



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE ANÁLISES CLÍNICAS
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

Maria Eduarda Cunha da Silva

**Avaliação da confiabilidade de estudos *in vitro* de nanopartículas lipídicas
como veículos de quimioterápicos paclitaxel e etoposide no tratamento do
câncer de mama**

Florianópolis

2023

Maria Eduarda Cunha da Silva

Avaliação da confiabilidade de estudos *in vitro* de nanopartículas lipídicas como veículos de quimioterápicos paclitaxel e etoposide no tratamento do câncer de mama

Trabalho de Conclusão do Curso de Farmácia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina apresentado à disciplina Trabalho de Conclusão de Curso II (ACL5142) como requisito parcial para a obtenção do Título de Farmacêutico.

Orientadora: Prof.^a Dra. Iara Fabricia Kretzer

Coorientadora: Prof.^a Dra. Izabel Galhardo Demarchi

Florianópolis

2023

Ficha de identificação da obra elaborada pela autora, através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Cunha da Silva, Maria Eduarda

Avaliação da confiabilidade de estudos in vitro de nanopartículas lipídicas como veículos de quimioterápicos paclitaxel e etoposide no tratamento do câncer de mama / Maria Eduarda Cunha da Silva ; orientadora, Iara Fabricia Kretzer, coorientador, Izabel Galhardo Demarchi, 2023.

68 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Graduação em Farmácia, Florianópolis, 2023.

Inclui referências.

1. Farmácia. 2. nanopartículas lipídicas. 3. câncer de mama. 4. scirap. 5. confiabilidade. I. Kretzer, Iara Fabricia . II. Galhardo Demarchi, Izabel. III. Universidade Federal de Santa Catarina. Graduação em Farmácia. IV. Título.

Maria Eduarda Cunha da Silva

Avaliação da confiabilidade de estudos *in vitro* de nanopartículas lipídicas como veículos de quimioterápicos paclitaxel e etoposide no tratamento do câncer de mama

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do título de Farmacêutico e aprovado em sua forma final pelo Curso de Farmácia.

Florianópolis, 30 de junho de 2023.

Prof. Dra. Liliete Canes Souza.

Coordenador do Curso

Banca examinadora

Prof. Dra. Iara Fabricia Kretzer

Orientadora

Universidade Federal de Santa Catarina

Prof. Dra. Izabel Galhardo Demarchi

Coorientadora

Universidade Federal de Santa Catarina

Prof. Dr. Jairo Ivo do Santos (Membro Titular)

Universidade Federal de Santa Catarina

Me. Paula Giarola Fragoso de Oliveira (Membro Titular)

Universidade Federal de Santa Catarina

Dedico este trabalho a todos que me auxiliaram ao longo da minha trajetória acadêmica.

AGRADECIMENTOS

À Deus, pela minha vida, e por permitir que eu alcançasse todos meus objetivos durante a graduação e por não me deixar desistir.

À minha família por todo apoio e dedicação durante todos esses anos da minha trajetória. À minha mãe, Helena, por acreditar em mim e não medir esforços para me ver feliz. Ao meu pai, Fabian, por todo suporte e amor. À minha tia, Horaci, por ter me acolhido e me tratado como sua filha. Aos meus avós, por cuidarem tão bem de mim e pela minha educação. Às minhas tias, Maria Helena e Alzira, por todo apoio e conselhos.

Agradeço ao meu namorado, João Vitor, por estar sempre ao meu lado me dando forças, me aconselhando e cuidando de mim. Meu maior incentivador, eu te amo.

Aos meus amigos, Bruna Soares, Júlia Rozicki, Maria Júlia, Júlia Kinetz, Júlia Azevedo, Laís, Anna Giulia, Christinni, Bruna Tomazelli, Isabela Casas, Isabela Derner, Isabela Berger, Maria Eduarda Engel, Maria Luisa, Helena, João e todos os outros amigos e colegas que estavam ao meu lado me auxiliando e dividindo momentos.

À minha orientadora, Profa. Iara, por se dedicar a mim e ao meu trabalho, por me incentivar, por acreditar em mim, por me dar conselhos, dividir momentos e por sempre me ajudar quando precisei. Você é muito importante para mim.

À minha coorientadora, Profa. Izabel, por não medir esforços para ajudar na elaboração deste trabalho e por dividir seu conhecimento.

Ao Prof. Jairo, por acreditar em mim e me auxiliar durante todo meu caminho no laboratório de micologia e por aceitar fazer parte da banca avaliadora deste trabalho. À Paulinha, por escutar todo meu drama e também aceitar fazer parte da banca avaliadora

Agradeço também a Profa. Maria Claudia, por abrir as portas do seu laboratório para mim e me direcionar para o meio acadêmico.

A Universidade Federal de Santa Catarina, por ter me proporcionado um ensino gratuito e de qualidade.

Por fim, a todos aqueles que contribuíram de alguma forma para minha formação e realização do meu sonho, meu muito obrigada!

RESUMO

Mundialmente, o câncer de mama é o mais incidente, excluindo o câncer de pele não melanoma. Dessa forma, devido a sua alta taxa de incidência, além da ocorrência de efeitos adversos e mecanismos de resistência ao tratamento, há diversos estudos que buscam novas alternativas para o tratamento dessa neoplasia. Nesse contexto, as nanopartículas lipídicas surgem como uma nova estratégia terapêutica para carreamento de quimioterápicos. No entanto, o nível de evidência científico gerado por essas pesquisas depende diretamente da qualidade metodológica das mesmas. Este estudo compõe parte de uma revisão de escopo sobre o uso de nanopartículas lipídicas para o tratamento do câncer de mama e visa avaliar a confiabilidade de estudos pré-clínicos *in vitro* previamente selecionados sobre o tema. Para tal, variáveis dos estudos originais inclusos na revisão como características gerais, modelos experimentais utilizados e principais conclusões foram extraídas para tabelas padronizadas. A análise da confiabilidade foi realizada em 29 estudos *in vitro* adaptando-se a lista de itens de verificação de qualidade metodológica e de relatório do SciRAP *in vitro tool*. A maioria dos estudos apresentaram baixo risco de viés (21/29, 72,4%) para relatório, e oito estudos (27,6%) apresentaram risco de viés moderado. As principais questões se relacionavam com os domínios de “composto teste e controle” e do “sistema teste”. Em relação a qualidade metodológica, a estatística se manteve, ou seja, 72,4% dos estudos apresentaram baixo risco de viés e 27,6% apresentaram moderado risco de viés. As principais questões com problemas foram também no domínio “composto teste e controle”, além da “administração do composto teste”. No entanto, é importante observar que, embora as evidências geradas pelos estudos pareçam ser boas, ainda existem várias etapas a serem percorridas antes que essas nanopartículas possam ser utilizadas na prática clínica.

Palavras-chave: nanopartículas lipídicas; câncer de mama; confiabilidade; dados *in vitro*; risco de viés.

ABSTRACT

Breast cancer is the most frequent cancer worldwide, excluding non-melanoma skin cancer. Due to its high incidence rate, in addition to the occurrence of adverse effects and mechanisms of resistance to treatment, there are several studies that seek new alternatives for the treatment of this neoplasm. In this context, lipid nanoparticles emerge as a new therapeutic strategy for delivering chemotherapy drugs. However, the level of scientific evidence generated by those studies depends directly on their methodological quality. This study is part of an ongoing scope review on the use of lipid nanoparticles for the treatment of breast cancer and aims to assess the reliability in pre-clinical *in vitro* studies previously selected on the subject. To this end, variables from the original studies included in the review, such as general characteristics, experimental models used and main conclusions, were extracted to standardized tables. Reliability analysis was performed on 29 *in vitro* studies by adapting methodological and reporting quality checklists from the SciRAP *in vitro* tool. Most studies presented low risk of bias (21/29, 72.4%) for reporting, and eight studies (27.6%) presented moderate risk of bias. The main issues involved the “test compound and controls” domain and the “test system” domain. Regarding methodological quality, the statistics were maintained, that is, 72.4% of studies presented low risk of bias and 27.6% presented moderate risk of bias. The main items with problems also regarded the domain of the “test compound and control”, in addition to “administration of test compound” domain. However, it is important to note that, although the evidence generated by the studies seem to be good, there are still several steps to be taken before these nanoparticles can be used in clinical practice.

