



USO DA NANOTECNOLOGIA NA TERAPIA ANTINEOPLÁSICA DO CÂNCER CERVICAL: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Use of nanotechnology in antineoplastic therapy of cervical cancer: a literature review

Maria Laura Rodrigues Uggioni¹

Cristián Jesús Velásquez Armijo²

RESUMO

O câncer cervical apresenta elevada incidência e mortalidade. Os principais tipos de tratamento para este tipo de câncer são a radioterapia e a quimioterapia, que apesar de serem efetivos na eliminação de células cancerígenas, são citotóxicos para células não tumorais. A nanotecnologia vem sendo estudada como uma opção de aprimoramento das terapias anticâncer, a fim de que elas sejam mais específicas, eficazes e causem menores danos colaterais. Para tanto, foi realizada uma revisão de literatura com o objetivo de reunir evidências que abordem o uso de nanotecnologia para o tratamento do câncer cervical. Foram incluídos estudos realizados nos últimos dez anos. As evidências in vitro e in vivo trazem que o uso da nanotecnologia, através de nanopartículas, aumentou a eficácia de tratamentos quimioterápicos já conhecidos e utilizados, bem como foi eficaz para entrega e coadministração de fármacos, contribuindo para que os tratamentos sejam direcionados especificamente para células tumorais, preservando células saudáveis e podendo diminuir efeitos colaterais que assolam

ABSTRACT

Cervical cancer has a high incidence and mortality. The main types of treatment for this type of cancer are radiotherapy and chemotherapy, which despite being effective in eliminating cancer cells, are cytotoxic to non-tumor cells. Nanotechnology has been studied as an option to improve anticancer therapies so that they are more specific, effective, and cause less collateral damage. Therefore, a literature review was carried out in order to gather evidence that addresses the use of nanotechnology for the treatment of cervical cancer. Studies carried out in the last ten years were included. Evidence in vitro and in vivo shows that the use of nanotechnology contributes to increasing the effectiveness of chemotherapy treatments already known and used, as well as being effective for the delivery and co-administration of drugs, contributing to the treatments being specifically targeted to tumor cells, preserving healthy cells and being able to reduce side effects that plague patients diagnosed with cancer, reducing their quality of life.

Keywords: Cervical cancer; nanoparticles; Nanotechnology; Treatment.

¹Pós-graduação em Análises Clínicas, Universidade do Extremo Sul Catarinense - UNESC, Brasil.

²Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões - URI Frederico Westphalen, Brasil.

Autor correspondente: Maria Laura Rodrigues Uggioni, Avenida dos Imigrantes, 2695, Bairro Rio Maina-CEP, 88818-600 Criciúma, SC, Brazil; Tel.:+55 48 998173873; E-mail: marialauraugg@gmail.com

pacientes com diagnóstico de câncer, reduzindo a qualidade de vida das mesmas.

Palavras-chave: Câncer cervical; Nanopartículas; Nanotecnologia; Tratamento.


INTRODUÇÃO

O Papiloma Vírus Humano (HPV) é um vírus que apresenta tipos considerados com alto risco oncogênico (como os tipos 16 e 18), responsáveis pelo desenvolvimento de lesões intraepiteliais de alto risco, que podem levar ao desenvolvimento de câncer, sendo detectados em mais de 90% dos casos de câncer cervical¹. O câncer cervical apresenta uma incidência mundial estimada de 13,1 a cada 100 mil mulheres, com a mortalidade estimada em 6,9 a cada 100 mil casos².

As opções de tratamento para mulheres que têm o câncer cervical dependem de fatores relacionados aos pacientes e ao tumor, como o estágio clínico em que o câncer se encontra. Os tratamentos não cirúrgicos do câncer do colo do útero são representados pela radioterapia, pela quimioterapia ou pela quimiorradiação concomitante, que associa a radioterapia e a quimioterapia, a fim de tratar estágios mais avançados do tumor³.

A quimioterapia tradicional baseia-se no uso de fármacos anticancerígenos injetáveis ou administradas por via oral. A quimioterapia pode ser utilizada para o tratamento do câncer do colo do útero avançado, atingindo outros órgãos e tecido. Também pode ser útil quando há casos de câncer do colo do útero recorrente. Os medicamentos quimioterápicos mais usados para tratar o câncer do colo do útero que voltou ou se espalhou para outras áreas incluem: cisplatina, carboplatina, paclitaxel e topotecano⁴. Os quimioterápicos são utilizados em regimes combinados, a fim de que o tratamento atinja diferentes alvos de ação, apresentando uma maior citotoxicidade e diminuindo possíveis mecanismos de resistência⁵.

Atualmente, as pesquisas têm foco no aprimoramento das terapias para câncer do colo do útero, como utilizar a nanotecnologia, ciência que estuda a manipulação da matéria em escalas nanométricas. Nanomateriais e seus conjugados conseguem acumular-se em tumores de forma mais eficiente, além disso, fármacos nanoencapsulados, podem diminuir significativamente a viabilidade das células tumorais em comparação a fármaco em sua forma livre⁶.



Por esta razão, foi realizada uma revisão de literatura com o objetivo de reunir evidências que abordem o uso de ferramentas nanotecnológicas para o tratamento do câncer cervical.

METODOLOGIA


Trata-se de uma revisão narrativa de literatura, cujo processo baseou-se em apresentar uma síntese dos materiais disponíveis acerca do tema. A coleta de dados foi realizada no período de setembro de 2021 a maio de 2022, sendo que a busca de materiais ocorreu nas bases de dados online: MEDLINE, LILACS e Scielo. Foram utilizadas como palavras-chave, os seguintes termos: “*cervical cancer*”, “*nanoparticles*”, “*nanotechnology*” e “*treatment*”, combinados com o operador booleano “AND”.

Os critérios para inclusão dos estudos foram: estudos que tivessem como tema o uso da nanotecnologia para ao tratamento do câncer cervical, sendo incluídos estudos publicados entre os anos de 2017 e 2022. Não foram incluídos estudos que abordavam o uso da nanotecnologia para diferentes desfechos que não fossem especificamente o tratamento antineoplásico do câncer cervical ou que foram publicados antes do ano de 2017.

A partir dessa busca, foram selecionados 32 artigos para análise. Desta forma, foi elaborada a fundamentação teórica do presente estudo, contextualizando o uso de Nps e da nanotecnologia para o aprimoramento do tratamento do câncer cervical. A descrição dos estudos selecionados está presente no texto e também no Quadro 1.

REVISAO DE LITERATURA

A nanotecnologia estuda a manipulação da matéria em escalas nanométricas, permitindo a manipulação e a exploração das propriedades e características físico-químicas, eletrônicas, magnéticas, ópticas, mecânicas e comportamentais das moléculas⁷. O uso da nanotecnologia vem revolucionando os tratamentos para o câncer, possibilitando a disponibilização de fármacos em pequenos complexos moleculares, isso acarreta no aumento da citotoxicidade e da eficácia, bem como corrobora com a seletividade e diferenciação entre células cancerígenas e células saudáveis⁸. As nanopartículas (Nps) apresentam a capacidade de



acumularem-se nos tumores através de um mecanismo passivo, que se baseia no aumento da retenção e da permeabilidade. Esse efeito se dá, pois, o tumor apresenta uma permeabilidade vascular aumentada, que garante seu suprimento e crescimento e, por essa razão, as moléculas conjugadas com nanomateriais conseguem ficar acumuladas de forma eficiente nas células tumorais^{6,8}.


Atualmente, tem-se estudado a coadministração de agentes quimioterápicos através da nanoencapsulação e de nanotransportadores. Os fármacos antitumorais nanoencapsulados mostram-se capazes de diminuir significativamente a viabilidade das células tumorais em comparação com o fármaco em sua forma livre. Este efeito vem sendo atribuído à capacidade das Nps de modular a interação entre o fármaco e as células, o que permite uma maior entrega do fármaco nas células afetadas pelo tumor em si^{3,6}.

