disponível em: <https://iubmb.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/biof.46>. Acesso em: 24 nov. 2022.

NOGAMI, S. *et al.* Structural changes in pH-responsive gelatin/hydroxypropyl methylcellulose phthalate blends aimed at drug-release systems. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 190, p. 989–998, 1 nov. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.09.074>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0141813021019954?via%3Dihub>. Acesso em: 13 mar. 2022.

NORDGÅRD, C. T.; DRAGET, K. I. Co association of mucus modulating agents and nanoparticles for mucosal drug delivery. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 124, p. 175–183, 15 jan. 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2018.01.001>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0169409X18300012?via%3Dihub>. Acesso em: 15 jul. 2023.

NUNES, S. S. *et al.* pH-responsive and folate-coated liposomes encapsulating irinotecan as an alternative to improve efficacy of colorectal cancer treatment. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 144, p. 112317, dez. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112317>. Disponível em: <https://www.sciencedir>

[ect.com/science/article/pii/S075333222101101X?via%3Dihub](https://doi.org/10.1016/j.ejps.2015.06.011). Acesso em: 23 abr. 2022.

OLIVA, A.; LLABRÉS, M.; FARIÑA, J. B. Fitting bevacizumab aggregation kinetic data with the Finke–Watzky two-step model: Effect of thermal and mechanical stress. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 77, p. 170–179, 18 set. 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2015.06.011>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0928098715003061?via%3Dihub>. Acesso em: 3 set. 2023.

ONNAINTY, R. *et al.* Exploring a new free-standing polyelectrolyte (PEM) thin film as a predictive tool for drug-mucin interactions: Insights on drug transport through mucosal surfaces. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 604, 120764, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120764>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S037851732100569X?via%3Dihub>. Acesso em: 25 set. 2022.

PABÓN, M. A. M.; BABIKER, H. M. A Review of Hereditary Colorectal Cancers. **StatPearls [Internet]**, Last Update: September 26, 2022. Disponível: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430685/>. Acesso em: 23 jan. 2023.

PAPACHRISTOS, A. *et al.* Correlation Between Bevacizumab Exposure and Survival in Patients with Metastatic Colorectal Cancer. **The Oncologist**, v. 25, n. 10, p. 853–858, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0835>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32272489/>. Acesso em: 13 fev. 2022.

PARDINI, B. *et al.* 5-Fluorouracil-based chemotherapy for colorectal cancer and MTHFR/MTRR genotypes. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 72, n. 1, p.162, jul. 2011. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2010.03892.x>. Disponível em: <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2125.2010.03892.x>. Acesso em: 4 mar. 2022.

PAREDES, F.; WILLIAMS, H. C.; SAN MARTIN, A. Metabolic adaptation in hypoxia and cancer. **Cancer Letters**, v. 502, p. 133-142, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2020.12.020>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0304383520306807?via%3Dihub>. Acesso em: 4 mar. 2023.

PARVEEN, S.; SAHOO, S. K. Evaluation of cytotoxicity and mechanism of apoptosis of doxorubicin using folate-decorated chitosan nanoparticles for targeted delivery to retinoblastoma. **Cancer Nanotechnology**, v. 1, n. 1–6, p. 47–62, 25 dez. 2010. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12645-010-0006-0>. Disponível em: <https://cancer-nano.biomedcentral.com/articles/10.1007/s12645-010-0006-0>. Acesso em: 11 nov. 2022.

PASCALE, R. M. *et al.* The Warburg Effect 97 Years after Its Discovery. **Cancers** **2020**, v. 12, n. 10, p. 2819, 30 set. 2020. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers12102819>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6694/12/10/2819>. Acesso em: 23 jul. 2023.

PEDREIRO, Liliane Neves. Desenvolvimento e Caracterização de Dispersão Sólida com Propriedade Mucoadesiva para Liberação de Zidovudina. 2012. 99 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2021. Disponível em: <https://repositorio.unesp.br/server/api/content/bitstreams/1421f945-4ddf-4a13-ba0d-6b2223670fd9/content>. Acesso em 10 out. 2023.