Keywords: lipid nanoparticles; breast cancer; reliability; *in vitro* data; risk of bias.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Tipos de nanopartículas.....	8
Figura 2 - Direcionamento ativo e passivo.....	9
Figura 3 - Tipos de nanopartículas lipídicas.....	10
Figura 4 - Resumo da qualidade de relatório dos estudos	37
Figura 5 - Resumo da qualidade metodológica dos estudos	41

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Acrônimo PICOS e pergunta científica	15
Quadro 2 - Critérios de exclusão por ordem de hierarquia.....	16
Quadro 3 - Critérios SciRAP para avaliação de qualidade de relatório	17
Quadro 4 - Critérios SciRAP para avaliação de qualidade metodológica.....	18
Quadro 5 - Estudos de acordo com autor, país, ano e nanopartícula.....	20
Quadro 6 – Dados experimentais e principais conclusões dos estudos.....	25
Quadro 7 - Avaliação da qualidade de relatório conforme critérios da ferramenta SciRAP	35
Quadro 8 - Avaliação da qualidade metodológica conforme critérios da ferramenta SciRAP	39

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

A	Alto risco de viés ($\leq 50\%$)
AMSTAR	Do inglês, <i>Assessment of Multiple Systematic Reviews</i>
B	Baixo risco de viés ($\geq 75\%$);
BS1	NLS branca 1
BS2	NLS branca 2
BSA-PTX-NLS	Nanopartículas lipídicas sólidas carregadas com paclitaxel e revestido com albumina sérica natural
CAMARADES	Do inglês, <i>Collaborative Approach to Meta-Analysis and Review of Animal Data from Experimental Studies</i>
CASP	Do inglês, <i>Critical Appraisal Skills Programme</i>
CLN	Carreadores lipídicos nanoestruturados
CLN-PTX	Carreador lipídico nanoestruturado com paclitaxel
CLN-SAL	Carreador lipídico nanoestruturado com salinomicina
CLN-PTX-SAL	Carreador lipídico nanoestruturado com paclitaxel e salinomicina
Cre+E	Cremophor e Etanol
cSPXHex	NLS carregada com paclitaxel e Herceptin
DDS	Sistema de Entrega de Fármacos (do inglês, <i>Drug Delivery Systems</i>)
DMSO	Dimetilsulfóxido

DS2	NLS carregada com docetaxel sem solutol HS15
DS2	NLS carregada com docetaxel com solutol HS15
EC-MEs	Microemulsão de óleo de semente de coix carregada com etoposide
ECG-ME	Microemulsão de óleo de semente de coix carregada com etoposide e G-Rh2
EPR	Efeito de permeabilidade e retenção aumentados Impacto de Permeabilidade e Retenção (do inglês, <i>Enhanced permeability and retention</i>)
ETP	Etoposide
F	Preenchido (do inglês, <i>fulfilled</i>)
FB-PTX-NLS	Nanopartículas lipídicas sólidas carregadas com paclitaxel e revestido com albumina sérica modificada com ácido fólico
FLPNPs	Nanopartículas lipídicas modificadas com ácido fólico e núcleo polimérico
FPCN	NLS carregada com curcumina conjugada com folato e paclitaxel
FPCHN-30	NLS carregada com paclitaxel conjugado com folato e co-carregadas curcumina/2-hidroxipropil-b-ciclodextrina
GRADE	Do inglês, <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
G-Rh2	Ginsenoside Rh2
GSH	Glutathiona reduzida
HA-PTX-P95-NLS	Nanopartícula lipídica sólida revestida com ácido

	hialurônico com <i>pluronic</i> 85 e carregada com paclitaxel
LDE	Nanoemulsões lipídicas
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
LPs	Lipossomas
LPNPs	Lipossoma polimérico
M	Moderado risco de viés (50-75%)
MDR	Resistência a múltiplas drogas
MeSH	Do inglês, <i>Medical Subjects Headings</i>
MTO-NLS	Nanopartícula lipídica sólida carregada com mitoxantrona
MTO	Mitoxantrona
MTX	Metotrexato
MTX-NLS	Nanopartícula lipídica sólida carregada com metotrexato
NE	Nanoemulsão lipídica
NE-PTX	Nanoemulsão com paclitaxel
NF	Não preenchido (do inglês, <i>not fulfilled</i>)
NLS	Nanopartícula lipídica sólida
NLS-PEG	Nanopartícula lipídica sólida peguilada
NLS-PTX-PEG	Nanopartícula lipídica sólida peguilada carregada com paclitaxel
NLSs (-Ver e +Ver)	Nanopartículas lipídicas sólidas carregadas com paclitaxel com/sem verapamil
NR	Não relatado
OHAT	Do inglês, <i>Oral Health Assessment Tool</i>
PCN	NLS carregada com PTX e Curcumina

PF	Parcialmente preenchido (do inglês, <i>partially fulfilled</i>)
PICOS	População, Intervenção, Comparação, Desfecho e Design do estudo (do inglês, <i>Population, Intervention, Comparison, Outcomes and Study Design</i>)
PRISMA	Itens de Relatório Preferidos para Revisões Sistemáticas e Meta-Análises; (do inglês, <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>)
PS	Nanopartícula lipídica sólida carregada com paclitaxel
PS1	NLS carregada com PTX sem soluto HS15
PS2	NLS carregada com PTX com soluto HS15
PSC	Nanopartícula lipídica sólida carregada com paclitaxel e verapamil
PSV	Nanopartícula lipídica sólida carregada com paclitaxel e depois adicionado verapamil com 2-hidroxipropil-b-ciclodextrina
PTX	Paclitaxel
PTX/BA	Solução de paclitaxel com baicaleína
PTX-CH Emul	Nanoemulsão com colesterol e paclitaxel
PTX-CrEL/EtOH	Formulação de Taxol
PTX+CUR	Paclitaxel e curcumina em solução
PTX Emul	Nanoemulsão de paclitaxel
PTX-HA-CH-NLS	Nanopartículas lipídicas carregadas com paclitaxel e revestidas com quitosana-hialuronan

PTX-LP	Lipossoma carregado com paclitaxel
PTX/miR124-NP	NLS carregado com paclitaxel e miR124
PTX-NLS	Nanopartículas lipídicas carregadas com paclitaxel
PTX-P85-NLS	Nanopartícula lipídica sólida revestida com <i>pluronic</i> 85 e carregada com paclitaxel
PTX-PLGA NPs	Nanopartículas lipídicas carregadas com paclitaxel e poli(D,L-láctido-co-glicólido)
PVS	Nanopartícula lipídica sólida carregada com paclitaxel e verapamil
PVSV	Nanopartícula lipídica sólida carregada com paclitaxel e verapamil e depois adicionado verapamil com 2-hidroxiopropil-b-ciclodextrina
ROS	Espécies reativas de oxigênio
RS	Revisão Sistemática
SciRAP	Do inglês, <i>Science in Risk Assessment and Policy</i>
SPCHex	NLS carregada com paclitaxel e D-Herceptin

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	6
1.1 NANOPARTÍCULAS LIPÍDICAS E CÂNCER DE MAMA	6
1.2 TIPOS DE REVISÕES E FERRAMENTAS DE AVALIAÇÃO DE QUALIDADE ..	11
1.3 JUSTIFICATIVA	12
2 OBJETIVOS	14
2.1 OBJETIVO GERAL	14
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	14
3 METODOLOGIA	15
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	20
4.1. CARACTERÍSTICAS GERAIS DO ESTUDO	20
4.2 ENSAIOS E MODELOS UTILIZADOS NOS ESTUDOS	25
4.3 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE RELATÓRIO DOS ESTUDOS	33
4.4 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS	38
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	43
REFERÊNCIAS	45

1 INTRODUÇÃO

1.1 NANOPARTÍCULAS LIPÍDICAS E CÂNCER DE MAMA

O câncer de mama é um tumor resultante da multiplicação desordenada de células anormais no tecido mamário (INCA, 2021) que podem se transferir para órgãos distantes, como ossos, fígado e pulmão, ocorrendo então a metástase (SUN *et al.*, 2017). Esta é a neoplasia mais frequentemente encontrada em mulheres (SIEGEL *et al.*, 2015) e há inúmeros fatores de risco que podem aumentar a possibilidade de desenvolvimento da doença como: sexo, envelhecimento, estrogênio, histórico familiar, mutações genéticas e estilo de vida pouco saudável (MAJEED *et al.*, 2014). Nesse contexto, o diagnóstico precoce da doença pode levar a um bom prognóstico e uma alta taxa de sobrevivência. (SUN *et al.*, 2017).

