Curcumina nanoestruturada: Uma nova arma na potencialização de quimioterápicos contra o câncer de mama

Autor(res)

Zaira Augusta Lustosa Vieira Virginio
Izabela Souza Santiago
Demerson César Paulino

Categoria do Trabalho

Trabalho Acadêmico

Instituição

FACULDADE ANHANGUERA DE IMPERATRIZ

Introdução

O câncer de mama é o câncer mais frequente entre as mulheres e representa uma das principais causas de morte em todo o mundo (Tzenios; Tazanios; Chahine, 2024). Corroborando com isso, estatísticas globais recentes sobre câncer, indicam que o câncer de mama ultrapassou o câncer de pulmão e se tornou o câncer mais frequentemente diagnosticado em todo o mundo, respondendo por 11,7% dos novos casos de câncer em 2020. Apesar dos rápidos avanços no tratamento, o câncer de mama continua sendo uma preocupação global significativa de saúde (Xu; Xu, 2023).

O Instituto Nacional de Câncer (BRASIL, 2023) estima que a taxa de incidência do câncer de mama no Maranhão atingirá 28,7 casos a cada 100 mil mulheres até 2025. O câncer de mama pode se tornar um tipo de câncer metastático capaz de se espalhar para outras partes do corpo, incluindo ossos, pulmões, fígado e cérebro, tornando-o incurável. Um bom prognóstico e uma alta porcentagem de sobrevivência pode ser alcançados se o câncer for detectado precocemente (Tzenios; Tazanios; Chahine, 2024). A terapêutica direcionada para este tipo de câncer inclui o uso de substâncias ou medicamentos que bloqueiam o crescimento do câncer ao interferir na função de certas moléculas responsáveis pela proliferação e sobrevivência das células tumorais (Misung et al., 2022).

O uso de medicamentos como paclitaxel (PTX) na quimioterapia é considerada a estratégia de tratamento convencional mais frequentemente usada para mulheres com câncer de mama, no entanto, a quimioterapia está associada a várias desvantagens como, por exemplo, a toxicidade em tecidos normais em doses terapêuticas consideradas ótimas, levando a alta toxicidade sistêmica, bem como baixa eficácia terapêutica, o que por sua vez afeta a qualidade de vida dos pacientes. Além disso, o desenvolvimento de resistência a medicamentos também é uma preocupação séria associada aos quimioterápicos. Para abordar esses desafios para o tratamento do câncer de mama, diversos centros de pesquisa em todo o mundo têm tentado desenvolver um sistema de administração de medicamentos adequado para a administração eficaz dos medicamentos anticâncer no local do tumor, melhorando assim sua eficácia e biossegurança (Xiong et al., 2020).

Nos últimos anos, outra alternativa bastante utilizada para o tratamento do câncer de mama consiste no uso combinado de compostos ativos naturais extraídos de plantas medicinais associados com medicamentos já utilizados na terapêutica do câncer. Compostos de origem natural, incluindo compostos fenólicos, ajudam a

Anais [...]. Londrina Editora Científica, 2024. ISBN: 978-65-01-19312-0

prevenir a proliferação de células cancerígenas com toxicidade limitada a tecidos e órgãos normais (Ahmadi et al., 2023).

Entre os compostos fenólicos com atividade anticâncer promissora destaca-se a curcumina (CUR). A CUR é um composto fenólico hidrofóbico obtido do rizoma da planta Curcuma longa. A CUR exibe várias atividades farmacológicas, como efeitos anti-inflamatórios, antioxidantes e antitumorais. Particularmente, a CUR demonstrou ser altamente eficaz contra uma variedade de diferentes malignidades, incluindo câncer de pulmão e de mama. Foi demonstrado que a CUR previne a angiogênese em células de câncer de mama, o que leva à privação de nutrientes e hipóxia e, finalmente, causa a morte celular (Alemi et al., 2018; Ahmadi et al., 2023).

