

## **AÇÃO DIRECIONADA DE DROGAS ANTITUMORAIS À BASE DE NANOCARREADORES NO TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA**

**Vitória Araújo Gonçalves Ribeiro<sup>1</sup>, Diego da Silva Menezes<sup>2</sup>, Kauanny Dias Batista<sup>3</sup>, Francisco Lairton de Assunção Júnior<sup>4</sup> e Luiz Eduardo de Castro Batista<sup>5</sup>**

<sup>1</sup> Universidade Federal do Ceará - Campus Sobral, ([vivivalquimiribiro9@gmail.com](mailto:vivivalquimiribiro9@gmail.com))

<sup>2</sup> Universidade Federal do Ceará - Campus Sobral, ([diegoenfgw@hotmail.com](mailto:diegoenfgw@hotmail.com))

<sup>3</sup> Universidade Federal do Ceará - Campus Sobral, ([kakaudiasb11@gmail.com](mailto:kakaudiasb11@gmail.com))

<sup>4</sup> Universidade Federal do Ceará - Campus Sobral, ([lairton-junior99@hotmail.com](mailto:lairton-junior99@hotmail.com))

<sup>5</sup> Universidade Federal do Ceará - Campus Sobral, ([ledbatista@gmail.com](mailto:ledbatista@gmail.com))

### **Resumo**

**Objetivos:** Discutir os tratamentos quimioterápicos alternativos com base em evidências encontradas na área da nanotecnologia incorporada ao tratamento de pacientes com câncer de mama e elencar os resultados promissores já comprovados, bem como seus mecanismos de ação. **Método:** Foi realizada uma revisão integrativa da literatura disponível em bases de dados virtuais com artigos de revisão e estudos clínicos com critérios de inclusão para trabalhos com abordagem sistemática acerca dos avanços no uso de sistemas de nanocarreadores no tratamento oncológico. **Resultados:** Estudos demonstraram que o uso de nanocarreadores promove uma ação direcionada dos epifármacos, contribuindo na sua estabilidade, liberação controlada e supressão dos efeitos colaterais sistêmicos comparado aos quimioterápicos convencionais, além de elencar que alguns mecanismos, como a Nanotecnologia à base de quitosana (ChNPs) e Carreadores Lipídicos Nanoestruturados (NCLs), demonstraram-se promissores no tratamento oncológico de pacientes com câncer de mama, obtendo maior biodisponibilidade e citotoxicidade nos tecidos-alvo. **Considerações Finais:** O tratamento de pacientes oncológicos portadores de câncer de mama se mostrou oportuno com a utilização da nanomedicina incorporada aos epifármacos, visto que apresentou resultados positivos quanto à capacidade de concentração local das drogas, além do potencial aumentado desses fármacos quando carregados para o interior das células tumorais.

**Palavras-Chave:** Nanotecnologia; Quimioterápicos; Câncer de Mama.

**Área Temática:** Inovações e Tecnologias em Farmacologia e no Desenvolvimento Medicamentoso.

**Modalidade:** Resumo Expandido.

## 1 INTRODUÇÃO

O câncer de mama é o tipo de maior incidência nas mulheres, com aproximadamente 2,3 milhões de casos novos no ano de 2020, e representa a segunda principal causa de morte por neoplasias nesse público. Essa condição pode ser decorrente de alterações epigenéticas que favorecem a expressão celular anormal, dado a contribuir para a sua proliferação desordenada (BUOČIKOVA, 2020).

A neoplasia de mama se caracteriza por apresentar vários subtipos moleculares fenotipicamente distintos que demandam tratamentos distintos, a exemplo de terapia endócrina e tratamento quimioterápico conservador que é capaz de suprimir tal proliferação celular e, conseqüentemente, a progressão e a metástase. Contudo, esse mecanismo também incide em células sadias caracterizadas por apresentarem alto potencial mitótico, como as células do folículo piloso, de modo a causar significativos efeitos adversos.

Dessa forma, o presente estudo se propôs a analisar e a descrever tratamentos quimioterápicos alternativos baseados na nanotecnologia medicinal com o fito de ilustrar os avanços na terapia do câncer de mama, com o uso, por exemplo, de nanocarreadores que permitem o direcionamento e a entrada dos fármacos, especificamente, em células tumorais (LI, 2017).