Com os avanços da nanomedicina, surgem diversas questões e preocupações quanto ao uso de Nps. A principal delas é em relação aos potenciais efeitos tóxicos a uma exposição aguda ou crônica, bem como a geração de desfechos além dos esperados, derivados da fácil penetração das Nps nas membranas celulares. Por estes motivos, existem diversas questões regulatórias necessárias, com processos complexos e dispendiosos, que visão avaliar a utilização das diversas Nps no campo das ciências da saúde⁹.

A seguir, apresenta-se uma breve descrição sobre os diferentes tipos de Nps, bem como também são descritos estudos que abordam o seu uso em experimentos. No quadro 1, são apresentados os resumos dos demais estudos que abordam o uso de Nps para o tratamento do câncer cervical, destacando suas principais características como tipo de Np utilizada, metodologia e principais resultados obtidos, em ordem cronológica de publicação, dos últimos cinco anos.

3.1 Nanopartículas metálicas

As Nps metálicas apresentam propriedades óticas, eletrônicas e catalíticas que se diferenciam em decorrência da interação com o campo eletromagnético que, em frequências específicas, induzem à oscilação ressonante e coerente dos elétrons livres na superfície destas nanoestruturas. As Nps de metais nobres apresentam características plasmônicas, que proporcionam o aumento das propriedades radioativas e não radioativas das Nps¹⁰.Dentre as



Nps metálicas, destacam-se as de ouro, prata, selênio e ferro, sendo que estas podem ser obtidas através de diversos reagentes, em diferentes tamanhos e formatos, sendo os mais clássicos as esferas, os fios, as hastes e os tubos⁸.


A seguir, serão abordados os principais tipos de Nps metálicas atualmente pesquisado.

3.1.1 Nanopartículas de ouro

As Nps de ouro (NpsAu), vem sendo amplamente exploradas, como seu uso em biossensores para diagnóstico de doenças e carreadores para entrega de moléculas, como fármacos, principalmente em estudos envolvendo câncer. As NpsAu apresentam como características a facilidade de serem reduzidas a tamanhos mínimos, também apresentam fácil síntese e podem ter suas propriedades ópticas e sua superfícies modificadas⁷.

As NpsAu apresentam alta capacidade de atravessar as membranas celulares, isso possivelmente se deve ao fato de interagirem com os lipídios da superfície celular, por este motivo, podem ser utilizadas na coadministração de fármacos proteicos¹¹. As NpsAu são eficientes carreadores, pois são capazes de proporcionar a entrega do fármaco ou de uma biomolécula ao seu alvo biológico, tanto por estímulos externos, como por estímulos internos. Além disso, são capazes de alterar as vias de sinalização apoptóticas, o funcionamento normal e modular do estado redox das células. Sendo assim, são consideradas propícias no carreamento de moléculas antineoplásicas para o tratamento tumoral^{12,13}.

A administração de quimioterápicos por meio de NpsAu foi avaliada no estudo de Oladimeji e colaboradores¹⁴, que teve como objetivo avaliar a capacidade de entrega de paclitaxel (PTX) nas mitocôndrias de células tumorais. Foram sintetizadas NpsAu com epigalocatequina-galato, funcionalizadas com polietilenoglicol enxertado com poli-D-lisina (PDL-g-PEG) e o cátion trifenilfosfônio. Os resultados demonstraram que a entrega de PTX nas mitocôndrias provocou citotoxicidade significativa nas células tumorais, especialmente em células de câncer cervical humano (células HeLa), em comparação com o PDL-g-PEG não direcionado e os fármacos livres. O estudo mostrou que o principal mecanismo de morte celular foi por apoptose dependente de caspases, demonstrando um impacto potencial do direcionamento subcelular, especialmente as mitocôndrias, para uma melhora nos índices terapêuticos tumorais.



Além de atuarem no carreamento de fármacos, as NpsAu também estão sendo estudadas como sensibilizadores para o tratamento por radioterapia, podendo aumentar a resposta ao tratamento e colaborando na redução de seus efeitos colaterais. O estudo realizado por Amani e colaboradores¹⁵, demonstrou que a adição de NpsAu, em formato de bastão e esferas, aumentou a radiosensibilidade das células HeLa. As células foram incubadas com NpsAu de diferentes concentrações (5, 10 e 15 $\mu\text{g/mL}$), pelo período de 6 horas e, posteriormente, foram irradiadas com raio-X de 6 MV, em uma dose única de 2 Gy. Os resultados mostraram que os bastões aumentaram a radiosensibilidade de células HeLa mais do que as esferas, trazendo evidências de que o formato das Nps também é um fator determinante para a eficácia das NpsAu utilizadas como agentes radiosensibilizadores.

3.1.2 Nanopartículas de prata

As Nps de prata (NpsAg), destacam-se pela sua estabilidade química, condutividade elétrica e alta reatividade, visto a alta fração de átomos em suas superfícies. Também apresentam propriedades catalíticas, ópticas, eletrônicas, magnéticas e fotossensibilizadoras, mostram baixa toxicidade em células humanas e são agentes antibióticos frente a bactérias, fungos, vírus e protozoários¹⁶.

Em estudo de Shejawal e colaboradores¹⁷, desenvolveram-se NpsAg e NpsAu a partir de licopeno, um carotenoide antioxidante, isolado do tomate, através do método de síntese verde. O extrato aquoso de licopeno isolado do tomate foi misturado com soluções de AgNO_3 e HAuCl_4 para formação das Nps. As NpsAg mostraram uma inibição de $40,9 \pm 0,7\%$ da linhagem celular de câncer cervical HeLa e as NpsAu mostraram uma inibição de $87,98 \pm 0,6\%$ das células HeLa, quando comparadas a células expostas ao licopeno puro, que inibiu apenas $31,26 \pm 0,6$ da cultura de células HeLa. O estudo mostrou que as Nps produzidas a partir do licopeno apresentam um grande potencial de atividade anticâncer.

3.1.3 Nanopartículas de selênio

As Nps de selênio (NpsSe) são amplamente estudadas devido a suas propriedades na regulação redox celular, desintoxicação e proteção do sistema imunológico. As selenoproteínas

são altamente expressas no cérebro e podem estar envolvidas nos processos de antioxição e neuroproteção¹⁸.

O estudo de Bidkar e colaboradores¹⁹, avaliou a eficácia antiproliferativa *in vitro* de um sistema de entrega de fármacos baseado em NpsSe carregadas com PTX (PTX-NpsSe). Foram utilizadas células HeLa de câncer cervical. Os resultados indicaram uma melhor eficácia antiproliferativa do PTX após sua conjugação com NpsSe, tendo as PTX-SeNPs uma indução eficiente da apoptose com uma redução de, aproximadamente 61% nas células em HeLa tratadas, em comparação com as SeNPs livres, demonstrando atividade antiproliferativa significativa contra as células tumorais, expostas por 48 horas. É importante destacar que foi visto um aumento na ativação da caspase-3, indicando o envolvimento de caspases efetoras na apoptose, mediada pelo PTX-NpsSe. Assim, os resultados demonstraram que houve aumento do estresse oxidativo mediado por PTX-NpsSe e ativação de caspases efetoras levando a morte celular apoptótica eficiente em células tumorais.

3.1.4 Nanopartículas de óxido de ferro superparamagnético

As Nps de óxido de ferro superparamagnético (SPIONs) podem ser utilizadas como agentes de contraste, veículos de liberação e como agentes terapêuticos, baseado em suas propriedades térmicas. As SPIONs distribuem-se facilmente por todos os órgãos e também podem atravessar a barreira hematoencefálica e atingir o tecido cerebral. Além disso, constituem a maioria dos nanomedicamentos inorgânicos aprovados nos Estados Unidos, pela *Food and Drug Administration* (FDA), para o uso para tratamento de anemias e deficiências de ferro²⁰.