Apesar de suas variadas aplicações farmacológicas, a CUR apresenta baixa solubilidade em meio aquoso, instabilidade, biodisponibilidade extremamente baixa e alta taxa metabólica. Dessa forma, para superar estes obstáculos a nanotecnologia é considerada um dos métodos mais significativos para projetar e desenvolver várias formulações de nanocarreadores para CUR e também de PTX, tais como: micelas poliméricas, lipossomas, automontagens, nanogéis etc (Alemi et al., 2018).

Por tanto, o objetivo do presente estudo foi realizar uma revisão integrativa de literatura sobre a utilização de nanotecnologia para melhorar parâmetros farmacocinéticos da curcumina bem como avaliar o potencial da interação sinérgica da curcumina nanoestrutura utilizada em combinação com quimioterápicos contra o câncer de mama.

Objetivo

O objetivo deste trabalho é realizar uma revisão integrativa da literatura sobre a aplicação da nanotecnologia para otimizar a eficácia da curcumina (CUR) e explorar seu uso combinado com quimioterápicos, como paclitaxel (PTX), no tratamento do câncer de mama. A pesquisa analisa os benefícios de sistemas de nanocarreadores para melhorar a solubilidade, biodisponibilidade e efeito terapêutico da CUR, que possui baixa absorção quando administrada isoladamente. Além disso, investiga o potencial sinérgico dessa combinação para reduzir a toxicidade associada aos tratamentos convencionais e superar desafios como a resistência a medicamentos e os efeitos adversos na terapia do câncer de mama.

Material e Métodos

Este trabalho consiste em um estudo descritivo e exploratório de aspecto qualitativo em que foi elaborado por meio de uma revisão integrativa de literatura, que permite a identificação, síntese e a realização de uma análise ampliada da literatura acerca de uma temática específica. Este tipo de revisão visa a construção de uma análise ampla da literatura, contribuindo para discussões sobre métodos e resultados de pesquisas, assim como reflexões sobre a realização de futuros estudos. O propósito inicial deste método de pesquisa é obter um profundo entendimento de um determinado fenômeno baseando-se em estudos anteriores.

O levantamento bibliográfico foi realizado entre os meses de agosto a setembro de 2024. Os trabalhos selecionados para a realização da revisão integrativa foram aqueles publicados nos últimos 7 anos (2016-2023). Este estudo foi realizado através da busca e leitura de artigos científicos publicados nos bancos de dados Web of Science, Scientific Direct, PUBMED (Portal da Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos) e Google Acadêmico.

Foram incluídos os trabalhos publicados com a temática abordada neste estudo no idioma inglês no período de 2016 a 2023, disponibilizados na íntegra, em meio digital nas plataformas Web of Science, Scientific Direct, PUBMED e Google Acadêmico. Não foram incluídos os trabalhos publicados em outras bases de dados, revisões integrativas de literatura e trabalhos de conclusão de curso.

Os dados foram coletados, utilizando os seguintes descritores em língua inglesa (DeCS): “curcumin”, “nanoparticles”, “cancer”, “synergistic activity”. A partir da combinação dos descritores, utilizando os operadores booleanos (AND e OR), será possível realizar a seleção dos artigos publicados nas bases de dados Scientific Direct, PUBMED e Google Acadêmico. Os artigos foram selecionados a partir da leitura dos títulos e resumos para a confirmação dos critérios de inclusão e não inclusão.

Este estudo envolve o levantamento de informações oriundas de bases de dados e periódicos de acesso público, o que justifica a ausência da apreciação de um Comitê de Ética, em conformidade com as Resoluções n° 466/12 e 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde.

Resultados e Discussão

2.2.1 Toxicidade de medicamentos quimioterápicos

Atualmente, o prognóstico do câncer de mama, seja em estágio inicial ou avançado, melhorou consideravelmente. Isso se deve em parte à disponibilidade e ao uso em larga escala de novas soluções de tratamento. No entanto, alguns desses agentes podem causar efeitos colaterais de curto e longo prazo que podem, às vezes, ser fatais. Entre os principais efeitos colaterais pode-se destacar neuropatia periférica, cardiotoxicidade, tromboembolismo, mialgia, fadiga entre outros (Nardin et al., 2020). Uma forma de combater a elevada toxicidade dos atuais medicamentos utilizados na terapêutica do câncer, consiste no uso combinado destes quimioterápicos com produtos naturais extraídos de plantas medicinais, incluindo os compostos fenólicos (Ahmadi et al., 2023; Zhu et al., 2024).