PHAN, H. T.; HAES, A. J. What Does Nanoparticle Stability Mean?. **Journal of Physical Chemistry C**, v. 123, n. 27, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.9b00913>. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.jpcc.9b00913>. Acesso em: 15 out. 2022.

PRIDGEN, E. M.; ALEXIS, F.; FAROKHZAD, O. C. Polymeric Nanoparticle Technologies for Oral Drug Delivery. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v.12, n. 10, p. 1605-1610, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.06.018>. Disponível em: [https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565\(14\)00923-9/fulltext](https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565(14)00923-9/fulltext). Acesso em: 24 mar. 2022.

PRIDGEN, E. M.; ALEXIS, F.; FAROKHZAD, O. C. Polymeric nanoparticle drug delivery technologies for oral delivery applications. **Expert Opinion on Drug Delivery**, v. 12, n. 9, p. 1459–1473, 2 set. 2015. DOI: <https://doi.org/10.1517/17425247.2015.1018175>. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/17425247.2015.1018175>. Acesso em: 25 fev. 2022.

QIU, Y. *et al.* Current advances in the biosynthesis of hyaluronic acid with variable molecular weights. **Carbohydrate Polymers**, v. 269, p. 118320, 1 out. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2021.118320>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0144861721007074?via%3Dihub>. Acesso em: 12 jun. 2022.

RAMAKRISHNA, S. *et al.* Safety testing of a new medical device. In: RAMAKRISHNA, Sneha Mohan, *et al.* Editor. **Medical Devices: Regulations, Standards and Practices**. Sawston, Cambridge: Woodhead Publishing, 2015. Chapter, 6, p. 137–153, ISBN: 978-008100289-6. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100289-6.00006-5>. Disponível: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B9780081002896000065?via%3Dihub>. Acesso em: 9 set. 2023.

RANE, A. V. *et al.* Methods for Synthesis of Nanoparticles and Fabrication of Nanocomposites. In: BHAGYARAJ, Sneha Mohan, *et al.* Editor. **Synthesis of Inorganic Nanomaterials: Advances and Key Technologies**. Sawston, Cambridge: Woodhead Publishing, 2018. Chapter 5, p. 121-139. ISBN: 978-008101976-4. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-101975-7.00005-1>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B9780081019757000051>. Acesso em: 8 jun. 2022.

RIBATTI, D. Two new applications in the study of angiogenesis the CAM assay: Acellular scaffolds and organoids. **Microvascular Research**, v. 140, 104304, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2021.104304>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0026282521004304?via%3Dihub>.

[direct.com/science/article/abs/pii/S0026286221001746?via%3Dihub](https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0026286221001746?via%3Dihub). Acesso em: 17 fev. 2023.

RINALDI, F. *et al.* Different instrumental approaches to understand the chitosan coated niosomes/mucin interaction. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 55, 101339, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2019.101339>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S177322471931336X?via%3Dihub>. Acesso em: 27 ago. 2022.

RIZEQ, B. R. *et al.* Synthesis, bioapplications, and toxicity evaluation of chitosan-based nanoparticles. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 22, 5776, 2019. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20225776>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/22/5776>. Acesso em: 14 abr. 2022.

RON, D. A. *et al.* Maintenance treatment in metastatic colorectal cancer: in search of the best strategy. **Clinical and Translational Oncology**, v. 22, p. 1205-1215, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12094-019-02267-9>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12094-019-02267-9>. Acesso em: 14 fev. 2022.

SARIKA, P. R.; JAMES, N. R. Polyelectrolyte complex nanoparticles from cationised gelatin and sodium alginate for curcumin delivery. **Carbohydrate Polymers**, v. 148, p. 354–361, 5 set. 2016. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2016.04.073>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0144861716304416?via%3Dihub>. Acesso em: 23 mar. 2022.