No estudo de Allard-Vannier e colaboradores²¹, foram avaliadas SPIONs, conjugadas a fluoróforos, polietilenoglicol e ácido fólico (junção foi denominada de SFP-FA), a fim de avaliar os mecanismos de captação dessas Nps em células de câncer cervical. A captação das SFP-FA foi monitorada usando métodos baseados em fluorescência. A endocitose das SFP-FA também foi analisada com abordagens de microscopia eletrônica. As SFP-FA foram capazes de penetrar nas células de câncer cervical, se acumulando principalmente nos lisossomos, por meio de endocitose dependente de clatrina, uma proteína capaz de formar vesículas membranares no interior das células, sendo responsáveis pelo transporte de material proveniente da membrana plasmática.


3.2 Nanopartículas poliméricas

As Nps poliméricas apresentam uma ampla variedade de estruturas e características, visto que sua síntese pode ser obtida a partir de materiais naturais ou sintéticos, bem como monômeros ou polímeros pré-formados. São consideradas bons veículos de entrega, devido a sua alta biocompatibilidade e parâmetros de formulação simples²². As NPs poliméricas também podem ser utilizadas para encapsulação de fármacos em seus núcleos, na sua matriz polimérica ou de forma quimicamente conjugada ao polímero, estando ligada à superfície da Np. Assim, é capaz de realizar a entrega de compostos hidrofóbicos e hidrofílicos, bem como a entrega de cargas com diferentes pesos moleculares, pequenas moléculas, macromoléculas biológicas, proteínas, fármacos e vacinas²⁰. Os tipos mais comuns são a policaprolactona (PCL), o ácido poli láctico-co-glicólico (PLGA) e o ácido poli láctico (PLA). Esses tipos de Nps apresentam em sua composição quitosana, que tem grande capacidade mucoadesiva^{8,22}.

O estudo de Li e colaboradores²³, avaliou a eficácia de um sistema de co-entrega baseado em Nps de lignina em membranas de nanofibras de polímeros de poli(álcool vinílico)/polivinil pirrolidona (PVA/PVP-PLNPs), carregadas com PTX, para inibir a proliferação de células de câncer cervical. Os experimentos *in vitro* demonstraram que a membrana PVA/PVP PLNPs teve uma boa capacidade de inibição celular, com uma taxa de sobrevivência celular de apenas 21%, após a exposição por sete dias. O estudo concluiu que a dupla barreira formada pelas PLNPs e pelos polímeros pode prolongar o tempo de liberação do medicamento. O ensaio de citotoxicidade também indicou que as membranas de PVA/PVP-PLNPs apresentam um forte efeito de inibição celular por um longo tempo.

3.3 Nanopartículas lipídicas


As Nps lipídicas incluem diversos subconjuntos de estruturas, sendo mais comuns as plataformas esféricas com, pelo menos, uma bicamada lipídica em torno de um compartimento aquoso interno. Apresentam diversas vantagens, como: automontagem, biocompatibilidade, alta biodisponibilidade, capacidade de transportar grandes cargas e uma gama de propriedades físico-químicas que podem ser controladas para modular suas características biológicas^{8,20}.



Ao se avaliar o uso combinado de PTX e cisplatina, associadas a Nps, o estudo de Liu e colaboradores²⁴, teve como objetivo desenvolver Nps lipídicas sólidas (SLNs) modificadas com o ativador transcricional (TAT) para a realização da co-entrega de PTX e succinato de α -tocoferol-cisplatina (TOS-CDDP) (TAT PTX/TOS-CDDP SLNs). Assim, foram realizadas análises *in vitro* e *in vivo* com a finalidade de avaliar a atividade antitumoral sinérgica contra o câncer cervical das combinações. Como resultados, o estudo mostrou que as SLNs TAT PTX/TOS-CDDP foram internalizados com sucesso por células HeLa e mostraram um efeito sinérgico na supressão do crescimento de células tumorais cervicais. O estudo mostrou que houve eficiência de captação celular de 80% para as SLNs TAT PTX/TOS-CDDP, após 4 horas de tratamento. Quanto à inibição de células tumorais *in vitro*, a viabilidade celular das células HeLa tratadas com SLNs, após 48 horas de incubação foi acima de 80%, indicando que o sistema tinha uma boa biocompatibilidade, exibindo uma alta acumulação no tecido tumoral, além de apresentar eficiência antitumoral superior e menor toxicidade *in vivo*. Assim, o estudo pode concluir que o sistema de co-entrega avaliado pode oferecer uma terapia combinada eficaz para o tratamento do câncer cervical.

O estudo de Dana e colaboradores²⁵, teve como objetivo avaliar a eficácia de Nps compostas de Lipossoma-Poli ácido lático-co-ácido glicólico (L-PLGA), para realizar o direcionamento ativo para administração de cisplatina (LPLGA-Cis), além disso, o lipossoma foi conjugado com bevacizumabe (L-PLGA-Cis-bevacizumabe), como estratégia de direcionamento para reduzir a toxicidade. Foram feitas análises *in vitro* (células SiHa de câncer cervical). O estudo traz que o L-PLGA-Cis-bevacizumabe apresentou maior especificidade de ligação para células SiHa do que aqueles testados com L-PLGA-Cis ou com o fármaco na forma livre, resultando em uma captação celular aumentada. A análise mostrou que L-PLGA-Cis-bevacizumabe apresentou maior eficácia que L-PLGA-Cis, após 2 horas de incubação nas células SiHa. Após 4 e 24 horas de incubação, a análise revelou que o L-PLGA-Cis-bevacizumabe foi duas vezes mais internalizado que o LPLGA-Cis. A exposição pelo período de 24 horas de incubação, mostrou que L-PLGA-Cis não apresentou efeito sobre a viabilidade celular, quando comparado ao controle de L-PLGA.


3.4 Uso de Nps na prática clínica



Para o tratamento do câncer, o Nab-paclitaxel (Abraxane[®]), composto que combina 100 mg do quimioterápico PTX e aproximadamente 900 mg de albumina humana, vem sendo usado na prática clínica como primeira linha de tratamento para pacientes com adenocarcinoma de pâncreas metastático, em combinação com gencitabina. Essa formulação foi projetada para evitar a alta toxicidade relacionada ao PTX em tumores, através do uso de vias que envolviam receptores de superfície celular endotelial da albumina (gp60) e um proteína de ligação à albumina, expressa por células tumorais e secretada no interstício tumoral. Por se tratar de uma proteína extremamente abundante no sangue e com tamanho reduzido, a albumina serve como um tipo de Np²⁶.

O uso do Nab-paclitaxel para o tratamento do câncer cervical avançado, do tipo persistente ou recorrente, foi avaliado por Li e colaboradores²⁷, que avaliaram 27 pacientes com câncer cervical em estágio IVB (mais avançado), patologicamente confirmado, recorrente ou metastático. O Nab-paclitaxel foi utilizado na dose de 175 mg/m², em combinação com o quimioterápico nedaplatina (NDP) na dose de 80 mg/m². A combinação foi administrada por via intravenosa a cada 3 semanas. O desfecho primário avaliado foi a taxa de resposta objetiva (ORR), enquanto os desfechos secundários foram: sobrevida livre de progressão, sobrevida global e segurança. A ORR foi de 50,0% (13 de 26 pacientes). A sobrevida global foi de 16,6 meses (intervalo de confiança de 95%, 12,6-20,6 meses) e a sobrevida livre de progressão foi de 9,1 meses (intervalo de confiança de 95%, 2,4-15,8 meses). A ORR de pacientes com intervalo maior que 12 meses desde o recebimento da quimioterapia anterior foi significativamente maior do que aqueles com intervalo mais curto (71,4% vs 25,0%; p= 0.034). Os efeitos adversos mais comuns relatados foram mielossupressão, reações gastrintestinais, fadiga e neuropatia periférica. Nenhum caso de hipersensibilidade foi observado. Como conclusão, o estudo traz que a combinação de nab-paclitaxel e NDP para o tratamento de pacientes com câncer cervical em estágio avançado, recorrente ou metastático é ativa e tolerável.