2.2.2 Compostos fenólicos

Nas últimas décadas, uma mudança de interesse na busca por novas moléculas anticâncer de fontes sintéticas para fontes vegetais é visível. No tratamento e gerenciamento do câncer, os compostos fenólicos estão entre as fontes de compostos vegetais que receberam ampla atenção. As principais fontes de compostos fenólicos são frutas e vegetais. Estes compostos, de acordo com sua estrutura química, são divididos em alguns subgrupos: ácidos fenólicos (ácidos hidroxibenzóico e hidroxicinâmico), flavonoides (flavonóis, flavonas, flavanonas, flavanonóis, isoflavonas, antocianidinas, taninos), estilbenos (resveratrol), lignanas encontrados em plantas e alimentos de origem vegetal e outros como os curcuminoides, sendo a Curcumina (CUR) o principal representante (Maheshwari; Sharma, 2023; Zhu et al., 2024).

Apesar das diversas aplicações clínicas dos compostos fenólicos, a utilização destes compostos tem sido limitada até certo ponto devido à sua baixa estabilidade, baixa solubilidade, sensibilidade à luz e à alcalinidade, o que leva à sua baixa biodisponibilidade. Dessa forma, após a ingestão oral, os potenciais de promoção da saúde dos compostos fenólicos podem ser restritos devido à sua baixa dispersibilidade em água, gastrointestinal, decomposição química e enzimática, instabilidade sob condições alcalinas, natureza volátil, baixa permeabilidade intestinal e má digestão metabólica (Garavand et al., 2021). Com isso, ao longo dos últimos anos, diversos pesquisadores em todo o mundo têm realizado o nanoencapsulamento destes compostos afins de solucionar estas problemáticas.

2.2.3 Encapsulamento de compostos fenólicos

O aprisionamento de um material central (molécula bioativa, fase interna ou fase de carga útil) dentro de outra substância imiscível (transportador ou parede), que pode ser sólida ou líquida, é conhecido como encapsulamento. Dessa forma, o encapsulamento é um processo em que a matéria ativa ou sua mistura é revestida com um polímero que a protege de influências externas negativas e que permite a liberação controlada da matéria ativa em

um determinado ambiente. Tendo isso em vista, a liberação controlada da matéria ativa é uma propriedade importante da biodisponibilidade dos compostos fenólicos no organismo. Além disso, o encapsulamento pode cobrir odores e sabores indesejados e, além de melhorar os benefícios tecnológicos e de saúde, pode contribuir para melhores propriedades sensoriais dos produtos encapsulados (Grgi et al., 2020).
O encapsulamento de compostos bioativos hidrofóbicos como CUR em nanopartículas pode tornar esses compostos mais hidrossolúveis do que suas contrapartes livres, abrindo possibilidades para mais rotas de administração, incluindo intravenosa. Assim, a nanobiotecnologia fornece um método flexível para superar as limitações mencionadas acima, por exemplo, a baixa solubilidade em água de compostos bioativos lipofílicos (Angelo et al. 2021).

2.2.4 Características gerais da Curcumina
Curcumina (CUR, diferuloilmetano) com fórmula química de (1,7-bis(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,6-heptadieno-3,5-diona) e outros curcuminoides constituem os principais fitoquímicos do rizoma de Curcuma longa L. (família Zingiberaceae) com o nome comum de cúrcuma (Figura 1). A CUR é usada no tratamento de várias condições de saúde, incluindo distúrbios inflamatórios, doenças neurodegenerativas e em vários tipos de câncer. A CUR é hidrofóbica, o que significa que não se dissolve facilmente na água. Essa característica dificulta a absorção pelo corpo quando ingerida. A CUR é encontrada principalmente em sua forma cetogênica sob condições ácidas e neutras e é altamente instável (Zhu et al., 2024).