SATO, T. *et al.* Hyaluronic acid and its receptor CD44, acting through TMEM2, inhibit morphological differentiation in oligodendroglial cells. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 624, p. 102–111, 8 out. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2022.07.092>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0006291X22010671?via%3Dihub>. Acesso em: 15 nov. 2022.

SHELLERER, V. S. *et al.* Endothelial cells of human colorectal cancer and healthy colon reveal phenotypic differences in culture. **Laboratory Investigation**, v. 87, n.11, p. 1159–1170, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1038/labinvest.3700671>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17876298/>. Acesso em: 23 jan. 2023.

SEVERINO, P. *et al.* Alginate Nanoparticles for Drug Delivery and Targeting. **Current Pharmaceutical Design**, v. 25, n. 11, p. 1312–1334, 25 abr. 2019. DOI: <https://doi.org/10.2174/1381612825666190425163424>. Disponível em: <https://www.eurekaselect.com/article/98245>. Acesso em: 8 ago. 2022.

SHABIR, G. A. Validation of high-performance liquid chromatography methods for pharmaceutical analysis: Understanding the differences and similarities between+ validation requirements of the US Food and Drug Administration, the US Pharmacopeia and the International Conf. **Journal of Chromatography A**, v. 987, n.1-2, p. 57-66, 2003. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0021-9673\(02\)01536-4](https://doi.org/10.1016/s0021-9673(02)01536-4). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0021967302015364?via%3Dihub>. Acesso em: 24 mar. 2022.

SHAD, P. M. *et al.* Folate conjugated hyaluronic acid coated alginate nanogels encapsulated oxaliplatin enhance antitumor and apoptosis efficacy on colorectal cancer cells (HT29 cell line). **Toxicology in Vitro**, v. 65, 104756, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2019.104756>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0887233319306617?via%3Dihub>. Acesso em: 22 mar. 2022.

SHAIKH, R. *et al.* Mucoadhesive drug delivery systems. **Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences**, v. 3, n. 1, p. 89, jan. 2011. DOI: <https://doi.org/10.4103/0975-7406.76478>. Disponível em: https://journals.lww.com/jpbs/fulltext/2011/03010/mucoadhesive_drug_delivery_systems.9.aspx. Acesso em: 10 out. 2022.

SHEN, Y. *et al.* Reduction of Liver Metastasis Stiffness Improves Response to Bevacizumab in Metastatic Colorectal Cancer. **Cancer Cell**, v. 37, n. 6, p. 800-817.e7, 8 jun. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2020.05.005>. Disponível em: [https://www.cell.com/cancer-cell/fulltext/S1535-6108\(20\)30255-5?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1535610820302555%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/cancer-cell/fulltext/S1535-6108(20)30255-5?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1535610820302555%3Fshowall%3Dtrue). Acesso em: 15 set. 2023.

SHIBUYA, M. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and Its Receptor (VEGFR) Signaling in Angiogenesis: A Crucial Target for Anti- and ProAngiogenic Therapies. **Genes and Cancer**, v. 2, n. 12, p. 1097–1105, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1177/1947601911423031>. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1947601911423031>. Acesso em: 14 set. 2023.

SIA, D. *et al.* VEGF signaling in cancer treatment. **Current pharmaceutical design**, v. 20, n. 17, p. 2834–2842, 13 jun. 2014. DOI: <https://doi.org/10.2174/13816128113199990590>. Disponível em: <https://www.eurekaselect.com/article/55103>. Acesso em: 15 set. 2023.

SIEGEL MPH, R. L. *et al.* Cancer statistics, 2023. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 73, n. 1, p. 17–48, 1 jan. 2023. DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21763>. Disponível em: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21763>. Acesso em: 20 set. 2023.

SIMON, K. Colorectal cancer development and advances in screening. **Clinical Interventions in Aging**, v. 11, p. 967, 19 jul. 2016. DOI: <https://doi.org/10.2147/CIA.S109285>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27486317/>. Acesso em: 3 set. 2023.