## 2 MÉTODO

O presente estudo se trata de uma revisão integrativa da literatura acerca dos avanços no tratamento do câncer de mama por meio da nanomedicina, com o uso de sistemas de nanocarreadores, a título exemplar. Para a realização desse estudo, o percurso metodológico fundamentou-se na seleção do tema, no estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão, análise dos estudos, discussão e interpretação dos resultados.

Os critérios para a seleção de artigos foram: todos os estudos, incluindo revisões e estudos clínicos, que possuam relação com a temática e não houve qualquer restrição quanto ao idioma. Utilizou-se a classificação de texto completo e publicado há uma ano como critério de inclusão e não persistência temática como critério de exclusão, um total de 7 artigos foram selecionados como referências principais. Na busca ativa de tais estudos, foram realizadas pesquisas de caráter qualitativo na base de dados PubMed, além de outros trabalhos de conclusão de cursos e revistas científicas que foram incluídas para complementar o princípio do trabalho em questão. Os descritores “Nano”, “Drugs”, “Breast Cancer” foram cruzados com o operador booleano AND.

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise qualitativa dos trabalhos avaliados atesta que os avanços na nanomedicina possibilitou o desenvolvimento de nanocarreadores encapsulados os quais viabilizam a associação de epifármacos com outras abordagens terapêuticas, a exemplo de drogas citotóxicas, imunoterapia e terapia endócrina para o câncer de mama, com a melhoria da estabilidade e da solubilidade das drogas, com a liberação sustentada e personalizada dos fármacos conforme o microambiente tumoral e fatores locais, como PH, temperatura, campo magnético, luminosidade e conteúdo iônico (DORJSUREN, 2020).

Constata-se também a redução dos efeitos citotóxicos fora das células-alvo tumorais de alta proliferação, a exemplo das células do folículo piloso, e da multirresistência aos tratamentos quimioterápicos convencionais, visto que os nanocarreadores encapsulados possuem modificações na sua superfície funcional, em que são usados ligantes de ampla afinidade para receptores celulares específicos, como aptâmeros, anticorpos e outras proteínas, de modo a fornecer uma distribuição direcionada dos fármacos para a massa tumoral e podem aumentar a eficácia terapêutica do tratamento nanoquimioterápico (BUOČIKOVA, 2020).

Demonstra-se que o desenvolvimento de nanopartículas poliméricas, como a quitosana, permitiu o carregamento de fármacos hidrofóbicos e hidrofílicos com o direcionamento dos fármacos antitumorais contra todas as células específicas do câncer de mama (células MDA-MB-231, células 4T1, SK-BR-3, MCF-7, T47D), levando à absorção, ao acúmulo de drogas nessas células e a citotoxicidade. Os ChNPs são fagocitados por macrófagos nas células tumorais através das lacunas nos vasos sanguíneos angiogênicos do tumor e podem induzir à apoptose devido à interferência no metabolismo e no crescimento celular tumoral, oferecendo muitas oportunidades para a terapia do câncer de mama (HERDIANA, 2021).

Ressalta-se a realização de testes com terapia combinada de ácido gambóxico (GA) com paclitaxel (PAX) em camundongos BALB que possuem tumor mamário 4T1. Tais epi-drogas são administradas em uma nanoplataforma multifatorial encapsulada, constituída por carreadores de lipídios nanoestruturados (NCLs) que melhoram a estabilização e a farmacocinética dos medicamentos, com a boa penetrabilidade nos tecidos tumorais, aumento do efeito antitumoral, redução da toxicidade sistêmica e inibição da proteína P (GP) nas células MCF-7 / ADR que previnem a multirresistência das células cancerosas mamárias ao paclitaxel (MA, 2020).

Evidencia-se que a terapia sinérgica por inibidores da tirosina quinase dasatinibe (DAS) e rosiglitazona (ROZ) por intermédio da formação de micelas com a ligação de DAS e ROZ ao ácido hialurônico e ao núcleo DA-tocoferol polidietileno glicol isossuccinato (TGPS), respectivamente, que se unem e passam a constituir nanopartículas denominadas de (THDR-NPs), as quais vão inibir efetivamente a via mitogênica e a proliferação e invasão de células cancerosas, mediante a maior biodisponibilidade do epifármaco DAS proporcionadas pelas nanopartículas, e vão também potencializar o efeito da rosiglitazona na adipogênese do tecido mamário, com avanços nos tratamentos de câncer de mama in vitro e in vivo e impedimento do seu desenvolvimento metastático. Esses estudos corroboram a importância da veiculação de terapias combinadas por nanossistemas para a identificação de múltiplos alvos específicos (WANG, 2021).