O câncer de mama pode ser dividido em níveis moleculares ou em fases de estadiamento (GUPTA *et al.*, 2021). Em níveis moleculares, o câncer de mama é dividido entre vários subtipos, chamados de luminal A, luminal B, HER2, receptor positivo de progesterona e estrogênio (GREISH *et al.*, 2018) e triplo negativo (XIONG *et al.*, 2018). Já em relação às fases de estadiamento, a neoplasia é dividida em fase 0, fase I, fase II, fase III e fase IV (GUPTA *et al.*, 2021). Essa subdivisão determina o tipo de tratamento utilizado, ou seja, o tratamento varia de acordo com o tipo molecular e/ou estadiamento da patologia (MAUGHAN *et al.*, 2010). Por exemplo, nos cânceres do tipo receptores positivos de estrogênio e/ou progesterona utiliza o tratamento por meio da terapia hormonal (CHEN *et al.*, 2019). Além disso, as condições da paciente, como idade, *status* menopausal e presença de comorbidade também irão influenciar na decisão da escolha terapêutica (INCA, 2021).

Em um panorama geral, o tratamento inicial de pacientes com tumores em fases I e II é a retirada cirúrgica do tumor (MORAN *et al.*, 2014) ou mastectomia, com retirada da mama e reconstrução mamária (GIULIANO *et al.*, 2011). Após a cirurgia, pode ser também indicada a radioterapia (INCA, 2021). Já em casos de tumores em estágio III e IV, indica-se tratamento sistêmico como a quimioterapia, que é a modalidade terapêutica inicial (CORTAZAR *et al.*, 2014). Nesses casos, após obtenção de resposta adequada, segue-se com o tratamento local (cirurgia e radioterapia) (INCA, 2021).

A quimioterapia pode ser de caráter exclusivo, quando é o principal tratamento naquela situação; de caráter neoadjuvante, quando é administrada antes de um tratamento local para diminuir o tamanho do tumor; adjuvante quando é administrada após um tratamento local; ou combinada quando é associada ao mesmo tempo com um tratamento local (OSWALDO CRUZ, 2020). Um dos quimioterápicos utilizados no câncer de mama é o paclitaxel (PTX) (HAMMOND *et al.*, 2010) e o etoposide (ETP) (HU *et al.*, 2021).

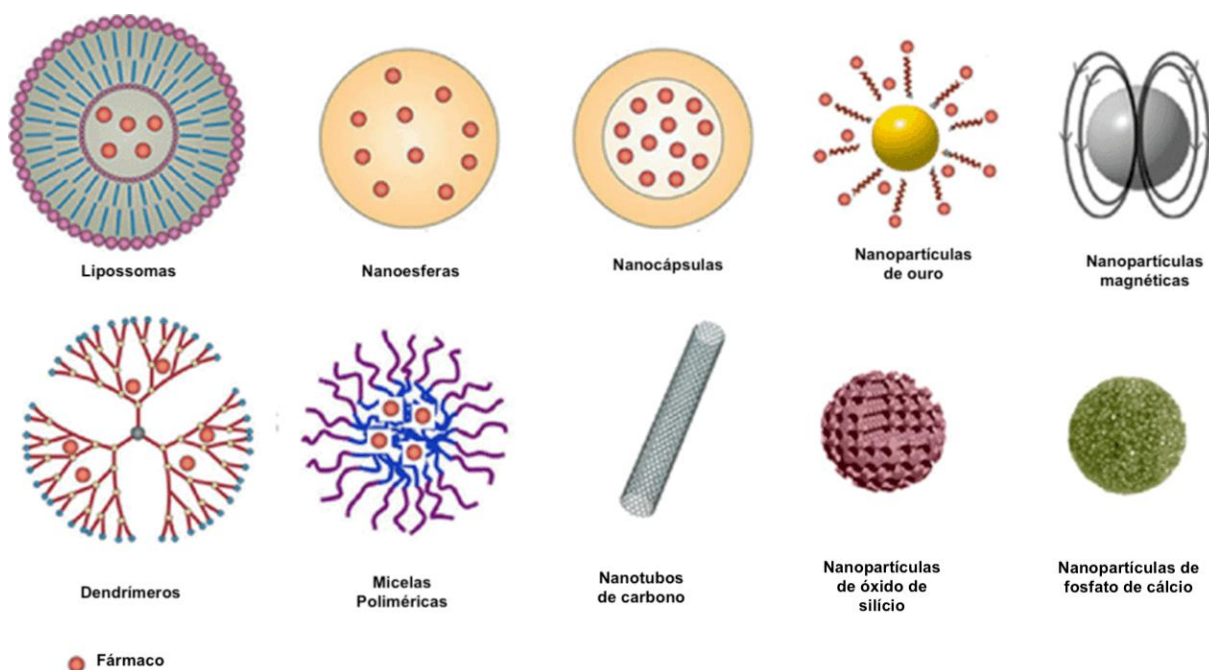
A quimioterapia convencional, que é a base do tratamento sistêmico do câncer de mama, promove a destruição de células malignas, mas também das células saudáveis (SINHA *et al.*, 2006). Nesse tipo de tratamento, há diversas desvantagens como a baixa especificidade para as células do tumor mamário, resistência a nível molecular (AFZAL *et al.*, 2021), entrega inadequada do fármaco no tecido alvo, farmacocinética deficiente, alta toxicidade sistêmica e incidência de efeitos adversos (ROCHA *et al.*, 2017). Devido às múltiplas desvantagens associadas à quimioterapia convencional, há uma extrema necessidade de se desenvolver terapias novas e eficazes que exibam capacidade de direcionamento seletivo para células tumorais (GUPTA *et al.*, 2021).

A necessidade de terapias mais efetivas e com menos efeitos adversos fez com que pesquisadores em nanotecnologia desenvolvessem nanocarreadores que podem ser utilizados como veículos de fármacos para solucionar problemas relacionados à biodisponibilidade, estabilidade e toxicidade (DIN *et al.*, 2017). Os nanocarreadores utilizam o que se chama de sistemas de entrega, ou, *Drug Delivery Systems* (DDS) (ZHANG *et al.*, 2010). Os DDS compreendem o processo de administração de fármacos utilizando tecnologias sofisticadas que podem garantir a liberação controlada e específica do fármaco em um tecido alvo (QU *et al.*, 2017). Nesse contexto, sabe-se que a nanotecnologia oferece várias características distintas e vantajosas como: tamanho nanométrico; meia vida prolongada; maior aprisionamento de fármacos; capacidade de modificação de superfície e de direcionamento ao alvo (ativo e passivo) (JAIN *et al.*, 2020); potencial de redução da quantidade de fármaco necessário para alcançar um efeito terapêutico, bem como potencial de aumentar a concentração do fármaco no local do câncer, sem quaisquer efeitos negativos nas células saudáveis (VASIR *et al.*, 2005). Além disso, sistemas nanotecnológicos podem superar a resistência a múltiplas drogas (MDR) e a baixa solubilidade de fármacos quimioterápicos (HO *et al.*, 2017) como é o caso do PTX que

possui baixa solubilidade em meio aquoso (BARKAT *et al.*, 2019). Por fim, os nanocarreadores podem facilmente atravessar a membrana celular e outras barreiras, auxiliando no aumento da permeação e transporte de fármacos (JAIN *et al.*, 2020).

Há vários tipos de estratégias nanotecnológicas que podem ser utilizadas para carrear os quimioterápicos como nanopartículas lipídicas, poliméricas, metálicas e nanocápsulas que estão surgindo como ferramentas úteis no ambiente clínico (BARENHOLZ *et al.*, 2012) (Figura 1).