SINGH, R.; SHITIZ, K.; SINGH, A. Chitin and chitosan: biopolymers for wound management. **International Wound Journal**, v. 14, n. 6, p. 1276–1289, 1 dez. 2017. DOI: <https://doi.org/10.1111/iwj.12797>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/iwj.12797>. Acesso em: 20 ago. 2023.

SNETKOV, P. *et al.* Hyaluronic Acid: The Influence of Molecular Weight on Structural, Physical, Physico-Chemical, and Degradable Properties of Biopolymer. **Polymers**, v. 12, n. 8, p. 1800, 11 ago. 2020. DOI: <https://doi.org/10.3390/polym>

12081800. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2073-4360/12/8/1800>. Acesso em: 15 set. 2023.

SONG, Y. *et al.* Biomaterials based on hyaluronic acid, collagen and peptides for three-dimensional cell culture and their application in stem cell differentiation. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 226, p. 14–36, 31 jan. 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2022.11.213>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0141813022027726?via%3Di%3Dhub>. Acesso em: 12 set. 2023.

SOUSA, F.; GONÇALVES, V. M. F.; SARMENTO, B. Development and validation of a rapid reversed-phase HPLC method for the quantification of monoclonal antibody bevacizumab from polyester-based nanoparticles. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 142, p. 171-177, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2017.05.015>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0731708517307355>. Acesso em: 23 jul. 2022.

SRIVASTAVA, S.; TIRRELL, M. V. Polyelectrolyte complexation. **Advances in Chemical Physics**, v. 161, p. 499–544, 3 out. 2016. DOI: <https://doi.org/10.1002/9781119290971.ch7>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781119290971.ch7>. Acesso em: 2 fev. 2022.

SZILÁGYI, B. Á. *et al.* Mucoadhesive interactions between synthetic polyaspartamides and porcine gastric mucin on the colloid size scale. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 194, 111219, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2020.111219>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0927776520305750?via%3Di%3Dhub>. Acesso em: 17 set. 2022.

TABER, L.; UMERSKA, A. Polyelectrolyte complexes as nanoparticulate drug delivery systems. *European Pharmaceutical Review*, v. 20. n.3. p. 36-40, 2015. Disponível em: <https://www.europeanpharmaceuticalreview.com/article/33085/polyelectrolyte-complexes-as-nanoparticulate-drug-delivery-systems/>. Acesso em: 24 fev. 2022.

TANG, W. *et al.* Review: Application of chitosan and its derivatives in medical materials. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 240, p.124398, 15 jun. 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.124398>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0141813023012928?via%3Di%3Dhub>. Acesso em: 2 out. 2023.

THAKKAR, S. *et al.* Tumor microenvironment targeted nanotherapeutics for cancer therapy and diagnosis: A review. **Acta Biomaterialia**, v. 101, p. 43-68, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2019.09.009>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S174270611930621X?via%3Di%3Dhub>. Acesso em: 20 ago. 2022.

THE COSMETIC CHEMISTRY. Hyaluronic Acid. Disponível em: http://www.the-cosmeticchemist.com/molecule_of_the_week/hyaluronic_acid.html. Acesso em: 13 jun. 2023.

TIAN, G. *et al.* Doxorubicin-loaded dual-functional hyaluronic acid nanoparticles: Preparation, characterization and antitumor efficacy *in vitro* and *in vivo*. **Molecular Medicine Reports**, v. 19, n. 1, p. 133-142, 2019. DOI: <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.9687>. Disponível em: <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/mmr.2018.9687>. Acesso em: 23 jun. 2022.

TIWARI, A. *et al.* Basics to advances in nanotherapy of colorectal cancer. **Drug Delivery and Translational Research**, v. 10, n. 2, p. 319-338, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13346-019-00680-9>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13346-019-00680-9>. Acesso em: 24 jun. 2022.
TOCRIS BIOSCIENCE. *Angiogenesis*. Disponível em: <https://www.news-medical.net/whitepaper/20190318/Researching-Angiogenesis-in-Cancer.aspx>. Acesso em: 15 mai. 2023.