#### 4 CONCLUSÃO

O advento da nanomedicina está possibilitando a inserção de nanocarreadores e de nanopartículas que viabilizam o direcionamento de epifármacos e de quimioterápicos convencionais para células-alvo tumorais sem apresentar efeito citotóxico nas células não-cancerosas, com a redução de efeitos colaterais sistêmicos. A condução das drogas antitumorais pelos nanossistemas contribuem para a maior estabilidade, biodisponibilidade das moléculas terapêuticas na circulação periférica e nos tecidos tumorais.

Constata-se a utilização de algumas abordagens terapêuticas do câncer de mama com o uso de nanocarreadores e nanopartículas, como nanopolímeros sintéticos e carreadores de lipídeos nanoestruturados, que aumentam a eficácia do tratamento dos subtipos do câncer de mama multirresistentes às terapias citotóxicas tradicionais. Evidencia-se que, apesar desses significativos avanços, há ainda escassez de terapias nanomoleculares para a maioria dos subtipos de neoplasias de mama (PILLAI, 2020).

#### REFERÊNCIAS

BUOČIKOVA, V., RIOS-MONDRAGON, I., PILALIS, E. **Epigenetics in Breast Cancer Therapy—New Strategies and Future Nanomedicine Perspectives**. *Cancers* 2020, 12, 3622; <https://www.mdpi.com/journal/cancers>. DOI:10.3390/cancers12123622. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6694/12/12/3622/htm>. Acesso em: 23 jun. 2021.

DORJSUREN, B., CHAURASIYA, B., LIU, Z. Y. Y. **Cetuximab-Coated Thermo-Sensitive Liposomes Loaded with Magnetic Nanoparticles and Doxorubicin for Targeted**

**EGFR-Expressing Breast Cancer Combined Therapy.** International Journal of Nanomedicine 2020:15 8201–8215. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7591010/pdf/ijn-15-8201.pdf>. Acesso em: 23 jun. 2021.

HERDIANA, Y., WATHONI, N., SHAMSUDDIN, S., JONI, I. M. **Chitosan-Based Nanoparticles of Targeted Drug Delivery System in Breast Cancer Treatment.** Polymers 2021, 13, 1717. <https://doi.org/10.3390/polym13111717>. <https://www.mdpi.com/journal/polymers>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8197416/pdf/polymers-13-01717.pdf>. Acesso em: 23 jun. 2021.

LI, Z., TAN, S., LI, S., SHEN Q., WANG, K. **Cancer drug delivery in the nano era: An overview and perspectives (Review).** Oncology Reports 38: 611-624, 2017. DOI: 10.3892/or.2017.5718. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5562049/pdf/or-38-02-0611.pdf>. Acesso em: 23 jun. 2021.

MA, Z., LI, N., ZHANG, B., HUI, Y. **Dual drug-loaded nano-platform for targeted cancer therapy: toward clinical therapeutic efficacy of multifunctionality.** Journal of Nanobiotechnology (2020) 18:123. <https://doi.org/10.1186/s12951-020-00681-8>. Disponível em: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7650261/pdf/12951\\_2020\\_Article\\_681.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7650261/pdf/12951_2020_Article_681.pdf). Acesso em: 23 jun. 2021.

PILLAI, S. C., BORAH, A., JINDAL, A., JACOB, E. M. **BioPerine Encapsulated Nanoformulation for Overcoming Drug-Resistant Breast Cancers.** Asian Journal of Pharmaceutical Sciences 15 (2020) 701–712. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2020.04.001>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7750832/pdf/main.pdf>. Acesso em: 23 jun. 2021.

WANG, H., ZHANG, Y., ZENG, X., PEI, W. **A Combined Self-Assembled Drug Delivery for Effective Anti-Breast Cancer Therapy.** International Journal of Nanomedicine 2021:16 2373–2388. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8001668/pdf/ijn-16-2373.pdf>. Acesso em: 23 jun. 2021.