O estudo mais recente sobre o assunto é de Yu e colaboradores²⁸ e teve como objetivo determinar o efeito da quimioterapia neoadjuvante de nab-paclitaxel e platina em pacientes com câncer cervical localmente avançado. Todos os pacientes receberam quimiorradioterapia concomitante isoladamente ou quimioterapia neoadjuvante. Um total de 195 pacientes foram incluídas sendo que 78 pacientes foram alocadas no grupo que recebeu quimioterapia neoadjuvante e 117 no grupo controle. Após a conclusão da quimiorradioterapia, 72 (92,3%)



pacientes do grupo que recebeu nab-paclitaxel e 96 (82,1%) pacientes do outro grupo alcançaram resposta completa. Para pacientes com carcinoma de células escamosas, o grupo que recebeu nab-paclitaxel teve sobrevida livre de progressão de 2 anos superior ao do grupo controle (89,7% vs 74,1%). Assim, o estudo mostra que o uso da terapia neoadjuvante com nab-paclitaxel pode melhorar a taxa de resposta completa e a sobrevida livre de progressão de 2 anos de pacientes com carcinoma de células escamosas cervical localmente avançado.


Estes estudos demonstram o potencial que há em se utilizar nanopartículas como carreadores de fármacos e seu uso na prática clínica já contribui para diversos tratamentos. Vale destacar que outros tipos de Nps já vêm sendo utilizadas, como é o caso de Nps para o tratamento de deficiência de ferro (como anemia), Nps lipídicas e poliméricas, usadas para tratamento de leucemias, câncer de pulmão, próstata e mama, além de hemofilia, esclerose múltiplas Hepatite C, infecções por fungos e protozoários, entre outras já aprovadas pela FDA, nos Estados Unidos²⁰.


CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os estudos demonstram que a nanotecnologia, principalmente através da grande diversidade das Nps, vem contribuindo para o aumento da eficácia da terapia antineoplásica do câncer cervical. As evidências *in vitro* e *in vivo* demonstram que as Nps contribuem para o aumento da eficácia de tratamentos quimioterápicos já conhecidos e utilizados, bem como são uma boa forma de entrega e coadministração de fármacos, além de também serem carreadores eficazes, contribuindo para que os tratamentos sejam direcionados especificamente para células tumorais, preservando células saudáveis e podendo diminuir efeitos colaterais que assolam pacientes com diagnóstico de câncer, reduzindo a qualidade de vida das mesmas. Estudos clínicos em humanos que utilizam proteínas da corrente sanguínea como nanocarreadores de quimioterápico também já demonstram resultados significativos, o que encoraja o desenvolvimento de novas técnicas. Assim, a nanomedicina surge como uma forma de aprimoramento de técnicas e terapias, podendo no futuro, ser uma opção viável ao tratamento para o câncer, oferecendo diversos benefícios, principalmente para pacientes com câncer cervical.


REFERÊNCIAS

1. Centers for Disease Control and Prevention. HPV: associated cancer statistics. Associated Cancer Statistics. 2021. Disponível em: <https://www.cdc.gov/cancer/hpv/statistics/index.htm#:~:text=In%20general%2C%20HPV%20is%20thought,than%2060%25%20of%20penile%20cancers..> Acesso em: 21 mar. 2022.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2018;68(6), 394-424.
3. Kumar L, Harish P, Malik PS, Khurana S. Chemotherapy and targeted therapy in the management of cervical cancer. *Current problems in cancer*. 2018; 42(2), 120-128.
4. American Cancer Society. Treating Cervical Cancer: chemotherapy for cervical cancer. *Chemotherapy for Cervical Cancer*. 2021. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/cervical-cancer/treating/chemotherapy.html#references>. Acesso em: 21 mar. 2022.
5. National Cancer Institute (US). Cervical Cancer Screening (PDQ®). In *PDQ Cancer Information Summaries [Internet]*. 2021.
6. Elmer W, White JC. The future of nanotechnology in plant pathology. *Annual review of phytopathology*. 2018;56, 111-133.
7. Khan S, Mansoor S, Rafi Z, Kumari B, Shoaib A, Saeed M, Shakeel F. A review on nanotechnology: Properties, applications, and mechanistic insights of cellular uptake mechanisms. *Journal of Molecular Liquids*. 2021;118008.
8. Baig N, Kammakam I, Falath W. Nanomaterials: A review of synthesis methods, properties, recent progress, and challenges. *Materials Advances*. 2021;2(6), 1821-1871.
9. Ealia, S. A. M., Saravanakumar, M. P. (2017, November). A review on the classification, characterisation, synthesis of nanoparticles and their application. In *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering (Vol. 263, No. 3, p. 032019)*. IOP Publishing.
10. Makvandi P, Wang CY, Zare EN, Borzacchiello A, Niu LN, Tay FR. Metal-based nanomaterials in biomedical applications: Antimicrobial activity and cytotoxicity aspects. *Advanced Functional Materials*. 2020;30(22), 1910021.

- 
11. Amina SJ, Guo B. A review on the synthesis and functionalization of gold nanoparticles as a drug delivery vehicle. *International Journal of Nanomedicine*. 2020; 15, 9823.
 12. Birhanu G, Javar HA, Seyedjafari E, Zandi-Karimi A. Nanotechnology for delivery of gemcitabine to treat pancreatic cancer. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2017;88, 635-643.
 13. Bhowmik T, Saha PP, Sarkar A, Gomes A. Evaluation of cytotoxicity of a purified venom protein from *Naja kaouthia* (NKCT1) using gold nanoparticles for targeted delivery to cancer cell. *Chemico-biological interactions*. 2017; 261, 35-49.
 14. Oladimeji O, Akinyelu J, Singh M. Co-polymer functionalised gold nanoparticles show efficient mitochondrial targeted drug delivery in cervical carcinoma cells. *Journal of Biomedical Nanotechnology*. 2020;16(6), 853-866.-866.
 15. Amani S, Mehdizadeh A, Movahedi MM, Keshavarz M, Koosha F. Investigation of the Dose-Enhancement Effects of Spherical and Rod-Shaped Gold Nanoparticles on the HeLa Cell Line. *Galen Medical Journal*. 2020; 9, e1581.
 16. Lee SH, Jun BH. Silver nanoparticles: synthesis and application for nanomedicine. *International journal of molecular sciences*. 2019;20(4), 865.
 17. Shejawal KP, Randive DS, Bhinge SD, Bhutkar MA, Todkar SS, Mulla AS, Jadhav NR. Green synthesis of silver, iron and gold nanoparticles of lycopene extracted from tomato: their characterization and cytotoxicity against COLO320DM, HT29 and Hella cell. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. 2021;32(2), 1-12.
 18. Vahidi H, Barabadi H, Saravanan M. Emerging selenium nanoparticles to combat cancer: a systematic review. *Journal of Cluster Science*. 2020; 31(2), 301-309.
 19. Bidkar AP, Sanpui P, Ghosh SS. Efficient induction of apoptosis in cancer cells by paclitaxel-loaded selenium nanoparticles. *Nanomedicine*. 2017;12(21), 2641-2651.
 20. Mitchell MJ, Billingsley MM, Haley RM, Wechsler ME, Peppas NA, Langer R. Engineering precision nanoparticles for drug delivery. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2021;20(2), 101-124.
 21. Allard-Vannier E, Hervé-Aubert K, Kaaki K, Blondy T, Shebanova A, Shaitan KV, Chourpa I. Folic acid-capped PEGylated magnetic nanoparticles enter cancer cells mostly via clathrin-dependent endocytosis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*. 2017;1861(6), 1578-1586.