TODOROKI, K. *et al.* Bioanalysis of bevacizumab and infliximab by high temperature reversed-phase liquid chromatography with fluorescence detection after immunoaffinity magnetic purification. **Analytica Chimica Acta**, v. 916, p. 112-119, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.aca.2016.02.029>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0003267016302306?via%3DiHub>. Acesso em: 25 ago. 2022.

TREPS, L.; AGER, A.; HIDA, K. Editorial: Tumor Vessels as Directors of the Tumor Microenvironment: New Findings, Current Challenges & Perspectives. **Frontiers in Cell and Developmental Biology**, v. 10, p. 885670, 29 mar. 2022. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.885670>. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/cell-and-developmental-biology/articles/10.3389/fcell.2022.885670/full>. Acesso em: 22 out. 2022.

TURANLI, Y.; ACARTÜRK, F. Preparation and characterization of colon-targeted pH/Time-dependent nanoparticles using anionic and cationic polymethacrylate polymers. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 171, 106122, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2022.106122>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0928098722000070?via%3DiHub>. Acesso em: 25 ago. 2022.

UGURLU, N. *et al.* Transscleral delivery of bevacizumab-loaded chitosan nanoparticles. **Journal of Biomedical Nanotechnology**, v. 15, n. 4, p. 830-838, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1166/jbn.2019.2716>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30841975/>. Acesso em: 21 ago. 2022.

UNION FOR INTERNATIONAL CANCER CONTROL. GLOBOCAN 2020: new global cancer data. 2020. Disponível em: <https://www.uicc.org/news/globocan-2020-global-cancer-data>. Acesso em: 14 jun. 2023.

VAN DER MEEL, R. *et al.* Smart cancer nanomedicine. **Nature Nanotechnology** v. 14, n. 11, p. 1007–1017, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41565-019-0567-y>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41565-019-0567-y>. Acesso em: 27 ago. 2023.

- VICTORELLI, F. D. *et al.* Chick embryo chorioallantoic membrane as a suitable in vivo model to evaluate drug delivery systems for cancer treatment: A review. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 153, p. 273–284, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2020.06.010>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S093964112030179X?via%3Dihub>. Acesso em: 24 jan. 2023.
- VU, B. T. *et al.* Chick chorioallantoic membrane assay as an in vivo model to study the effect of nanoparticle-based anticancer drugs in ovarian cancer. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, 8524. 2018. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-25573-8>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-018-25573-8>. Acesso em: 11 set. 2023.
- WANG, Y. *et al.* Biological activity of bevacizumab, a humanized anti-VEGF antibody in vitro. **Angiogenesis**, v. 7, n. 4, p. 335-345, 2004. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10456-004-8272-2>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10456-004-8272-2>. Acesso em: 13 mai. 2023.
- WANI, T. U.; PANDITH, A. H.; SHEIKH, F. A. Polyelectrolytic nature of chitosan: Influence on physicochemical properties and synthesis of nanoparticles. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 65, 102730, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2021.102730>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S177322472100410X?via%3Dihub>. Acesso em: 17 mai. 2023.
- WEITZ, J. *et al.* Colorectal cancer. **Lancet** (London, England), v. 365, n. 9454, p. 153–165, 8 jan. 2005. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)17707-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)17707-1). Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(05\)17707-1/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(05)17707-1/abstract). Acesso em: 22 fev. 2022.
- XIE, Y. H.; CHEN, Y. X.; FANG, J. Y. Comprehensive review of targeted therapy for colorectal cancer. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, v. 5, n. 1, 22, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0116-z>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41392-020-0116-z>. Acesso em: 1 mar. 2022.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. Cancer. Fev. 3, 2022. Disponível em: https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_1. Acesso em: 30 jun. 2022.
- YANG, Y. *et al.* Recent developments in improving the emulsifying properties of chitosan. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 239, p. 124210, 1 jun. 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.124210>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0141813023011042?via%3Dihub>. Acesso em: 13 jul. 2023.
- YUAN, D. *et al.* Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling of Nanoparticles. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 108, n. 1, p. 58–72, 1 jan. 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2018.10.037>. Disponível em: [https://jpharmsci.org/article/S0022-3549\(18\)30669-5/fulltext](https://jpharmsci.org/article/S0022-3549(18)30669-5/fulltext). Acesso em: 8 mar. 2022.
- ZAICHIK, S. *et al.* Zeta potential changing nanoemulsions: Impact of PEG-corona on phosphate cleavage. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 581, 119299,

