TRABALHO COMPLETO
FULL PAPER
XXVII SEPE
Simpósio de Ensino, Pesquisa e Extensão
Teaching, Research and Extension Symposium
24 A 26 DE OUTUBRO 2023
OCTOBER 24th to 26th, 2023
ISSN: 2316-9745
CIÊNCIA E DESENVOLVIMENTO SUSTENTÁVEL
SCIENCE AND SUSTAINABLE DEVELOPMENT
UFN Universidade Franciscana Franciscan University
https://doi.org/10.48195/sepe2023.27117

NANOPARTÍCULAS CONTENDO QUERCETINA VISANDO TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA: AVANÇOS NA ÚLTIMA DÉCADA

Adrine Silveira da Silva[1]; Débora Pase Ferrari[2]; Aline Ferreira Ourique[3]; Ivana Zanella da Silva[4]

RESUMO

Segundo INCA a incidência de neoplasia de mama segue aumentando e inclusive foi a mais registrada no ano de 2022, logo torna-se necessário o desenvolvimento de novos estudos relacionados ao tratamento dessa neoplasia. A quercetina torna-se interessante, visto que é uma molécula natural e com inúmeras propriedades, entre elas antioxidante e anticancerígena. Porém este flavonóide possui algumas limitações, as quais podem ser superadas empregando-se a nanotecnologia. O presente trabalho tem como objetivo elucidar as evidências científicas encontradas na última década acerca do tratamento do câncer de mama utilizando nanopartículas contendo quercetina, por meio de uma revisão integrativa da literatura, realizada nas bases de dados *Web of Science* e *Pubmed*, que visa reunir os principais estudos com quercetina e nanotecnologia para o tratamento do câncer de mama. Foram utilizados como descritores "*breast cancer", "quercetin", "nano*","treatment*", sendo selecionados estudos dos últimos 10 anos. Os resultados foram em geral positivos, apresentando diferentes aplicações da nanotecnologia no tratamento do câncer de mama, evidenciando a relevância de pesquisas relacionando nanopartículas à quercetina neste contexto.

Palavras-chave: Flavonóide; Nanociências; Nanotecnologia; Neoplasia de mama.

ABSTRACT

According to INCA, the incidence of breast neoplasia continues to increase and was even the most recorded in 2022, which is why it is necessary to develop new studies related to the treatment of this neoplasm. Quercetin becomes interesting, as it is a natural molecule with numerous properties, including antioxidant and anticancer. However, this flavonoid has some limitations, which can be overcome with the use of nanotechnology. The present work aims to elucidate the scientific evidence found in the last decade regarding the treatment of breast cancer using nanoparticles containing quercetin, through an integrative review of the literature, carried out in the Web of Science and Pubmed databases, which aims to bring together the main studies with quercetin and nanotechnology for the treatment of breast cancer. "breast cancer", "quercetin", "nano*", "treatment" were used as descriptors, with studies from the last 10 years being selected. The results were generally positive, presenting different

[1] Adrine Silveira da Silva - Universidade Franciscana - adrine.silveira@ufn.edu.br.
[2] Débora Pase Ferrari - Universidade Franciscana - debora.ferrari@ufn.edu.br.
[3] Aline Ferreira Ourique - Universidade Franciscana – aline.ourique@ufn.edu.br
[4] Ivana Zanella da Silva - Universidade Franciscana -ivanazanella@ufn.edu.br

applications of nanotechnology in the treatment of breast cancer, highlighting the relevance of research relating nanoparticles to quercetin in this context.

Keywords: Breast neoplasm; Flavonoid; Nanotechnology; Nanosciences.

Eixo Temático: Tecnologia, Inovação e Desenvolvimento Sustentável (TIDS).

1. INTRODUÇÃO

Segundo o Instituto Nacional do Câncer (2022), o câncer de mama é o mais incidente em todas as regiões do Brasil. No ano de 2021, por exemplo, cerca de 43,74 casos a cada 100.000 mulheres foram diagnosticados (INCA, 2019). Os tratamentos atuais para o câncer de mama desencadeiam efeitos colaterais que comprometem a qualidade de vida dos pacientes, sendo necessário desenvolver novos esquemas e alvos terapêuticos (Vagia; Mahalingam; Cristofanilli, 2020).