Figura 1 - Tipos de nanopartículas

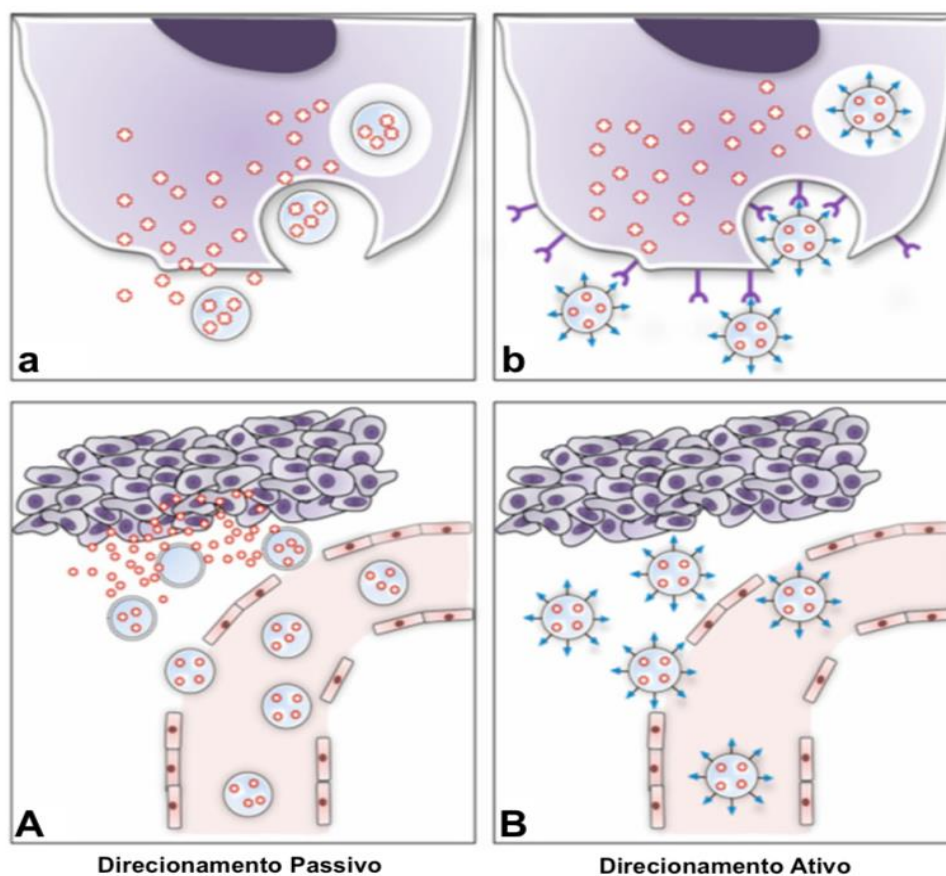


Fonte: Adaptado de Alcalá-Alcalá e Quintanar-Guerrero (2014).

Existem dois tipos de direcionamento destes sistemas nanoestruturados para o tecido tumoral, o direcionamento ativo e o passivo (Figura 2). O direcionamento ativo é um tipo específico de direcionamento geralmente baseado na interação ligante-receptor, na qual as nanopartículas possuem um ligante que se liga especificamente ao receptor presente na superfície da célula tumoral, ou seja, diminui a interação não específica ao conferir a forte ligação ligante-receptor para liberar o fármaco nos tecidos periféricos fazendo com que haja diminuição da toxicidade do fármaco (CHATURVEDI *et al.*, 2019). Já o direcionamento passivo é quando ocorre o transporte do fármaco mediado por difusão no tecido, devido a angiogênese rápida do

tumor. Isso ocorre pois a neoangiogênese tumoral faz com que os capilares formados tenham poros, tornando-se mais permeáveis. Além disso, a drenagem linfática dos tumores é pobre, propiciando que ocorra a penetração e retenção de nanopartículas no local do tumor, e isso é chamado de efeito de permeabilidade e retenção aumentados (EPR, do inglês, *enhanced permeability and retention*) (SLEDGE *et al.*, 2003).

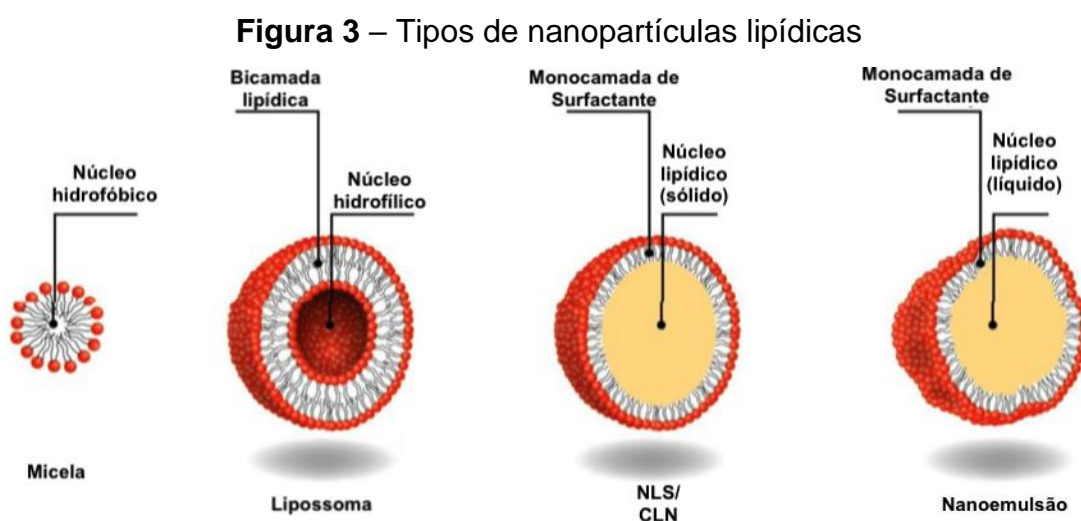
Figura 2 - Direcionamento ativo e passivo



Fonte: Adaptado de Sechi, Sana e Pala (2014).

Legenda: (A) Direcionamento passivo de fármacos. As nanopartículas circulantes extravasam passivamente no tecido tumoral através do aumento da permeabilidade dos vasos sanguíneos, juntamente com a ausência da drenagem linfática do tumor (o efeito EPR). (a) O fármaco é liberado na matriz extracelular e se difunde pelas células e tecidos. (B) Direcionamento ativo de fármacos. Uma vez que as nanopartículas extravasam passivamente e se concentram no tecido tumoral por meio do efeito EPR, a presença de ligantes na superfície da nanopartícula permite o direcionamento ativo das nanopartículas para os receptores expressos nas células tumorais. (b) Os ligantes da superfície da nanopartícula irão se ligar em receptores das células tumorais, resultando em captação e internalização através de endossomos nos quais, devido a um pH ácido interno, o fármaco é liberado da nanopartícula e se difunde no citoplasma.

Uma das nanopartículas mais utilizadas são nanopartículas lipídicas (MONTOTO *et al.*, 2020) que podem ser de diferentes subtipos, conforme ilustrado na Figura 3. Uma das primeiras nanopartículas desenvolvidas foi a nanopartícula lipídica sólida (NLS) formada por lipídios sólidos em temperatura ambiente (PURI *et al.*, 2009). Posteriormente, foram criados os carreadores lipídicos nanoestruturados (CLN) que são constituídos por uma matriz lipídica sólida que encapsula compartimentos de lipídios líquidos em temperatura ambiente (MULLER *et al.*, 2002). A aplicação desses lipídios líquidos atua reduzindo o grau cristalino do núcleo lipídico da nanopartícula, evitando a expulsão do fármaco da matriz e aumentando a sua estabilidade físico-química (MULLER *et al.*, 2002). Outro tipo de nanopartículas lipídicas são os lipossomas (LPs) que são vesículas esféricas compostas por um núcleo interno aquoso e a bicamada lipídica membranosa (CHATURVEDI *et al.*, 2019) e são muito utilizados em sarcoma de Kaposi, mama refratária e câncer de ovário por meio da incorporação do quimioterápico doxorrubicina (JAIN *et al.*, 2020).



Fonte: Adaptado de Balamurugan e Chintamani (2018).

Legenda: NLS (nanopartícula lipídica sólida), CLN (carreador lipídico nanoestruturado).

Existem também as nanoemulsões lipídicas (NEs), sendo uma delas chamadas de LDE, que se assemelha a estrutura da lipoproteína de baixa densidade (LDL), porém sem a parte proteica da mesma (MARANHÃO *et al.*, 1993; MARANHÃO *et al.*, 1994). Esse tipo de nanopartícula, quando em contato com as lipoproteínas do sangue, adquire das mesmas a apolipoproteína E (apoE), conferindo a capacidade de ser reconhecida pelos receptores de LDL das células (HIRATA *et al.*, 1999; MARANHÃO *et al.*, 1993; MARANHÃO *et al.*, 1994) e que são superexpressos em

cânceres como o de mama (CAMPION *et al.*, 2020). Dessa forma, a associação de LDE com agentes quimioterápicos como ETP, PTX e daunorrubicina promovem a redução da toxicidade da terapia como foi demonstrado em modelos murinos e estudos clínicos (KRETZER *et al.*, 2012; LO PRETE *et al.*, 2006; MARANHÃO *et al.*, 2016; GRAZIANI *et al.*, 2017; RODRIGUES *et al.*, 2005; ROHR *et al.*, 2020; TEIXEIRA *et al.*, 2004; TEIXEIRA *et al.*, 2008; VALDUGA *et al.*, 2003; VITAL *et al.*, 2022).

1.2 TIPOS DE REVISÕES E FERRAMENTAS DE AVALIAÇÃO DE QUALIDADE

As revisões da literatura têm se tornado uma abordagem cada vez mais comum, visto que, os bancos de dados possuem muitos estudos publicados, dificultando a pesquisa sobre o assunto de interesse (CORDEIRO *et al.*, 2020). Nesse contexto, estas abordagens são essenciais para o desenvolvimento científico e para fundamentar e orientar a prática da saúde baseada em evidências (MANCINI *et al.*, 2006).