2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119299>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32251695/>. Acesso em: 20 jul. 2023.

ZAIFY, M. A. *et al.* New methods in the diagnosis of cancer and gene therapy of cancer based on nanoparticles. **Cancer Gene Therapy** 2017 **24:6**, v. 24, n. 6, p. 233–243, 2 jun. 2017. DOI: <https://doi.org/10.1038/cgt.2017.16>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/cgt201716>. Acesso em: 14 fev. 2023.

ZARE, Y. Study of nanoparticles aggregation/agglomeration in polymer particulate nanocomposites by mechanical properties. **Composites Part A: Applied Science and Manufacturing**, v. 84, p. 158-164, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.compositesa.2016.01.020>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1359835X1600035X>. Acesso em: 23 abr. 2023.

ZHANG, E. *et al.* Advances in chitosan-based nanoparticles for oncotherapy. **Carbohydrate Polymers**, v. 222, 115004, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2019.115004>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S014486171930671X?via%3Dihub>. Acesso em: 15 fev. 2022.

ZHANG, R. *et al.* Application of chitosan with different molecular weights in cartilage tissue engineering. **Carbohydrate Polymers**, v. 314, p. 120890, 15 ago. 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2023.120890>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0144861723003557?via%3Dihub>. Acesso em: 17 out. 2023.

ZHANG, S.; GAO, H.; BAO, G. Physical Principles of Nanoparticle Cellular Endocytosis. **ACS Nano**, v. 9, n. 9, p. 8655–8671, 22 set. 2015. DOI: <https://doi.org/10.1021/acsnano.5b03184>. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acsnano.5b03184>. Acesso em: 16 fev. 2022.

ZHAO, K. *et al.* The Mucoadhesive Nanoparticle-Based Delivery System in the Development of Mucosal Vaccines. **International Journal of Nanomedicine**, v.17,p. 4579–4598, 28 set. 2022. DOI: <https://doi.org/10.2147/IJN.S359118>. Disponível em: <https://www.dovepress.com/the-mucoadhesive-nanoparticle-based-delivery-system-in-the-development-peer-reviewed-fulltext-article-IJN>. Acesso em: 16 nov. 2022.

ZHU, Q. *et al.* Oral delivery of proteins and peptides: Challenges, status quo and future perspectives. **Acta Pharmaceutica Sinica B**, v. 11, n. 8, p. 2416–2448, 1 ago. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2021.04.001>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211383521001167?via%3Dihub>. Acesso em: 5 ago. 2022.

ZIELINSKA, A. *et al.* Polymeric Nanoparticles: Production, Characterization, Toxicology and Ecotoxicology. **Molecules** 2020, **Vol. 25, Page 3731**, v. 25, n. 16, p.3731, 15 ago. 2020. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules25163731>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1420-3049/25/16/3731>. Acesso em: 7 set. 2023.

ZWACKA, R. M.; DUNLOP, M. G. Gene therapy for colon cancer. **Hematology/oncology clinics of North America**, v. 12, n. 3, p. 595–615, 1998. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0889-8588\(05\)70010-1](https://doi.org/10.1016/s0889-8588(05)70010-1). Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0889858805700101?via%3Di>
hub. Acesso em: 8 de mar. 2022