Figura 1. Estrutura química da Curcumina. Fonte: Zhu et al. (2024)

Estudos recentes confirmam os efeitos preventivos e terapêuticos da CUR em vários tipos de câncer, indicando que ela pode prevenir ou reduzir a formação ou disseminação de tumores, como o câncer de mama. Já foi demonstrado que a CUR pode inibir a formação de câncer e espalhar as células cancerosas exercendo efeitos antiangiogênicos, induzindo apoptose e interferindo no ciclo de proliferação celular (Figura 2) (Mansouri et al., 2020).

Figura 2. O papel da curcumina na regulação do ciclo celular: CUR induz parada do ciclo celular em células BC. O ciclo celular é um conjunto ordenado de eventos que leva ao crescimento e divisão celular (fases G1, S e G2). Fonte: Zhu et al. (2023).

2.2.5 Atividade anticâncer de mama da curcumina livre
Em uma revisão sistemática realizada por Barcelos et al. (2022) foi possível demonstrar que a utilização da CUR livre em experimentos in vitro mostraram atividade inibitória na proliferação celular, indução da viabilidade celular e apoptose em diferentes concentrações. O efeito antiproliferativo da CUR foi atribuído aos seus efeitos reguladores nas proteínas cinases, no ciclo celular e nos fatores de transcrição, incluindo NF-B. A curcumina inibiu significativamente o crescimento das células de câncer de mama humano MDA-MB-231 e MCF-7 induzindo apoptose em um método gradual e dependente da dose, que foi relacionado ao aumento na razão Bax/Bcl-2.
Embora os estudos demonstrados por Barcelos et al. (2022) tenham evidenciado a potente atividade anticâncer da curcumina, sua aplicação clínica é limitada devido à baixa solubilidade e biodisponibilidade. A curcumina inibiu significativamente o crescimento de células de câncer de mama, induzindo apoptose por meio da regulação de proteínas chave. Para superar essas limitações e potencializar os efeitos terapêuticos da curcumina, o desenvolvimento de sistemas de nanocarreadores, como lipossomas, micelas poliméricas e nanopartículas, tem

se mostrado uma estratégia promissora. Os sistemas de administração de medicamentos nanodirecionados surgiram como técnicas viáveis de administração de medicamentos quimioterápicos nas últimas décadas, graças às suas grandes contribuições para o diagnóstico e tratamento do câncer (Huang et al., 2023). Os nanocarreadores oferecem diversas vantagens, como aumento da solubilidade e biodisponibilidade da curcumina, direcionamento específico para células tumorais, liberação controlada do fármaco e redução da toxicidade sistêmica. No entanto, a aplicação clínica da nanotecnologia ainda enfrenta desafios, como a complexidade na produção, a falta de total compreensão das interações biológicas e a regulamentação (Barcelos et al., 2022).

2.2.6 Atividade anticâncer de mama da curcumina nanoencapsulada

Muitos (bio)materiais como lipossomas, micelas poliméricas e nanopartículas de sílica são exemplos de nanocarreadores amplamente estudados para a encapsulação de curcumina, devido à sua biocompatibilidade e capacidade de aumentar a solubilidade e a biodisponibilidade do fármaco (Angelo et al. 2021). Durante anos, pesquisadores tentaram usar sistemas de nanoentrega para melhorar a biodisponibilidade da CUR. Em locais de tumor, a alta permeabilidade e retenção de nanomateriais podem melhorar o acúmulo de medicamentos quimioterápicos.

Os sistemas encapsulados podem melhorar a solubilidade, a biodisponibilidade, a absorção e a captação celular da CUR, aumentando o efeito osmótico e aumentando a oportunidade de evitar a filtração renal e a excreção biliar. Idealmente, as nanoformulações de CUR para câncer devem ter atividade anticâncer mais forte do que a CUR livre, sendo atóxicas para células normais (Huang et al., 2023).

Segundo Barcelos et al. (2022) uma formulação de micela de polímero encapsulada em curcumina foi desenvolvida mostrando atividades antitumorais e antimetastáticas em células de câncer de mama. Micelas carregadas com curcumina inibiram a atividade tumoral e induziram efeitos colaterais mínimos in vivo em comparação com uma formulação de curcumina livre (CUR livre). A redução no volume do tumor aumentou significativamente após o tratamento com CUR-NPs (20-92%) em vez de com CUR livre (0-55%).