- 
22. Jose S, Cinu TA, Sebastian R, Shoja MH, Aleykutty NA, Durazzo A, Souto EB. Transferrin-conjugated docetaxel-PLGA nanoparticles for tumor targeting: influence on MCF-7 cell cycle. *Polymers*. 2019;11(11), 1905.
23. Li B, Xia X, Chen J, Xia D, Xu R, Zou X, Liang C. Paclitaxel-loaded lignin particle encapsulated into electrospun PVA/PVP composite nanofiber for effective cervical cancer cell inhibition. *Nanotechnology*. 2020;32(1), 015101.
24. Liu B, Han L, Liu J, Han S, Chen Z, Jiang L. Co-delivery of paclitaxel and TOS-cisplatin via TAT-targeted solid lipid nanoparticles with synergistic antitumor activity against cervical cancer. *International journal of nanomedicine*. 2017;12, 955.
25. Dana P, Bunthot S, Suktham K, Surassmo S, Yata T, Namdee K, Saengkrit N. Active targeting liposome-PLGA composite for cisplatin delivery against cervical cancer. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2020;196, 111270.
26. CELGENE. Abraxane®. 2018. Disponível em: https://media.celgene.com/content/uploads/sites/19/Abraxane_Bula_Profissional.pdf. Acesso em: 22 mar. 2022.
27. Li Y, Zeng J, Huang M, An J, Bai P, Wu L, Zhang R. A phase 2 study of nanoparticle albumin-bound paclitaxel plus nedaplatin for patients with advanced, recurrent, or metastatic cervical carcinoma. *Cancer*. 2017;123(3), 420-425.
28. Yu Xiao-Li, Miao-Fang W, Ding L, Yang J, Bai SM. Enhanced Efficacy of Neoadjuvant Chemotherapy with Nab-Paclitaxel and Platinum for Locally Advanced Cervical Cancer. *Cancer Management and Research*. 2021;13, 9297.
29. Mahaddalkar T, Mehta S, Cheriyaundath S, Muthurajan H, Lopus M. Tryptone-stabilized gold nanoparticles target tubulin and inhibit cell viability by inducing an unusual form of cell cycle arrest. *Experimental Cell Research*. 2017; 360(2), 163-170.
30. Luong D, Sau S, Kesharwani P, Iyer AK. Polyvalent folate-dendrimer-coated iron oxide theranostic nanoparticles for simultaneous magnetic resonance imaging and precise cancer cell targeting. *Biomacromolecules*. 2017;18(4), 1197-1209.
31. Li C, Ge X, Wang L. Construction and comparison of different nanocarriers for co-delivery of cisplatin and curcumin: a synergistic combination nanotherapy for cervical cancer. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2017;86, 628-636.

- 
32. Wang F, Li L, Liu B, Chen Z, Li C. Hyaluronic acid decorated pluronic P85 solid lipid nanoparticles as a potential carrier to overcome multidrug resistance in cervical and breast cancer. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2017; 86, 595-604.
33. Peñaloza JP, Márquez-Miranda V, Cabaña-Brunod M, Reyes-Ramírez R, Llancahuen FM, Vilos C, Otero C. Intracellular trafficking and cellular uptake mechanism of PHBV nanoparticles for targeted delivery in epithelial cell lines. *Journal of nanobiotechnology*. 2017;15(1), 1-15.
34. Yu Y, Xu S, You H, Zhang Y, Yang B, Sun X, Wu J. In vivo synergistic anti-tumor effect of paclitaxel nanoparticles combined with radiotherapy on human cervical carcinoma. *Drug Delivery*. 2017;24(1), 75-82.
35. Vijayan VM, Shenoy SJ, Muthu J. Octreotide-conjugated fluorescent PEGylated polymeric nanogel for theranostic applications. *Materials Science and Engineering: C*. 2017;76, 490-500.
36. Dumoga S, Rai Y, Bhatt AN, Tiwari AK, Singh S, Mishra AK, Kakkar D. Block copolymer based nanoparticles for Theranostic intervention of cervical Cancer: Synthesis, pharmacokinetics, and in vitro/in vivo evaluation in HeLa xenograft models. *ACS Applied Materials Interfaces*. 2017;9(27), 22195-22211.
37. Kim T, Jang H, Kim S, Lee JH, Kim SY, Jeon NL, Min DH. Synthesis of Fluorescent Au Nanocrystals–Silica Hybrid Nanocomposite (FLASH) with Enhanced Optical Features for Bioimaging and Photodynamic Activity. *Langmuir*. 2018;34(1), 173-178.
38. Martínez-Torres AC, Zarate-Triviño DG, Lorenzo-Anota HY, Ávila-Ávila A, Rodríguez-Abrego C, Rodríguez-Padilla C. Chitosan gold nanoparticles induce cell death in HeLa and MCF-7 cells through reactive oxygen species production. *International journal of nanomedicine*. 2018;13, 3235.
39. Li N, Xiang MH, Liu JW, Tang H, Jiang JH. DNA polymer nanoparticles programmed via supersandwich hybridization for imaging and therapy of cancer cells. *Analytical chemistry*. 2018;90(21), 12951-12958.
40. Zheng T, Wang W, Wu F, Zhang M, Shen J, Sun Y. Zwitterionic polymer-gated Au@TiO₂ core-shell nanoparticles for imaging-guided combined cancer therapy. *Theranostics*. 2019;9(17), 5035.
41. Ke Y, Al Aboody MS, Alturaiki W, Alsagaby SA, Alfaiz FA, Veeraraghavan VP, Mickymaray S. Photosynthesized gold nanoparticles from *Catharanthus roseus* induces



caspase-mediated apoptosis in cervical cancer cells (HeLa). *Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology*. 2019;47(1), 1938-1946.

42. Mahalakshmi M, Kumar P. Phloroglucinol-conjugated gold nanoparticles targeting mitochondrial membrane potential of human cervical (HeLa) cancer cell lines. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. 2019;219, 450-456.

43. Cao Y, Min J, Zheng D, Li J, Xue Y, Yu F, Wu, M. Vehicle-saving theranostic probes based on hydrophobic iron oxide nanoclusters using doxorubicin as a phase transfer agent for MRI and chemotherapy. *Chemical Communications*. 2019;55(61), 9015-9018.

44. Mandriota G, Di Corato R, Benedetti M, De Castro F, Fanizzi FP, Rinaldi R. Design and application of cisplatin-loaded magnetic nanoparticle clusters for smart chemotherapy. *ACS applied materials & interfaces*. 2019;11(2), 1864-1875.

45. Qi J, Chen Y, Xue T, Lin Y, Huang S, Cao S, Lin Z. Graphene oxide-based magnetic nanocomposites for the delivery of melittin to cervical cancer HeLa cells. *Nanotechnology*. 2019;31(6), 065102.

46. Büyükköroğlu G, Şenel B, Yenilmez E. Vaginal Suppositories with siRNA and Paclitaxel-Incorporated Solid Lipid Nanoparticles for Cervical Cancer: Preparation and In Vitro Evaluation. *Methods Mol Biol*. 2019;1974:303-328.

47. Bromma K, Bannister A, Kowalewski A, Cicon L, Chithrani DB. Elucidating the fate of nanoparticles among key cell components of the tumor microenvironment for promoting cancer nanotechnology. *Cancer nanotechnology*. 2020;11(1), 1-16.

48. Liu P, Wang Y, Liu Y, Tan F, Li J, Li N. S-nitrosothiols loaded mini-sized nanorod elicits collagen depletion and mitochondrial damage in solid tumor treatment. 2020.

49. Yücel O, Şengelen A, Emik S, Önay-Uçar E, Arda N, Gürdağ G. Folic acid-modified methotrexate-conjugated gold nanoparticles as nano-sized trojans for drug delivery to folate receptor-positive cancer cells. *Nanotechnology*. 2020; 31(35), 355101.

50. Uggioni MLR, Feuser PE, Possato JC, de Melo ME, De Pieri E, Cercena R, Rosa MI, Machado-de-Ávila RA. Synergic effect of paclitaxel and cisplatin associated with gold nanoparticles on HeLa cervical cells. *Gold Bulletin*. 2022;1-11.

Quadro 1 – Características dos estudos que abordam o uso de Nps para o tratamento do câncer cervical.