Utiliza-se no meio científico às seguintes tipos de revisões: revisão narrativa, revisão rápida (*rapid review*), revisão de escopo (*scoping review*), revisão sistemática (RS) e revisão de revisões (*Overview*). Nesse contexto, a revisão narrativa é um tipo de abordagem ampla, em que não há a necessidade de um método explícito e reproduzível, possuindo então um alto risco de viés (COOK *et al.*, 1997). As revisões de escopo são aquelas que buscam fazer uma avaliação da literatura com objetivo de reunir os vários tipos de evidências e mostrar como foram produzidas, ou seja, faz o rastreamento e antecipa o potencial dos estudos (CORDEIRO *et al.*, 2020). Este tipo de revisão se diferencia da RS, pois examina evidências emergentes, ou seja, quando ainda não está claro quais outras questões mais específicas podem ser colocadas e abordadas de maneira mais precisa para uma RS (MUNN *et al.*, 2018). As etapas para elaboração de uma revisão de escopo incluem: (1) elaboração da pergunta de pesquisa; (2) busca na literatura; (3) definição dos critérios de inclusão e exclusão; (4) seleção dos artigos; (5) extração de dados; (6) avaliação da qualidade metodológica (viés); (7) síntese das evidências; (8) escrita do artigo (COELHO *et al.*, 2021).

Após a definição dos estudos incluídos na revisão e da extração de dados, realiza-se a avaliação da qualidade metodológica (risco de viés dos estudos incluídos)

(CANTO *et al.*, 2020). Essa avaliação do risco de viés para as revisões de escopo não é item obrigatório, diferente de uma RS.

Para uma revisão ser confiável deverá ter um menor risco de viés, ou seja, os estudos individuais que compõem esta revisão deverão ter uma boa qualidade metodológica (COELHO *et al.*, 2021). Nesse contexto, há diversas ferramentas de avaliação de qualidade publicadas na literatura como: AMSTAR (do inglês, *Assessment of Multiple Systematic Reviews*), CASP (do inglês, *Critical Appraisal Skills Programme*), ToxR Tool, OHAT (do inglês, *Oral Health Assessment Tool*) (TRAN *et al.*, 2021), CAMARADES (do inglês, *Collaborative Approach to Meta-Analysis and Review of Animal Data from Experimental Studies*) (BRACHER *et al.*, 2021), GRADE (do inglês, *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) (MEADER *et al.*, 2014) e SciRAP (do inglês, *The Science in Risk Assessment and Policy*) (ROTH *et al.*, 2021).

As ferramentas de avaliação de qualidade estão dispostas em formas de *checklists* ou de escalas. As escalas fornecem um escore numérico proveniente da soma dos escores dos vários itens analisados. Já na forma de *checklists* podem ser de duas formas: uma lista de itens ou, além da simples lista de itens, apresentar um escore final proveniente da avaliação geral dos itens (CANTO *et al.*, 2020).

A escolha de qual ferramenta a ser utilizada depende do tipo dos estudos incluídos (*in vitro* e/ou *in vivo*) e do tipo de avaliação desejada (qualidade metodológica e/ou de qualidade de relato), ou seja, a escolha leva em conta qual das ferramentas atende melhor ao desenho do estudo incluído na revisão (CANTO *et al.*, 2020).

1.3 JUSTIFICATIVA

Mundialmente, o câncer de mama é o mais incidente, excluindo o câncer de pele não melanoma. Em 2020, ocorreram 2.261.419 de novos casos, o equivalente a 24,5% de todos os novos casos de cânceres em mulheres (9.227.484) (IARC, 2020a). As maiores taxas de incidência são encontradas na Ásia (45,4%) e Europa (23,5%) (IARC, 2020b), ou seja, independente da condição socioeconômica do país, a incidência desse câncer se coloca entre as primeiras posições das neoplasias femininas (ONCOGUIA, 2014).

A taxa de mortalidade mundial para o câncer de mama é de 15,5% (IARC, 2020c). No Brasil, no período de 2016-2020, os óbitos por câncer de mama ocupam o primeiro lugar dentre todos os tipos de câncer, representando 16,3% do total em todas as regiões, com exceção da região Norte, onde os óbitos por câncer de mama ocupam o segundo lugar, com 13,6%. Além disso, excluindo o câncer de pele não melanoma, este tipo de câncer continua sendo o mais incidente em todas as regiões. Para o ano de 2022, foram estimados 66.280 novos casos, representando uma taxa de incidência de 43,74 casos por 100 mil mulheres (INCA, 2019).

Por ser um câncer com alta taxa de incidência, é de extrema relevância o desenvolvimento de tratamentos com maior seletividade e com menor ocorrência de efeitos adversos, menor toxicidade e resistência. Dessa forma, o uso de nanocarreadores lipídicos como veículo de quimioterápicos utilizados para o tratamento da doença, como PTX e ETP, podem ser uma boa opção terapêutica. Nesse cenário, considera-se importante a realização de revisões da literatura sobre o tema, já que se trata de uma forma de pesquisa onde a análise principal provém de uma literatura já existente, com a finalidade de se fundamentar e atualizar o conhecimento sobre o tema pesquisado. Assim, acredita-se que uma revisão de estudos sobre o uso de nanopartículas lipídicas carreadoras de PTX e ETP no tratamento do câncer de mama pode contribuir para se compilar resultados obtidos, de forma que se possa apresentar um panorama sobre o *status* desse tipo de estratégia terapêutica. Nesse contexto, no entanto, é importante que uma revisão sobre o tema leve em consideração a confiabilidade dos trabalhos originais publicados para compreender melhor a qualidade da evidência gerada por eles. Assim, é necessário utilizar ferramentas apropriadas como a plataforma SciRAP, que utiliza a avaliação da qualidade de relatório e de metodologia formando um painel com perfis de cores que são úteis para analisar os pontos fracos e fortes de cada estudo incluído assim como gerar um panorama geral da confiabilidade.

Desta forma, propõe-se neste trabalho a avaliação da qualidade metodológica e de relatório de estudos pré-clínicos *in vitro* inclusos em uma revisão da literatura em andamento, caracterizada pela apresentação de dados sobre o uso de nanopartículas lipídicas como carreadoras dos quimioterápicos PTX e ETP no tratamento do câncer de mama.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a confiabilidade dos estudos *in vitro* que utilizaram nanopartículas lipídicas como veículos de paclitaxel e etoposide no tratamento do câncer de mama.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar a extração de dados dos estudos *in vitro* previamente selecionados para um formulário padrão;
- Compilar o conhecimento disponível na literatura sobre o tema;
- Avaliar a qualidade metodológica dos estudos individuais;
- Avaliar a qualidade de relatório dos estudos individuais;
- Sumarizar a qualidade metodológica e de relatório dos estudos fornecendo uma visão geral da confiabilidade dos estudos como um todo.

3 METODOLOGIA

O trabalho foi desenvolvido para realizar a análise da qualidade metodológica e de relatório de estudos originais *in vitro* sobre a utilização de nanopartículas lipídicas como veículos de PTX e ETP no tratamento do câncer de mama. Este trabalho é uma continuidade do trabalho de Remualdo (2022) a fim de se elaborar uma futura revisão de escopo sobre o estudo pré-clínico e clínico de nanopartículas lipídicas carreadoras de PTX ou ETP para o tratamento do câncer de mama. A revisão de escopo está sendo realizada baseada na declaração PRISMA (Extensão PRISMA para revisões de escopo; do inglês *PRISMA extension for Scoping Reviews*) (TRICCO et al., 2018). Para tal, em trabalho anterior do grupo foram elaboradas a pergunta da pesquisa, a estratégia de busca dos estudos primários em bases de dados, além da seleção e recuperação dos estudos em questão (REMUALDO, 2022). Assim, a partir da estratégia PICO (população, intervenção, comparação e desfecho; do inglês, *Population, Intervention, Comparison and Outcomes*), foi definida a pergunta de pesquisa "Quais foram as nanopartículas lipídicas carreadoras de PTX ou ETP mais estudadas para o tratamento do câncer de mama na última década?", conforme ilustrado no Quadro 1.

Quadro 1- Acrônimo PICO e pergunta científica

PICO	
População (P)	Câncer de mama em modelos pré-clínicos (<i>in vitro</i> , <i>in vivo</i>) ou estudos clínicos
Intervenção (I)	Tratamento com PTX ou ETP carreados por nanopartículas lipídicas não lipossomais ou nanoemulsões lipídicas
Comparador (C)	PTX ou ETP em diferentes formulações ou placebo
Desfecho/Outcome (O)	Citotoxicidade, captação celular, redução tumoral, toxicidade, taxa de sobrevivência
Pergunta científica: Quais foram as nanopartículas lipídicas carreadoras de PTX ou ETP mais estudadas para o tratamento do câncer de mama na última década?	