2.2.7 Combinação de curcumina e administração de medicamentos quimioterápicos em nanosistemas contra o câncer de mama

A resistência a múltiplos fármacos (MDR) em tumores é reconhecida como um fator de risco significativo para a falha da quimioterapia, sendo responsável por aproximadamente 90% das mortes relacionadas ao câncer. Alguns estudos indicaram que o CUR é um ingrediente potencial que pode ser encapsulado com fármacos quimioterápicos para ajudar a reverter o MDR no CB. Os fármacos quimioterápicos comuns incluem a antraciclina DOX, o agente alquilante ciclofosfamida, o agente antimicrotúbulo taxeme e o antimetabólito 5-FU (Zhu et al., 2024). Abaixo, na Tabela 1, relatamos a sinergia que existe entre combinações de CUR e fármacos como Paclitaxel e seu desempenho em sistemas de nanoentrega.

Tabela 1. Atividade da curcumina nanoestruturada com medicamentos quimioterápicos contra o câncer de mama.

Autor/Ano	Tipo de nanopartícula	Principais resultados
Muthoosamy et al. (2016)	Óxido de grafeno + Pluronic F-127	Efeito sinérgico, alta potência, biocompatibilidade
Medel et al. (2017)	mPEG-b-PLA	Aumento da eficácia da curcumina, sinergismo com bortezomibe
Alemi et al. (2018)	Niossomas PEGiladas catiônicas	Aumento da atividade citotóxica, redução da concentração necessária
Curcio et al. (2019)	Dextran	Liberação prolongada de MTX, aumento da atividade citotóxica
Xiong et al. (2020)	Polietilenoglicol	Liberação lenta, alta taxa de apoptose, inibição do crescimento tumoral

Anais [...]. Londrina Editora Científica, 2024. ISBN: 978-65-01-19312-0

Ahmadi et al. (2023) Óxido de ferro revestido com zeína/quitosana Efeito sinérgico de CUR e PIP, superação de limitações de biodisponibilidade
CUR: Curcumina; MTX: Metotrexato; PIP: Piperina; PTX: Paclitaxel.

Através destes estudos, é possível notar que o uso combinado da CUR + PTX representaram a maioria dos estudos (n= 3; 50%). Quando comparadas com suas formas livres, estas combinações foram capazes de reduzir os efeitos colaterais e atuarem de forma seletiva contra diferentes linhagens tumorais, tais como: MCF-7 e MDA-MB-231. Os resultados demonstram a eficácia das nanopartículas como veículos de entrega para aumentar a citotoxicidade e a biocompatibilidade dos tratamentos, evidenciando a importância destas formulações em terapias combinadas. Somado a isso, esses estudos enfatizam o potencial das nanopartículas poliméricas na melhoria da terapia oncológica, com promissores resultados em modelos in vitro e in vivo.

Conclusão

Os estudos apresentados demonstram o potencial da combinação de curcumina e paclitaxel em sistemas de nanocarreadores para o tratamento do câncer de mama. No entanto, para a plena utilização dessas terapias inovadoras, é fundamental aprofundar o conhecimento sobre os mecanismos moleculares que sustentam o sinergismo observado, além de investigar a biodistribuição e o destino dos nanocarreadores no organismo. A tradução desses conhecimentos para a prática clínica é crucial para melhorar o prognóstico e a qualidade de vida dos pacientes com câncer de mama.
Futuras pesquisas devem se concentrar na personalização dessas terapias, desenvolvendo nanocarreadores capazes de direcionar especificamente as células cancerígenas, otimizando assim a eficácia e reduzindo a toxicidade. Além disso, é essencial explorar a combinação com outras modalidades de tratamento e a otimização das formulações de nanocarreadores para alcançar a máxima eficácia e minimizar os efeitos colaterais. Apesar dos avanços, ainda existem desafios a serem superados, como a estalabilidade da produção de nanocarreadores e a compreensão completa dos mecanismos de resistência às terapias combinadas.