A ideia de usar produtos químicos extraídos naturalmente como potenciais agentes quimiopreventivos é um campo que se desenvolveu significativamente ao longo dos anos, sobretudo com os flavonóides (Zubair *et al.,* 2017).

Os flavonóides são compostos encontrados na alimentação que possuem ação antioxidante, anti-inflamatória, antiviral e antibacteriana (Ulusoy; Sanlier, 2020). A quercetina é um dos antioxidantes mais ricos em flavonóides que desempenha um papel fundamental como agente antitumoral (Vafadar *et al.,* 2020). Além disso, pode ser ingerida na alimentação (Patel *et al*., 2020). Porém, não tem sido utilizada na indústria farmacêutica em sua forma livre devido à instabilidade estrutural, má absorção e baixa biodisponibilidade (Li *et al.,* 2016).

Assim, uma das soluções encontradas para viabilizar o emprego da quercetina, é a utilização da nanotecnologia como ferramenta para aumentar sua estabilidade e biodisponibilidade (Zhao *et al.,* 2019).

A aplicação da nanotecnologia a produtos naturais pode otimizar as propriedades mais desejáveis de uma formulação, facilitar a liberação sustentada de compostos bioativos, reduzir as quantidades necessárias, minimizar os efeitos colaterais e aumentar o seu potencial terapêutico (Mamillapalli, 2016). Com isso, o presente trabalho teve como objetivo revisar as evidências científicas disponíveis na literatura acerca das inovações ocorridas na última década, no tratamento do câncer

de mama, envolvendo nanopartículas contendo quercetina .

2. METODOLOGIA

O estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura, que teve como objetivo elucidar as recentes pesquisas relacionadas ao tratamento do câncer de mama, utilizando a biomolécula quercetina associada a um carreador nanoestruturado.

Após a definição da pergunta de pesquisa, foram realizadas buscas de artigos na base de dados *Web of Scien*ce e *Pubmed*. Essas buscas foram estruturadas e organizadas na forma PICO, que representa um acrônimo para População alvo, a Intervenção, Comparação e "Outcomes" (desfechos) (Santos *et al*., 2007). Os descritores foram selecionados a partir dos vocabulários controlados Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e *Medical Subject Heading Terms* (MeSH). Os descritores utilizados foram: "*breast cancer", "quercetin", "nano*","treatment"*, separados pelo operador booleano AND.

Os critérios de inclusão utilizados foram trabalhos na língua inglesa, que abordassem tratamentos para o câncer de mama utilizando a nanotecnologia e quercetina entre 2013 e 2023. Foram excluídos pontos de vista de especialistas, relatos de caso, artigos de revisão e aqueles que não respondessem à pergunta de pesquisa.

Inicialmente, foram analisados todos os títulos e resumos dos artigos identificados pela estratégia de busca, sendo excluídos resumos com informações insuficientes ou fora do contexto. Após avaliação dos trabalhos na íntegra, foi realizada a extração dos dados, análise e discussão dos resultados.

3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Ao realizar a estratégia de busca foram encontrados 26 artigos na base de dados *Web of Science*, onde foram selecionados 6 artigos com base nos critérios de inclusão citados. Na plataforma *Pubmed* foram encontrados 16 estudos, onde apenas 2 foram incluídos. Totalizando assim, 8 artigos. No quadro 1, foram elencados os estudos realizados entre 2020 e 2023.

Quadro 1: Artigos selecionados entre 2020 e 2023.

Autor/ ano	Tipo de ensaio	Tipo de nano	Tratamento Realizado	Resultados
Patel *et al*., 2020	*In vivo*	Nanopartículas híbridas de polímero lipídico encapsuladas em ácido micofenólico e nanopartículas híbridas de polímero lipídico encapsuladas em quercetina.	O tratamento foi realizado em ratos fêmeas de 200-500 g de peso. Um diferente grupo de animais recebeu via oral ácido micofenólico (MPA) livre, quercetina livre, combinação de MPA livre e quercetina livre, nanopartículas de MPA, nanopartículas de quercetina e combinação de MPA, e por último nanopartículas de quercetina. Em diferentes intervalos de tempo, amostras de sangue foram coletadas.	Alto potencial para entrega sincronizada de medicamentos co administrados, levando ao aumento da biodisponibilidade, eficácia terapêutica e perfil de segurança da combinação.
Mekkaway et al., 2022	*In vitro* *Ex vivo*	Nanocarreadores de letrozol e quercetina.	*In vitro:* letrozol (LTZ) e Quercetina em nanocarreadores mostrou uma liberação sustentada do bioativo por 24 h com razoável fluxo e permeação através da pele do rato. Os testes *ex vivo* foram realizados depositando a combinação na pele retiradas do dorso de camundongos.	Os resultados do estudo de citotoxicidade celular *in vitro* destacam o potencial do tratamento combinatório de nanocarreadores de LTZ e Quercetina na melhoria dos resultados do tratamento do câncer de mama.