Autor., ano	Tipo de Np	Objetivo	Metodologia	Resultados
Mahaddalkar et al., 2017 ²⁹	NpsAu	Relatar um novo mecanismo de ação antiproliferativo direcionado à tubulina, de NpsAu estabilizadas por triptona (TsAuNPs).	Foi avaliado o mecanismo de ação molecular direcionado das TsAuNPs, usando uma combinação de experimentos espectroscópicos e bioquímicos. Foram testados diversos tipos de linhagem celular cancerígena, como de câncer cervical (HeLa).	<ul style="list-style-type: none"> • A inibição da viabilidade celular mediada por TsAuNPs envolveu um modo incomum de parada do ciclo celular (tanto na fase G0/G1, quanto na fase S) seguida por apoptose. • In vitro, as TsAuNPs se ligaram à tubulina purificada, inibindo competitivamente a ligação do sulfonato de anilinoftaleno à tubulina e suprimiram a montagem da tubulina. • Nas células, as interações tubulina-TsauNPs se manifestou como o rompimento da rede de microtúbulos, remontagem defeituosa de microtúbulos e indução de acetilação da tubulina.
Luong et al., 2017 ³⁰	SPIONs	Verificar o efeito teranóstico de SPIONs revestidas com folato-dendrímero polivalente através de imagens de ressonância magnética simultânea e segmentação precisa de células cancerígenas.	Os nanocarreadores magnéticos foram usados para encapsular um fármaco anticâncer pouco solúvel em água, mas altamente potente, 3,4-difluorobenzilideno diferuloilmetano (CDF). Células de câncer cervical humano (células HeLa) foram utilizadas neste estudo devido à sua alta expressão de receptores de folato.	<ul style="list-style-type: none"> • As SPIONs projetadas com ácido fólico e Poliamidoamina mostraram grande potencial promissor para ser um agente de contraste da ressonância magnética, bem como um sistema de liberação do fármaco CDF, um potente composto anticâncer, mas altamente lipofílico. • A formulação direcionada também mostrou uma maior atividade anticâncer, uma maior porcentagem de células apoptóticas e necróticas com a capacidade de

				regular positivamente a via de sinalização PTEN, de Caspase 3 e de regular negativamente o NF-κB, o que pode ajudar a superar a resistência aos quimioterápicos e a recorrência do câncer após o tratamento inicial.
Li et al., 2017 ³¹	Polimérica e lipídica	Avaliar a co-entrega de cisplatina e curcumina por dois tipos de nanocarreadores, Nps híbridas de lipídio-polímero (LPNs) e Nps poliméricas (PNPs).	Foram preparados e caracterizados LPNs e PNPs carregados com cisplatina e curcumina. A citotoxicidade foi avaliada em células de câncer do colo do útero humano (células HeLa) e em ratas com modelo de câncer do colo do útero.	<ul style="list-style-type: none"> • Comparado com as PNPs, as LPNs mostraram citotoxicidade significativamente maior <i>in vitro</i>. • As LPNs também exibiram a melhor atividade antitumoral do que outras formulações testadas <i>in vivo</i>. • Os resultados demonstraram que as LPNs podem melhorar a eficácia anticâncer dos medicamentos para níveis mais elevados do que as PNPs e os medicamentos livres.
Wang et al., 2017 ³²	Lipídica	Avaliar o potencial terapêutico de Nps lipídicas sólidas (SLN) revestidas com ácido hialurônico (HA), decoradas com pluronic 85 (P85) carregadas com paclitaxel (PTX), bem como avaliar o seu efeito antitumoral.	As SLNs foram preparadas pela técnica de homogeneização a quente e interação eletrostática. As SLNs foram carregadas com PTX e caracterizadas quanto ao diâmetro médio, potencial zeta, morfologia, eficiência de aprisionamento (EE), capacidade de carga da droga (LC) e liberação do quimioterápico <i>in vitro</i> . A avaliação animal <i>in vivo</i> avaliou o efeito antitumoral, farmacocinética e biodistribuição foi conduzida em camundongas com tumor cervical.	<ul style="list-style-type: none"> • As HA-PTX-P85-SLNs exibiram perfis de liberação do fármaco maiores em comparação com PTX livre. • Os resultados farmacocinéticos indicaram que a HA-PTX-P85-SLN exibiu um aumento de 5,5 vezes maior em comparação com PTX livre. • Os resultados da biodistribuição revelaram que a HA-PTX-P85-SLN exibiu maior concentração do fármaco nos tumores em comparação com PTX livre.
Peñaloza et al., 2017 ³³	Polimérica	O objetivo deste trabalho foi	Foram caracterizadas Nps de PHBV de acordo com o	<ul style="list-style-type: none"> • Em HeLa a incorporação intracelular ocorreu pela

		investigar o mecanismo de captação de Nps de poli (3-hidroxi-butirato-co-3-hidroxi-valerato) (PHBV) em duas diferentes linhagens de células epiteliais (HeLa).	tamanho, a forma e a carga superficial. A incorporação intracelular foi avaliada por citometria de fluxo e microscopia de fluorescência com marcadores intracelulares.	via clássica da endocitose e por internalização via dependente de caveolina também foi observada <ul style="list-style-type: none"> • O destino final das Nps também foi determinado, mostrando que as Nps acabaram nos lisossomas, onde foram degradadas, liberando seu conteúdo.
Yu et al., 2017³⁴	Polimérica	O objetivo foi explorar o efeito antitumoral sinérgico e o mecanismo de Nps de paclitaxel (PTX-NPs) combinadas com radioterapia (RT) para o carcinoma cervical humano.	PTX-NPs foram preparados por um método de dispersão sólida usando metoxi poli (etilenoglicol) - poli (ε-caprolactona) (MPEG-PCL), que foi combinado com RT. A atividade antitumoral in vivo de PTX-NPs combinados com RT foi estimada usando camundongas com tumor cervical por xenoinxerto de células HeLa.	<ul style="list-style-type: none"> • Os resultados mostraram que PTX-NPs possuíam um efeito mais eficiente do que PTX quando combinado com RT (p <0,05). • PTX-NPs em combinação com RT pode inibir a proliferação celular por meio de sua ação e diminuição da densidade de micro vasos. • Estes resultados sugeriram que PTX-NPs possuíam um efeito antitumoral sinérgico contra o câncer cervical quando combinados com RT.
Vijayan et al., 2017³⁵	Polimérica	O objetivo foi relatar as aplicações teranósticas de um nanogel polimérico de PEG fluorescente conjugado com octreotida.	Foi projetada uma sonda baseada na conjugação do octreotídeo com um nanogel fluorescente emissor de infravermelho (PMB-OctN). O nanogel fluorescente sintetizado foi baseado em comacrômero fotoluminescente [PEG-ácido maleico-ácido 4 aminobenzóico] e dietilenoglicoldimetacrilato. O PMB-OctN foi carregado com DOX.	<ul style="list-style-type: none"> • O PMB-OctN pode carregar 78% do fármaco anticâncer e liberar por 5 dias ou mais de forma sustentada. • Os estudos de captação celular do nanogel revelaram captação celular aumentada quando comparado ao nanogel não direcionado. • Os resultados sugerem que o nanogel direcionado é um candidato promissor para aplicações no tratamento do câncer.
Dumoga et al., 2017³⁶	Polimérica	Avaliar os efeitos teranósticos de Nps à base de	Foram sintetizados copolímeros de poli (etilenoglicol)-b-poli (ácido glutâmico)-b-poli	<ul style="list-style-type: none"> • Foi demonstrada uma rápida internalização das Nps por células de