Referências

ADEFEGHA, S. A. et al. Encapsulation of polyphenolic compounds for health promotion and disease prevention: Challenges and opportunities. Nano Micro Biosystems, v. 1, n. 2, p. 1-12, dez. 2022.
AHMADI, F. et al. Efficient synergistic combination effect of curcumin with piperine by polymeric magnetic nanoparticles for breast cancer treatment. Journal of Drug Delivery Science and Technology, v. 86, p. 104624, jun. 2023.
ALEMI, A. et al. Paclitaxel and curcumin coadministration in novel cationic PEGylated niosomal formulations exhibit enhanced synergistic antitumor efficacy. Journal of nanobiotechnology, v. 16, n. 28, p. 1-20, mar. 2018.
ANGELO, N.A. et al. Curcumin encapsulation in nanostructures for cancer therapy: A 10-year overview. International journal of pharmaceutics, v. 604, p. 120534, mar. 2021.
BARCELOS, K.A. et al. Antitumor properties of curcumin in breast cancer based on preclinical studies: a systematic review. Cancers, v. 14, n. 9, p. 2165, abr. 2022.
CURCIO, M. et al. Dextran-curcumin nanoparticles as a methotrexate delivery vehicle: A step forward in breast cancer combination therapy. Pharmaceuticals, v. 13, n. 1, p. 2, dez. 2019.
BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Mais de 36 mil novos casos de câncer no Maranhão até 2025. 2023. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias-para-os-estados/maranhao/2023/fevereiro/mais-de-36-mil-novos-casos-de-cancer-no-maranhao-ate-

2025#:~:text=O%20%C3%BAltimo%20levantamento%20sobre%20as,para%20os%20pr%C3%B3ximos%20tr%C3%AAs%20anos. Acesso em: 18 set. 2024.

GARAVAND, F. et al. Encapsulation of phenolic compounds within nano/microemulsion systems: A review. Food Chemistry, v. 364, p. 130376, jun. 2021.

GRGI, J. et al. Role of the encapsulation in bioavailability of phenolic compounds. Antioxidants, v. 9, n. 10, p. 923, set. 2020.

HUANG, M. et al. Targeted drug delivery systems for curcumin in breast cancer therapy. International Journal of Nanomedicine, v. 18, p. 4275-4311, jul. 2023.

MAHESHWARI, N.; SHARMA, M. C. Anticancer properties of some selected plant phenolic compounds: future leads for therapeutic development. Journal of Herbal Medicine, p. 100801, 2023.

MANSOURI, K. et al. Clinical effects of curcumin in enhancing cancer therapy: A systematic review. BMC cancer, v. 20, p. 791-801, ago. 2020.

MEDEL, S. et al. Curcumin-bortezomib loaded polymeric nanoparticles for synergistic cancer therapy. European Polymer Journal, v. 93, p. 116-131, maio 2017.

MUTHOOSAMY, K. et al. Exceedingly higher co-loading of curcumin and paclitaxel onto polymer-functionalized reduced graphene oxide for highly potent synergistic anticancer treatment. Scientific reports, v. 6, n. 1, p. 32808, set. 2016.

NARDIN, S. et al. Breast cancer survivorship, quality of life, and late toxicities. Frontiers in oncology, v. 10, p. 864, jun. 2020.

TZENIOS, N.; TAZANIOS, M. E.; CHAHINE, M. The impact of BMI on breast cancer–an updated systematic review and meta-analysis. Medicine, v. 103, n. 5, p. e36831, fev. 2024.

XIONG, K. et al. Co-delivery of paclitaxel and curcumin by biodegradable polymeric nanoparticles for breast cancer chemotherapy. International journal of pharmaceutics, v. 589, p. 119875, nov. 2020.

XU, H.; XU, B. Breast cancer: Epidemiology, risk factors and screening. Chinese Journal of Cancer Research, v. 35, n. 6, p. 565, dez. 2023.

ZHU, J. et al. Curcumin for Treating Breast Cancer: A Review of Molecular Mechanisms, Combinations with Anticancer Drugs, and Nanosystems. Pharmaceutics, v. 16, n. 1, p. 79, jan.