Askar *et al.*, 2022	*In vitro* *In vivo*	Nanopartículas de magnetita conjugadas com quercetina (QMNPs).	*In vitro:* foi realizada a incubação de células cancerígenas (MCF-7, HePG-2 e A459) com QMNPs por 24 horas. *In vivo:* os QMNPs foram associados a radioterapia em ratas albinas.	*In vitro:* os QMNPs inibiram efetivamente o crescimento de linhagens de células cancerígenas. *In vivo:* os QMNPs inibiram o crescimento do tumor e potencializaram o tratamento de radioterapia lateral no câncer de mama induzido por N-metil-N-nitrosoureia (MNU) em ratas brancas albinas.
Sun *et al.*, 2023	*In vitro* *In vivo*	Nano-micelas hialurônicas.	Nos estudos *in vitro, as células* cancerígenas MCF-7 foram tratadas com micelas de ácido hialurônico e quercetina em concentração de 5 µg/mL por 0,5 h, 2 h e 4 h. No *In vivo*, o efeito inibidor do tumor foi avaliado em camundongos divididos em grupos, nos quais um serviu de controle e os outros receberam: injeção de micelas dHAD-QT, solução QT livre de polietileno glicol (PEG) e solução salina através da	As nano micelas melhoraram a eficiência de direcionamento da quercetina, reduziram sua toxicidade, e inibiram efetivamente o crescimento do câncer de mama.

			veia da cauda durante dois dias.	

Fonte: Autores (2023).

O câncer de mama é uma das causas mais comuns de tumores malignos prevalentes em mulheres, apresentando uma taxa de mortalidade aumentada nos últimos anos. Seu tratamento é realizado conforme o estágio da doença, podendo incluir: cirurgias, radioterapia, imunoterapia ou tratamento medicamentoso sistêmico como a quimioterapia e a hormonioterapia (Riggio; Varley; Welm, 2021). Porém, os pacientes submetidos a esses tratamentos acabam passando por efeitos colaterais (mutilação, náuseas, vômitos, queda de cabelo, fraqueza) e comorbidades adquiridas no decurso do tratamento, o que compromete seu bem estar. A nanotecnologia associada ao tratamento do câncer de mama pode otimizar métodos já utilizados e trazer inovações na área através do direcionamento de fármacos para as células tumorais e a possibilidade de controle de substâncias ativas a serem utilizadas (Bucki *el al*., 2016).

A quercetina é um dos mais abundantes flavonóides naturais, que tem ação eficaz no tratamento contra muitos tipos de células neoplásicas (Khorsandi *et al*., 2017). Pode ser ingerida através da alimentação e possui propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e anticancerígenas (Patel *et al*., 2020). Todavia, apresenta desvantagens, como: baixa solubilidade em água e baixa biodisponibilidade, o que restringe seriamente sua aplicação clínica isoladamente (Sun *et al*., 2023). Sendo assim, uma alternativa para superar essas limitações é a utilização de carreadores nanoestruturados (Khalid *et al.*, 2016).

Hashemzaei *et al.* (2017), investigaram os efeitos anticancerígenos da quercetina nanoestruturada na apoptose celular. Concluindo que o efeito inibitório desse flavonóide no crescimento de células cancerígenas é atribuído à inibição de proteínas sinalizadoras de sobrevivência, como a proteína quinase C (PKC-α) e à ativação de sinais de morte, como PKC-δ. A quercetina induziu significativamente a apoptose em linhagens celulares em comparação ao grupo controle ($P<0,001$). Khorsandi *et al.* (2017) avaliaram os efeitos da quercetina nanoestruturadas, em

concentração de 50 µM/ml, nas células de câncer de mama MCF-7, através de um estudo *in vitro*. Também com foco na indução da morte celular por apoptose e necroptose. Os resultados do estudo mostraram que o bioativo foi capaz de induzir tanto a apoptose quanto a necroptose nas células MCF-7.