		<p>copolímero em bloco, <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>, em modelos de Câncer Cervical.</p>	<p>(etilenoglicol) (GEG) e poli (etilenoglicol)-b-poli (ácido glutâmico) (EG) conjugados com ácido fólico, encapsuladas com metotrexato (MTX) para formar Nps (M-GEG e M-EGFA) com especificidade de direcionamento (EGFA) para o carcinoma cervical. Os estudos de farmacocinética e de biodistribuição foram realizados em coelhas albinas da Nova Zelândia e em modelos de camundongas atímicas xenoenxertadas com células HeLa.</p>	<p>carcinoma cervical humano (HeLa), indicando um mecanismo de morte celular por apoptose.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Houve acúmulo das Nps M-GEG e M-EGFA poliméricas carregadas com MTX nas células que expressaram folato de forma passiva, com direcionamento ativo. • Os resultados demonstraram que a sobrevivência das camundongas xenoenxertadas estabeleceu um efeito antiproliferativo das NPs carregadas com MTX, corroborando também com um efeito de direcionamento do ácido fólico.
<p>Kim et al., 2018³⁷</p>	<p>NpsAu</p>	<p>Sintetizar um nanocompósito fluorescente híbrido de ouro e sílica (FLASH) com recursos óticos aprimorados para bioimagem e atividade fotodinâmica.</p>	<p>Foi sintetizado um nanocompósito híbrido de sílica e ouro fluorescente (FLASH), denominado de AuNCs-sílica, pelo método de co-condensação, para obtenção de bioimagens aprimoradas e para tratar células de câncer cervical, por meio de atividade fotodinâmica.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • FLASH exibiu fotoluminescência melhorada quando comparada com controle, tendo uma maior população encapsulada. • O rendimento quântico de FLASH foi quatro vezes melhorado, sendo suficiente para permitir a monitorização e a internalização dos nanocompósitos <i>in vitro</i>. • FLASH representou com eficiência a atividade fotocatalítica melhorada do o controle, demonstrando sucesso para a terapia fotodinâmica <i>in vitro</i>.
<p>Martínez-Torres et al., 2018³⁸</p>	<p>NpsAu</p>	<p>Analisar a citotoxicidade de NpsAu em linhagens de</p>	<p>Foram sintetizadas NpsAu com citrato de sódio e NpsAu revestidas com quitosana, com tamanhos que variaram de 3 a 10 nm. Foi avaliada a</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Os dados mostraram que os NpsAu revestidas com quitosana foram citotóxicos de forma dependente de dose nas

		<p>células de câncer cervical (HeLa) e de mama (MCF-7), e em células mononucleares de sangue periférico (PBMCs) usando quitosana e citrato de sódio como agentes redutores.</p>	<p>citotoxicidade das mesmas em células cancerígenas cervicais (HeLa). Em seguida, foi avaliado o potencial clonogênico, ciclo celular, alterações nucleares, dependência de caspases e produção de EROs após exposição as NpsAu.</p>	<p>linhagens celulares cancerígenas testadas.</p> <ul style="list-style-type: none"> • As NpsAu revestidas com quitosana inibiram o potencial clonogênico sem induzir a interrupção do ciclo celular ou alterações nucleares. • O mecanismo de morte celular para células HeLa foi dependente da ativação de caspases, sendo a produção de EROs obrigatória para indução de morte celular.
Li et al., 2018 ³⁹	NpsAu	<p>Desenvolver NpsAu para avaliar aplicações quanto a distribuição de medicamentos, verificando a capacidade de entrega dessas Nps.</p>	<p>Foram desenvolvidas NpsAu esféricas como polímeros programados através de sondas luminescentes, distribuídas por auto-montagem, com dois blocos de construção de DNA curtos, alternados após o início de sondas de captura imobilizadas nas NpsAu, através de uma reação de hibridização.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Foi demonstrado que os sinais de fluorescência foram efetivamente inibidos, demonstrando a eficácia terapêutica das NpsAu. • Os polímeros foram especificamente internalizados nas células tumorais através de endocitose mediada por nucleolina e, em seguida, interagiram com ATP endógeno, causando a liberação de agentes terapêuticos de longo DNA, através de uma troca de estruturas.
Zheng et al., 2019 ⁴⁰	NpsAu	<p>Foi sintetizada um tipo de AuNp, com núcleo de TiO₂ com proteção de polímero zwitteriônico, que poderia alvejar seletivamente e eliminar de forma eficiente, células cancerígenas por</p>	<p>As NpsAu foram utilizadas como agente terapêutico multifuncional, preparadas para tratar o câncer como método de combinação guiado por imagem. As NpsAu com núcleo de TiO₂ foram carregadas com o quimioterápico DOX. Em seguida, um polímero biocompatível, foi enxertado para melhorar a hemocompatibilidade das NpsAu e prolongar o tempo de circulação. A liberação do fármaco foi desencadeada por alterações de pH.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Os experimentos demonstraram que o tumor foi efetivamente inibido com efeitos colaterais mínimos causados pelas NpsAu multifuncionais.

		meio de terapia fototérmica, terapia fotodinâmica, induzida por pH, liberação de fármacos e terapia catiônica.		
Ke et al., 2019⁴¹	NpsAu	Verificar se NpsAu fotossintetizadas de <i>Catharanthus roseus</i> induzem a apoptose mediada por caspase em células de câncer cervical (HeLa)	NpsAu foram sintetizadas na faixa de tamanho de 25-35 nm. O mecanismo citotóxico foi avaliado usando MTT, ensaios de coloração, análise de Western blotting de expressão de proteína e atividade de caspases usando análise ELISA.	<ul style="list-style-type: none"> • A IC50 das células HeLa foi de 5 µg/ml, confirmado usando o ensaio de MTT. • Os dados presentes revelaram que as NpsAu são os veículos de entrega eficazes, podendo incluir um amplo propósito no diagnóstico e tratamento do câncer.
Mahalakshmi et al., 2019⁴²	NpsAu	Investigar se a conjugação de NpsAu com um composto natural bioativo, o floroglucinol, pode provocar alterações no potencial transmembranar mitocondrial de células cancerígenas HeLa.	Foi avaliada a conjugação das NpsAu em condições de reação precisamente controladas. Foram investigadas características como morfologia, carga de superfície e estabilidade.	<ul style="list-style-type: none"> • Os conjugados com NpsAu são capazes de eliminar os radicais livres e persuadem a morte celular em células HeLa. • Também foi demonstrado que os conjugados de NpsAu induzem a apoptose, promovendo a permeação transmembranae das mitocôndrias.
Cao et al., 2019⁴³	SPIONs	Avaliar o uso nanocarreadores baseados em SPIONs carregados de DOX para o tratamento de	Foi utilizada a DOX, um fármaco anfifílico, como agente quimioterápico. Assim, SPIONs revestidas com DOX foram usadas como transportadores. A estrutura dessas Nps e suas aplicações subsequentes foi avaliada por meio de Ressonância magnética e a eficácia da quimioterapia	<ul style="list-style-type: none"> • As Nps obtidas eram estáveis sob condições fisiológicas e exibiam captação celular aprimorada, com capacidade de detecção de tumores orientada através da ressonância magnética, podendo assim exercer efeitos quimioterápicos