Fonte: Adaptado de Remualdo (2022).
Nota: ETP - etoposide, PTX - paclitaxel.

No estudo preliminar de Remualdo (2022), foi conduzida a busca de estudos sobre o tema abordado em quatro bases de dados eletrônicas principais (*Pubmed*,

Scopus, Web of Science e ClinicalTrials.gov), além da busca de literatura cinza no Google acadêmico (Google Scholar). De forma resumida, a pesquisa incluiu os operadores booleanos “E/OU” e palavras-chaves/descriptores para nanopartículas lipídicas como veículo de PTX e/ou ETP e câncer de mama. Na sequência, a seleção dos estudos foi realizada por um par de pesquisadores cegos e independentes, por meio dos critérios de inclusão e exclusão pré-estabelecidos de acordo com o Quadro 2.

Quadro 2 - Critérios de exclusão por ordem de hierarquia

Critério de exclusão	Quesito	Descrição
1	Problema/População errada	Trabalho com tumor ou modelos tumorais que não os de mama
2	Intervenção errada	Uso de outros fármacos que não sejam PTX ou ETP; uso de nanopartículas não lipídicas ou lipossomais
3	Problema com comparador	Ausência de grupo comparador ou controle
4	Problema de desfecho	Ausência de avaliação de citotoxicidade, captação celular, diminuição de toxicidade ou aumento da sobrevida
5	Modelo de estudo errado	Publicações na forma de revisões, livros, capítulos de livros e cartas
6	Estudo Duplicado	Estudos duplicados não removidos automaticamente na ferramenta <i>EndNote Manager</i>
7	Idioma errado	Estudos que não estejam no idioma inglês, espanhol ou português
8	Texto não disponível	Texto completo não disponível para leitura

Nota: ETP – etoposide; PTX - paclitaxel.

Fonte: Remualdo (2022).

Neste trabalho, de todos os estudos previamente selecionados, apenas aqueles realizados em modelos *in vitro* foram utilizados para realização de extração dos dados mais completa (características gerais, ensaios/modelos utilizados e resultados voltados ao desfecho), em um formulário padrão utilizando o programa de planilha Microsoft Excel®.

A avaliação da confiabilidade dos estudos *in vitro* foi realizada com a ferramenta SciRAP (do inglês, *Science in Risk Assessment and Policy in vitro tool* versão 2.0 (ROTH *et al.*, 2021). Para tal, foram avaliados itens relacionados ao viés da qualidade metodológica e de relatório considerando os seguintes domínios: composto teste e controles; sistema de teste; administração do composto teste; coleta e análise de dados; e financiamento e conflito de interesse.

As perguntas ilustradas nos Quadros 3 e 4 foram respondidas com "Preenchido", "Não preenchido" ou "Parcialmente Respondido", "Não determinado" ou "Não Aplicado".

Quadro 3 - Critérios SciRAP para avaliação de qualidade de relatório

(continua)

Composto de teste e controles
<ol style="list-style-type: none"> 1. O nome químico ou outra identificação, como o número CAS, do composto de teste foi fornecido 2. A pureza do composto de teste foi declarada ou é rastreável de acordo com as informações fornecidas sobre o fabricante e o número do lote. No caso de misturas, a composição de diferentes constituintes foi declarada 3. A solubilidade do composto de teste foi descrita 4. O solvente (veículo) foi descrito 5. Foi declarado que um controle de solvente (veículo) foi incluído
Sistema de teste
<ol style="list-style-type: none"> 6. O sistema de teste (por exemplo, linha celular/células/tecido/órgão/embrião/frações subcelulares) foi descrito 7. A origem do sistema de teste foi declarada 8. A competência metabólica, ou seja, a competência do sistema de teste para metabolizar o composto de teste em um metabólito ativo foi descrita 9. Foi indicado o número de passagens celulares da linha celular utilizada. 10. A composição do meio foi descrita, incluindo uso de soro, antibióticos, etc... 11. Temperatura de incubação, umidade e concentração de CO₂ foram descritos 12. Foram descritas as medidas tomadas para evitar ou rastrear a contaminação por micoplasma, bactérias, fungos e vírus
Administração do composto de teste
<ol style="list-style-type: none"> 13. Os níveis de dose ou concentrações administradas foram declarados 14. A densidade celular ou o número de células usadas durante o tratamento foi descrito. 15. A duração do tratamento foi indicada 16. O número de réplicas por nível de dose/concentração ou o número de vezes que o experimento foi repetido foi declarado

Quadro 3 - Critérios SciRAP para avaliação de qualidade de relatório

(conclusão)

Coleta e análise de dados
<p>17. Os testes e/ou métodos analíticos utilizados foram suficientemente descritos para permitir a avaliação da confiabilidade dos resultados</p> <p>18. Os pontos de tempo para coleta de dados foram declarados</p> <p>19. Foi declarado que o efeito do composto de teste na citotoxicidade foi medido</p> <p>20. Todos os resultados foram apresentados de forma clara</p> <p>21. Os métodos estatísticos e <i>softwares</i> utilizados foram descritos</p> <p>Financiamento e interesses concorrentes</p> <p>22. As fontes de financiamento para o estudo foram declaradas</p> <p>23. Quaisquer conflitos de interesses foram divulgados ou foi explicitamente declarado que os autores não tinham conflitos de interesses</p>
Outro
<p>24. Foram fornecidas todas as informações indispensáveis para avaliar a confiabilidade dos dados? Isso inclui informações sobre o composto de teste e controles, sistema de teste, projeto de estudo ou estudar desempenho</p>

Fonte: Adaptado de ROTH et al., (2021)

Quadro 4 - Critérios SciRAP para avaliação de qualidade metodológica (continua)

Composto de teste e controles
<p>1. O nome químico ou outra identificação, como o número CAS, do composto de teste foi fornecido</p> <p>2. A pureza do composto de teste foi declarada ou é rastreável de acordo com as informações fornecidas sobre o fabricante e o número do lote. No caso de misturas, a composição de diferentes constituintes foi declarada</p> <p>3. Foi utilizado um solvente apropriado (veículo) que não se espera que interfira com os resultados do estudo na concentração utilizada</p> <p>4. Um controle de solvente (veículo) foi incluído</p> <p>5. Um controle positivo apropriado foi incluído e o resultado esperado foi observado a partir deste tratamento</p> <p>6. Um sistema de teste confiável e sensível (por exemplo, linha celular/células/tecido/órgão/embrião/frações subcelulares) com competência metabólica, se relevante, foi usado para investigar o composto de teste e pontos finais</p> <p>7. Condições para cultivo e/ou manutenção da linha celular/células/tecido/órgão/embrião/frações subcelulares (temperatura de incubação, umidade, concentração de CO₂, meio usado, número de passagens celulares, controle de contaminação) foram apropriados</p>
Administração do composto de teste
<p>8. A duração da exposição foi adequada para o sistema de teste e os parâmetros investigados</p> <p>9. As concentrações usadas foram adequadas para o sistema de teste e os parâmetros investigados</p> <p>10. As condições de teste durante e após a exposição ao composto de teste foram adequadas (meios e soro usados, densidade celular, temperatura de incubação, umidade, concentração de CO₂)</p>

Quadro 4 - Critérios SciRAP para avaliação de qualidade metodológica (conclusão)

Coleta e análise de dados
11. Testes confiáveis e sensíveis e/ou métodos analíticos foram usados para investigar os parâmetros 12. Um número suficiente de réplicas ou repetições do experimento foi usado para gerar resultados confiáveis e válidos 13. As medições foram coletadas em pontos de tempo adequados para gerar dados sensíveis, válidos e confiáveis 14. A citotoxicidade foi medida e o composto de teste não causou citotoxicidade que afetou significativamente os resultados 15. Os métodos estatísticos foram claramente descritos e não parecem inadequados, incomuns ou desconhecidos
Outro
16. Existem outros aspectos do desenho, desempenho ou relatório do estudo que influenciam a confiabilidade?

Fonte: Adaptado de ROTH *et al.*, (2021).