Em seu grupo Lv *et al*. (2016), foi associada uma nanopartícula carregada com doxorrubicina (concentração 5 µg/mL) e outra carregada com Quercetina, com o intuito de minimizar a resistência dessa neoplasia aos medicamentos. O estudo mostrou uma redução significativa na resistência à doxorrubicina em células de câncer da mama MCF-7/ADR, tanto *in vitro* como *in vivo* , entre todos os grupos.

Askar e seu grupo (2022) realizaram estudos para determinar se nanopartículas de magnetita conjugadas com quercetina (QMNPs) poderiam sensibilizar o câncer de mama ao tratamento de radioterapia. A combinação de QMNPs com irradiação bloqueou potencialmente a proliferação de células cancerígenas MCF-7 e demonstrou mudanças significativas na morfologia dessas células, conforme observado por microscopia de luz invertida de campo claro. Quando avaliada a toxicidade a longo prazo, não indicaram efeitos tóxicos. Aliado a isso, os QMNPs inibiram o crescimento do tumor e potencializaram o tratamento de radioterapia no câncer de mama em ratas albinas.

Em estudos voltados para direcionamento, Sun *et al*. (2023), buscaram direcionar a quercetina via nano-micelas hialurônicas. E melhoraram drasticamente a eficiência da orientação da quercetina, ademais, reduziram muito sua toxicidade e inibiram efetivamente o crescimento do câncer de mama. Na pesquisa de Niazvand *et al.* (2019), a quercetina e a quercetina encapsulada com nanopartículas lipídicas sólidas, foram utilizadas para tratar linhagens celulares MCF-7 (célula cancerígena) e MCF-10A (linha celular não tumorigênica) por 48 horas. Observou-se um aumento na morte celular das células MCF-7 tratadas com as nanopartículas de quercetina em comparação com as células não tratadas.

Mekkawy *et al*. (2022), desenvolveram uma terapia combinatória de letrozol e quercetina associado a nanocarreadores. Essa associação mostrou uma liberação sustentada do bioativo por 24 horas com razoável fluxo e permeação através da pele dos ratos. Os testes *ex vivo* foram realizados depositando a combinação na pele retiradas do dorso de camundongos. Logo, a entrega através da pele pode ser uma

abordagem promissora para atingir um determinado local intensificando seus efeitos citotóxicos e reduzindo os efeitos adversos prejudiciais.

No ano de 2020, Patel *et al*., abordaram uma estratégia de coadministração de micofenolato e quercetina utilizando nanopartículas híbridas de lipídio e polímero. Essas nanopartículas foram projetadas para encapsular tanto o micofenolato quanto a quercetina, permitindo a liberação controlada desses compostos no local do tumor Observou-se maior estabilidade e direcionamento específico às células cancerígenas. Além disso, essa abordagem resultou em menor toxicidade para as células compatíveis em comparação com o tratamento individual dos compostos.

4. CONCLUSÃO

A partir da leitura e análise dos resultados obtidos nos artigos é possível assegurar que a nanotecnologia pode ser empregada na quercetina para otimizar as suas propriedades. Logo, fazendo com que a quercetina se torne promissora no tratamento do câncer de mama. Através dos resultados analisados conclui-se que a quercetina tem inúmeras aplicações relacionadas às neoplasias mamárias. Ela foi responsável por induzir a apoptose em linhagens celulares como do câncer de mama, além disso também causou a redução no volume de tumores de mamários em camundongos. Em suma, foi empregada principalmente, como: potencializadora de efeitos antitumorais, fármaco indutor de apoptose, molécula redutora de resistência farmacológica, adjuvante na combinação para tratamento tópico, e auxiliar no tratamento por radioterapia. Dessa forma, pesquisas relacionando nanotecnologia a esse flavonóide natural possuem alta relevância. Visto que há alta prevalência estimada dessa neoplasia para os próximos anos.

REFERÊNCIAS

ASHING, K. T. *et al.* Impacto do câncer de mama e qualidade de vida de mulheres sobreviventes. Revista Brasileira de Enfermagem, Brasília, v. 71, n. 6, p. 3090-3096, 2018.