		células teranósticas.	foi medida em células HeLa.	notáveis, superiores ao grupo controle. <ul style="list-style-type: none"> • Quando comparada a DOX livre, as SPIONs revestidas de DOX tiveram efeitos colaterais muito menores.
Mandriota et al., 2019⁴⁴	SPIONs	Foi sintetizado e avaliado uma nova nanoformulação baseada em aglomerados de nanocristais magnéticos, denominados de MNCs, para obter uma liberação controlada de fármacos.	Os MNCs foram funcionalizados com uma camada de polidopamina para melhorar sua estabilidade em solução aquosa, aumentar a densidade de grupos funcionais e obter um nanossistema adequado para liberação controlada de fármacos. A cisplatina foi enxertada na superfície das Nps para explorar o sistema de entrega guiado por campo magnético. A biocompatibilidade e os efeitos citotóxicos das Nps foram determinadas em células de câncer cervical (HeLa).	<ul style="list-style-type: none"> • Estudos <i>in vitro</i> demonstraram que as Nps associadas a Cisplatina inibiram a proliferação celular por um efeito dose-dependente. • Ao aplicar um campo magnético externo, o quimioterápico liberado, exerceu seu efeito em uma área-alvo específica. • Assim, o nanossistema apresentou grande potencial para entrega direcionada de moléculas biofuncionais.
Qi et al., 2019⁴⁵	Polimérica	Avaliar o uso da melitina (MEL), principal componente ativo do veneno de abelha, como um agente quimioterápico.	No presente estudo, nanocompósitos poliméricos magnéticos, baseados em óxido de grafeno (GO) (PEG-GO-Fe ₃ O ₄) foram preparados e adotados como veículos de entrega de MEL e foram avaliados os efeitos anticâncer dos complexos PEG-GO-Fe ₃ O ₄ /MEL no câncer cervical em células HeLa.	<ul style="list-style-type: none"> • Experimentos <i>in vitro</i> mostraram que o PEG-GO-Fe₃O₄/MEL não apenas aumentou distintamente o efeito de inibição nas células HeLa, mas também induziu a formação de poros na membrana celular o que levou à lise celular. • Neste sistema de entrega, a MEL foi liberada por um longo período de tempo (até 72 horas) e manteve seu efeito de inibição nas células HeLa.
Büyükköroğlu et al., 2019⁴⁶	Lipídica	O objetivo deste estudo foi avaliar um supositório vaginal, contendo agentes quimioterápicos e material genético,	Foi preparado um supositório vaginal contendo agente quimioterápico PTX e o inibidor siRNA, oncogene Bcl-2, foi selecionado como material genético para compor um sistema que pode ser aplicado localmente no câncer cervical. Três diferentes	<ul style="list-style-type: none"> • O supositório vaginal desenvolvido apresentou uma maior eficácia em relação a aumento da citotoxicidade e também em relação a liberação do quimioterápico nas células tumorais, em

		aplicado localmente no câncer do colo do útero.	Nps lipídicas sólidas (SLNs) foram preparadas, incluindo Bcl-2 siRNA e PTX. Essas formulações de SLNs foram dispersas em supositórios vaginais preparados com PEG 6000. As propriedades físico-químicas das SLNs, sua citotoxicidade em linhas de células HeLa e a capacidade de transfecção das SLNs incorporadas por siRNA nas células.	ralação ao quimioterápico livre.
Bromma et al., 2020⁴⁷	NpsAu	Elucidar a extensão da captação, retenção e toxicidade de Nps de ouro em células cancerígenas.	Foram usadas linhagens celulares de câncer cervical (HeLa). Foi utilizada uma concentração de 0,2 nM de NpsAu.	<ul style="list-style-type: none"> • As células cancerígenas foram capazes de captar 25 vezes mais as NpsAu, quando comparadas a fibroblastos. • Além disso, as células cancerígenas conseguiram realizar uma retenção 30% maior que os fibroblastos.
Liu et al., 2020⁴⁸	NpsAu	Foram fabricados nanobastões de ouro e sílica, os quais foram avaliados para aumentar o efeito de permeabilidade e retenção, para aliviar a resistência à difusão e realizar uma maior penetração das Nps nas células.	Foram sintetizados nanobastões de ouro, modificados com sílica e com um sensibilizador termossensível, liberador de EROs quando expostos ao laser infravermelho. Foi utilizado como modelo experimental camundongas portadoras de câncer cervical (células HeLa).	<ul style="list-style-type: none"> • A liberação de EROs, pode ajudar a quebrar fibras de colágeno, aumentando a internalização celular das Nps, além de colaborar para produção de ânion superóxido, que resultou em dano mitocondrial para induzir a apoptose celular.
Yücel et al., 2020⁴⁹	NpsAu	O metotrexato (MTX), um análogo do ácido fólico (AF), é um medicamento amplamente utilizado no	Foram sintetizadas NpsAu esféricas foram modificadas com AF e revestidas com glutathiona (GSH) (5,6 nm). Foi avaliada a atividade citotóxica de NpsAu carregadas com MTX (11 nm).	<ul style="list-style-type: none"> • Estudos <i>in vitro</i> mostraram que a citotoxicidade para células de câncer cervical (HeLa) aumentou significativamente (10 vezes mais) em comparação com o grupo controle.

		<p>tratamento do câncer. Para prevenir sua toxicidade potencial e aumentar a eficácia terapêutica, os sistemas de entrega direcionados, vem sendo estudados. Assim, NpsAu foram verificadas como sistemas de entrega de fármacos.</p>		
Uggoni et al., 2022 ⁵⁰	NpsAu	<p>O objetivo deste estudo foi sintetizar, caracterizar e avaliar a citotoxicidade de NpsAu associado a PTX e cisplatina em células cervicais contendo múltiplas cópias do HPV 18 (HeLa).</p>	<p>Para avaliar a citotoxicidade, as células foram expostas aos quimioterápicos pelos períodos de 24 e 72 horas. As células foram expostas aos quimioterápicos livres, associados as NpsAu (NpsAu-PTX e NpsAu-Cis), bem como usados combinados e associados as Nps (NpsAu-PTX+Cis). Foram avaliados os parâmetros de citotoxicidade, concentração inibidora de 50% das células (CI50) e índice de combinação (IC).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • O tratamento com NpsAu-PTX+Cis foi capaz de induzir um aumento na citotoxicidade de 16% e 9% em comparação com o NpsAu-PTX e NpsAu-Cis respectivamente, após 24 horas. • Já após 72 horas, a combinação NpsAu-PTX+Cis foi capaz de induzir um aumento da citotoxicidade de 35%, em relação ao NpsAu-PTX e 11% em relação a NpsAu-Cis. • Quanto aos valores de CI50, o PTX livre apresentou valores de 0,061 e 0,041 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ para os períodos de exposição de 24 e 72 horas, respectivamente. Enquanto as NpsAu-PTX, apresentou valores de CI50 de 0,049 e 0,041 $\mu\text{g.mL}^{-1}$.

				<ul style="list-style-type: none"> • A Cisplatina livre apresentou valores de CI50 iguais a 54,73 e 4,82 $\mu\text{g.mL}^{-1}$, para os períodos de exposição de 24 e 72 horas, respectivamente. Enquanto as NpsAu-Cis, os valores de CI50 foram de 4,20 e 4,01 $\mu\text{g.mL}^{-1}$, respectivamente. • Os valores de IC encontrados para o tratamento com NpsAu-PTX+Cis foram de 0,97 e 0,92 nos períodos de exposição de 24 e 72 horas, respectivamente, o que indica que houve efeito sinérgico. • Pode-se concluir que a combinação de NpsAu-PTX+Cis é capaz de reduzir a viabilidade de células HeLa-HPV, indicando efeito sinérgico entre os quimioterápicos testados.
--	--	--	--	---

Legenda: AF: ácido fólico; CI50: concentração inibidora de 50% das células; CDF: 3,4-difluorobenzilideno diferuloilmetan; DOX: doxorubicina; EE: eficiência de aprisionamento; EROs: Espécies reativas de oxigênio; EG: poli (etilenoglicol)-b-poli (ácido glutâmico); FLASH: nanocompósito fluorescente híbrido de ouro e sílica; GEG: copolímeros de poli (etilenoglicol)-b-poli (ácido glutâmico)-b-poli (etilenoglicol); GO:óxido de grafeno; GSH: glutationa; HÁ: ácido hialurônico; HPV: papilomavírus humano; IC: Índice de combinação; LC: capacidade de carga da droga; MEL: melitina; MPEG-PCL: metoxi poli (etilenoglicol) -poli (ϵ -caprolactona); MTX: metotrexato; NpsAu: Nanopartículas de ouro; PTX: Paclitaxel; PMB-OctN: sonda baseada na conjugação do octreotídeo com um nanogel fluorescente emissor de infravermelho; PHBV: poli (3-hidroxibutirato-co-3-hidroxivalerato); P85: pluronic 85; RT: radioterapia; SPIONs: Nanopartículas de óxido de ferro superparamagnéticas; SLN: Nps lipídicas sólidas.