Para as duas avaliações, foram calculados o escore $(\%) = (F + (PF * 0,5) / T) * 100$, onde "F" é preenchido, "PF" é parcialmente preenchido, "T" é o total de questões respondidas, exceto não aplicado. A partir do escore calculado adaptando-se a ferramenta SciRAP, foi determinado o risco de viés dos estudos. Nesse caso, quando o escore para relatório e qualidade metodológica foi menor ou igual a 50% foi considerado alto risco de viés, moderado de 50 a 75%, e baixo risco de viés quando maior ou igual a 75%.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. CARACTERÍSTICAS GERAIS DO ESTUDO

O Quadro 5 mostra as principais características bibliográficas dos 29 estudos incluídos no presente trabalho. A periodicidade dos artigos variou de 2012 a 2021, e os artigos contemplaram dez países, sendo que 45% dos estudos foram desenvolvidos na China e 27,5% na Coreia do Sul.

Quadro 5 – Estudos de acordo com autor, país, ano e nanopartícula
(continua)

Autor e ano	País	Título	Nanopartículas
Arranja <i>et al.</i>, 2016	Portugal	Self-assembly PEGylation assists SLN-paclitaxel delivery inducing cancer cell apoptosis upon internalization	NLSs peguilladas
Baek <i>et al.</i>, 2012	Coreia do Sul	2-Hydroxypropyl-B-cyclodextrin-modified SLN of paclitaxel for overcoming p-glycoprotein function in multidrug-resistant breast cancer cells	NLS
Baek <i>et al.</i>, 2014	Coreia do Sul	Controlled release and reversal of multidrug resistance by co-encapsulation of paclitaxel and verapamil in solid lipid nanoparticles	NLS
Baek <i>et al.</i>, 2015a	Coreia do Sul	Comparison of solid lipid nanoparticles for encapsulating paclitaxel or docetaxel	NLS
Baek <i>et al.</i>, 2015b	Coreia do Sul	Modification of paclitaxel-loaded solid lipid nanoparticles with 2-hydroxypropyl-B-cyclodextrin enhances absorption and reduces nephrotoxicity associated with intravenous injection	NLS

Quadro 5 – Estudos de acordo com autor, país, ano e nanopartícula
(continuação)

Autor e ano	País	Título	Nanopartículas
Baek et al., 2017	Coreia do Sul	A multifunctional lipid nanoparticle for co-delivery of paclitaxel and curcumin for targeted delivery and enhanced cytotoxicity in multidrug resistant breast cancer cells	NLS
Basu et al., 2021	Índia	Lipid nanocapsules co-encapsulating paclitaxel and salinomycin for eradicating breast cancer and cancer stem cells	CLN
Bu et al., 2014	China	A TPGS-incorporating nanoemulsion of paclitaxel circumvents drug resistance in breast cancer	NE
Büyükkoroglu et al., 2016	Turquia	The simultaneous delivery of paclitaxel and Herceptin using solid lipid nanoparticles: In vitro evaluation	NLS
Campos et al., 2016	Chile	Physicochemical characterization of chitosan-hyaluronan-coated solid lipid nanoparticles for the targeted delivery of paclitaxel: a proof-of-concept study in breast cancer cell	NLS
Chen et al., 2014	China	Anti-tumor activity of paclitaxel through dual-targeting lipoprotein-mimicking nanocarrier	NLS
Chen et al., 2021	China	A paclitaxel and microRNA-124 coloaded stepped cleavable nanosystem against triple negative breast cancer	NLS

Quadro 5 – Estudos de acordo com autor, país, ano e nanopartícula
(continuação)

Autor e ano	País	Título	Nanopartículas
Liu <i>et al.</i>, 2016	China	MicrorNa-200c delivered by solid lipid nanoparticles enhances the effect of paclitaxel on breast cancer stem cell	NLS e CLN
Marcial <i>et al.</i>, 2017	Brasil	Lipid-based nanoparticles as drug delivery system for paclitaxel in breast cancer treatment	NLS, CLN e NE
Meng <i>et al.</i>, 2016	China	Co-encapsulation of paclitaxel and baicalein in nanoemulsions to overcome multidrug resistance via oxidative stress augmentation and P-glycoprotein inhibition	NE
Miao <i>et al.</i>, 2013	China	Drug resistance reversal activity of anticancer drug loaded solid lipid nanoparticles in multi-drug resistant cancer cells	NLS
Qu <i>et al.</i>, 2017	China	Oral Nanomedicine Based on Multicomponent Microemulsions for Drug-Resistant Breast Cancer Treatment	Microemulsão
Romero <i>et al.</i>, 2015	Espanha	Tripalmitin nanoparticle formulations significantly enhance paclitaxel antitumor activity against breast and lung cancer cells in vitro	NLS
Swidan <i>et al.</i>, 2016	Egito	Efficacy and In Vitro Cytotoxicity of Nanostructured Lipid Carriers for Paclitaxel Delivery	CLN
Tran <i>et al.</i>, 2017	Coreia do Sul	Combination of chemopreventive agent and paclitaxel in CD440 targeted hybrid nanoparticles for breast cancer treatment	NLS

Quadro 5 – Estudos de acordo com autor, país, ano e nanopartícula
(continuação)

Autor e ano	País	Título	Nanopartículas
Valsalakumari <i>et al.</i>, 2021	Noruega	Mechanism of cellular uptake and cytotoxicity of paclitaxel loaded lipid nanocapsules in breast cancer cells	CLN
Wang <i>et al.</i>, 2017	China	Hyaluronic acid decorated pluronic P85 solid lipid nanoparticles as a potential carrier to overcome multidrug resistance in cervical and breast cancer	NLS
Xu <i>et al.</i>, 2015	Coreia do Sul	Development and evaluation of lipid nanoparticles for paclitaxel delivery: a comparison between solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers	NLS e CLN
Xu <i>et al.</i>, 2018	Coreia do Sul	Enhanced anticancer activity and intracellular uptake of paclitaxel-containing solid lipid nanoparticles in multidrug-resistant breast cancer cells	NLS
Ye <i>et al.</i>, 2016a	China	Cellular uptake mechanism and comparative evaluation of antineoplastic effects of paclitaxel-cholesterol lipid emulsion on triple-negative and non-triple-negative breast cancer cell lines	NE
Ye <i>et al.</i>, 2016b	China	Improved safety and efficacy of a lipid emulsion loaded with a paclitaxel-cholesterol complex for the treatment of breast tumors	NE

Quadro 5 – Estudos de acordo com autor, país, ano e nanopartícula
(conclusão)

Autor e ano	País	Título	Nanopartículas
Ye et al., 2021	China	Comparative colloidal stability, antitumor efficacy, and immunosuppressive effect of commercial paclitaxel nanoformulations	LP, NLS e NE
Zhao et al., 2012	China	Paclitaxel loaded folic acid targeted nanoparticles of mixed lipid-shell and polymer-core: In vitro and in vivo evaluation	NLS
Zhuang et al., 2012	China	Solid lipid nanoparticles of anticancer drugs against MCF-7 cell line and a murine breast cancer model	NLS

Legenda: NLS - nanopartículas lipídicas sólidas; CLN - carreador lipídico nanoestruturado; NE - nanoemulsão lipídica; LP- Lipossoma
Fonte: Elaborado pela autora (2023)

No quadro 5 também são mostrados os tipos de nanopartículas estudadas nos 29 artigos incluídos no presente trabalho. A maioria dos estudos (n=21) utilizou a NLS (Arranja *et al.*, 2016; Baek *et al.*, 2012; Baek *et al.*, 2014; Baek *et al.*, 2015a; Baek *et al.*, 2015b; Baek *et al.*, 2017; Büyükkoroglu *et al.*, 2016; Campos *et al.*, 2016; Chen *et al.*, 2014; Chen *et al.*, 2021; Liu *et al.*, 2016; Marcial *et al.*, 2017; Miao *et al.*, 2013; Romero *et al.*, 2015; Tran *et al.*, 2017; Wang *et al.*, 2017; Xu *et al.*, 2015; Xu *et al.*, 2018; Ye *et al.*, 2021; Zhao *et al.*, 2012; Zhuang *et al.*, 2012). A segunda nanopartícula mais utilizada foi a NE, presente em quatro estudos (Bu *et al.*, 2014; Marcial *et al.*, 2017; Meng *et al.*, 2016; Ye *et al.*, 2016a; Ye *et al.*, 2016b; Ye *et al.*, 2021). As NLSs possuem estrutura externa semelhante às NEs, apenas se diferenciam em relação ao núcleo, visto que, o seu núcleo lipídico é sólido enquanto que o núcleo da nanoemulsão é líquido (ASSIS *et al.*, 2012). O núcleo sólido pode ter vantagem sobre o núcleo líquido, já que seu uso aumenta o controle de liberação dos quimioterápicos e melhora a estabilidade de compostos lipofílicos (HELGASON *et al.*, 2009).