ASKAR M.A. *et al.* Synergistic Effect of Quercetin Magnetite Nanoparticles and Targeted Radiotherapy in Treatment of Breast Cancer. **Breast Cancer (Auckl)**, v. 16, 2022.

BUCKI, R. *et al.* Recent insights in nanotechnology-based drugs and formulations designed for effective anti-cancer therapy. **Journal of Nanobiotechnology,** v. 14, n. 39, mai. 2016.

HASHEMZAEI, M. *et al.* Anticancer and apoptosis-inducing effects of quercetin in vitro and in vivo. **Oncology Reports**, v. 38, n. 2, p. 819-828, 2017.

INCA. INCA Estima 704 Mil Casos de Câncer por Ano no Brasil até 2025. Rio de Janeiro: INCA, 2022. Disponível em: https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/noticias/2022/inca-estima-704-mil-casos-de-cancer-por-ano-no-brasil-ate-2025

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Estimativa 2020: incidência do Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2019. Disponível em: https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//

KHALID, N. *et al.* Microchannel emulsification study on formulation and stability characterization of monodisperse oil-in-water emulsions encapsulating quercetin. **Food chemistry**, v. 212, p. 27-34, 2016.

KHORSANDI, L. *et al*. Quercetin induces apoptosis and necroptosis in MCF-7 breast cancer cells. Bratislavske lekarske listy, v. 118, n. 2, p. 123-128, 2017.

LI, Y; *et al.* Quercetin, Inflammation and Immunity. **Nutrients**, v. 8, n. 3, p. 167-181, 2016.

LV, L. *et al.* Biotin receptor-targeted nanoparticles co-encapsulated with quercetin and doxorubicin to minimize drug resistance in breast cancer. **Oncotarget**, v. 7, n.22, p. 32184-32199, 2016.

MAMILLAPALLI, V. Nanoparticles for herbal extracts. Asian J. **Pharm**, v. 10, n. 2, 2016.

MEKKAWY, A. I. *et al.* Terapia Combinatória de Espanlásticos Carregados com Letrozol e Quercetina para Citotoxicidade Aumentada contra Células de Câncer de Mama MCF-7. **Pharmaceutics**, v. 14, n. 8, p. 1727, 2022.

NIAZVAND, F. *et al.* Effects of quercetin-loaded nanoparticles on MCF-7 human breast cancer cells. **Medicina**, v. 55, n. 4, p. 114, 2019.

PATEL, G. *et al*. Mycophenolate co-administration with quercetin via lipid-polymer hybrid nanoparticles for enhanced breast cancer management. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine,** v. 24, 2020.

RIGGIO, A. I; VARLEY, K. E; WELM, A. L. Os mistérios remanescentes da recorrência metastática no câncer de mama . **Br J Câncer**, 2021.

SANTOS, C. M. C; PIMENTA, C. A. M; NOBRE, M. R. C. The PICO strategy for the research question constructionand evidence search. **Rev Latino-Am Enfermagem**, v. 15, n. 3, 2007.

SUN, J. *et al.* Delivery of quercetin for breast cancer and targeting potentiation via hyaluronic nano-micelles. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 242, 2023.

ULUSOY, H. G; SANLIER, N. A minireview of quercetin: from its metabolism to possible mechanisms of its biological activities. **Crit Rev Food Sci Nutr**, v. 60, n. 19, p. 3290-3303, 2020.

VAFADAR, A; SHABANINEJAD, Z; MOVAHEDPOUR, A. *et al*. Quercetin and cancer: new insights into its therapeutic effects on ovarian cancer cells. **Cell Biosci,** v. 10, n. 32, 2020.

VAGIA, E; MAHALINGAM, D; CRISTOFANILLI, M. The landscape of targeted therapies in TNBC. **Cancers**, v. 12, n. 4, 2020.

ZHAO, *et al.* Propylene glycol alginate sodium sulphate attenuates LPS-induced acute lung injury in a mouse model. **Innate Immun**, v. 25, n. 8, p. 513–521, 2019.

ZUBAIR, H. *et al.* Cancer Chemoprevention by Phytochemicals: Nature's Healing Touch. **Molecules**, v. 22, n. 3, 2017.