4.2 ENSAIOS E MODELOS UTILIZADOS NOS ESTUDOS

O quadro 6 ilustra os ensaios utilizados para avaliação das nanopartículas, bem como as linhagens celulares, os tratamentos e grupos controle utilizados, além das principais conclusões de cada trabalho.

Quadro 6 – Dados experimentais e principais conclusões dos estudos

(continua)

Trabalho	Ensaio em modelos <i>in vitro</i> de câncer de mama (método)	Linhagem celular (tipo de célula)	Grupos de tratamento	Grupos controle	Conclusões
Arranja et al., 2016	1. Citotoxicidade (MTT, 72h de exposição ao tratamento) 2. Captação celular (citometria de fluxo)	MDA-MB-231 (Câncer de mama triplo negativo)	NLS-PTX-PEG	PTX e NLS-PEG	A concentração intracelular de quimioterápicos administrados por NLS- PTX-PEG aumentou, levando ao aumento da eficácia <i>in vitro</i>
Baek et al., 2012	1. Citotoxicidade (MTT, 72h de exposição ao tratamento) 2. Captação celular (HPLC)	MCF-7 (câncer de mama) e MCF-7/ADR (Câncer de mama resistente a doxorubicina)	PTX, PS, PSC, PS branca e PSC branca	PTX sozinho, PS branca e PSC branca	PSC mostrou absorção celular melhorada em linhas de células cancerígenas em comparação com solução PTX e formulação PS. Esses resultados sugerem que a PSC pode ser um veículo promissor para uma formulação alternativa de PTX
Baek et al., 2014	1. Citotoxicidade (MTT, 72h de exposição ao tratamento) 2. Captação celular (HPLC)	MCF-7 (câncer de mama) e MCF-7/ADR (câncer de mama resistente a doxorubicina)	branca-PVS, branca-PSV, PTX, PVS, PSV e PVSV	PTX, branca PVS e branca PSV	A PeGuilação de NLS mostrou maior estabilidade, maior segurança, internalização celular controlada e melhora da eficácia <i>in vitro</i> do medicamento
Baek et al., 2015a	Citotoxicidade (MTT, 72h de exposição ao tratamento)	MCF-7 (câncer de mama) e MCF-7/ADR (câncer de mama resistente a doxorubicina)	PS1, PS2, DS1, DS2, BS1, BS2	BS1 e BS2	Usando solutol HS 15 como surfactante mostrou citotoxicidade aumentada contra MCF-7/ADR
Baek et al., 2015b	1. Citotoxicidade (MTT, 24h, 48h e 72h de exposição ao tratamento) 2. Apoptose (citometria de fluxo)	MCF-7 (câncer de mama)	PS e PSC	PTX	PSC exibiu um efeito de citotoxicidade sustentado e prolongado em células MCF-7. Além disso, tanto PS como PSC obtiveram apoptose tardia na linhagem MCF-7

Quadro 6 – Dados experimentais e principais conclusões dos estudos

(continuação)

Trabalho	Ensaio em modelos <i>in vitro</i> de câncer de mama (método)	Linhagem celular (tipo de célula)	Grupos de tratamento	Grupos controle	Conclusões
Baek et al., 2017	<ol style="list-style-type: none"> 1. Captação celular (HPLC) 2. Citotoxicidade (MTT, 24h e 48h de exposição ao tratamento) 3. Expressão de glicoproteína P (Western blotting) 	MCF-7/ADR (câncer de mama resistente a doxorubicina)	PTX, PTX+CUR, PCN, FPCN e FPCHN-30	PTX solução e PTX-CUR solução	O sistema FPCHN-30 exibiu uma citotoxicidade aumentada e absorção celular dos efeitos combinados de liberação sequencial otimizada de múltiplas drogas e receptor de folato mediado por internalização por manipulação de hidrofiliidades e conjugação de folato com lipídio
Basu et al., 2021	<ol style="list-style-type: none"> 1. Captação celular (citometria de fluxo) 2. Citotoxicidade (MTT, 48h e 72h de exposição ao tratamento) 3. Apoptose (citometria de fluxo) 4. Inibição da mamosfera (microscopia de inversão de fase) 	MCF-7 (câncer de mama)	CLN-PTX, CLN-SAL, CLN-PTX-SAL	PTX solução, SAL solução, PTX-SAL solução e CLNs brancas.	O sistema de combinação de medicamentos CLNs mostrou que eles podem erradicar tanto as células de câncer de mama quanto as células-tronco cancerígenas (mamosfera). Além disso, essa combinação diminui a dose de um medicamento individual para alcançar a maior eficácia anticancerígena
Bu et al., 2014	<ol style="list-style-type: none"> 1. Citotoxicidade (MTT, 48h de exposição ao tratamento) 2. Expressão de glicoproteína P (citometria de fluxo) 3. Níveis de ATP (kit ATP) 4. Medição do potencial transmembrana mitocondrial 5. Atividade da Caspase-3 (ensaio colorimétrico) 6. Apoptose (citometria de fluxo) 	MCF-7 (câncer de mama) e MCF-7/ADR (câncer de mama resistente a doxorubicina)	NE-PTX e PTX solução	NE branca e células sem nenhum tratamento como controle negativo.	A resistência severa à PTX em células MCF-7/ADR resistentes foi muito reduzida por NE-PTX (pela inibição da atividade da P-gp), aumento da atividade anticancerígena e melhoria da concentração do fármaco no tecido tumoral

Quadro 6 – Dados experimentais e principais conclusões dos estudos

(continuação)

Trabalho	Ensaio em modelos <i>in vitro</i> de câncer de mama (método)	Linhagem celular (tipo de célula)	Grupos de tratamento	Grupos controle	Conclusões
Büyükkoroglu et al., 2016	Citotoxicidade (MTT, 48h de exposição ao tratamento)	MDA-MB-453 (câncer de mama HER2+) e MDA-MB-231 (câncer de mama triplo negativo)	D-Herceptin, SPXHex e cSPXHex	Células sem nenhum tratamento	Herceptin® pode formar complexos com SLNs carregados com PTX aniônicos e catiônicos. Os complexos SLN carregados com PTX catiônicos/Herceptin® tiveram uma toxicidade mais alta na linhagem celular MDA-MB-453 do que Herceptin® e NLSs carregados com PTX aniônicos e catiônicos. Esses complexos tiveram toxicidades mais baixas na linhagem celular HER2-MDA-MB-231 em comparação com SLNs carregados com PTX. Esses resultados mostram que os complexos SLN carregados com PTX catiônicos/Herceptin® foram seletivos para o receptor HER2, e que eles podem ser usados para direcionar a entrega de fármacos para o tratamento de câncer de mama
Campos et al., 2016	1. Citotoxicidade (48h de exposição ao tratamento) 2. Captação celular (HPLC)	MCF-7 (câncer de mama)	NLS branca, CH-HA-NLS, PTX solução, PTX-NLS e PTX-HA-CH-NLS	NLS brancas e PTX solução	A citotoxicidade da nanopartícula carregada com CH-NA-PTX foi menor do que nas outras formulações e em relação a captação celular, a de PTX livre foi três vezes menor que SLN-PTX e seis vezes menor que PTX-HA-CH-SLN
Chen et al., 2014	1. Citotoxicidade (MTT, 48h de exposição ao tratamento) 2. Captação celular (citometria de fluxo)	MCF-7 (câncer de mama)	PTX, PTX-NLS, BSA-PTX-NL, FB-PTX-NLS, PTX-NLS branca, BSA-PTX-NLS branca e FB-PTX-NLS branca	Células sem tratamento	FB-PTX-NLS de nanopartículas que imitam lipoproteínas forneceu um direcionamento melhor do que as outras nanopartículas testadas e pode funcionar como uma estratégia para aumento de eficácia visando a entrega de PTX ao tumor
Chen et al., 2021	1. Citotoxicidade (MTT, 24h, 48h e 72h de exposição ao tratamento) 2. Captação celular 3. Migração celular e invasão 4. Apoptose (citometria de fluxo)	MDA-MB-231 (câncer de mama triplo negativo)	NR	NR	Os efeitos inibitórios de PTX/miR124-NP foram mais fortes do que as soluções de PTX e miR124 e seus NPs CaP/LNS carregados por agente único

Quadro 6 – Dados experimentais e principais conclusões dos estudos

(continuação)

Trabalho	Ensaio em modelos <i>in vitro</i> de câncer de mama (método)	Linhagem celular (tipo de célula)	Grupos de tratamento	Grupos controle	Conclusões
Liu et al., 2016	<ol style="list-style-type: none"> 1. Liberação de NLS/miRNA 2. Captação celular 3. Citotoxicidade (fosfatase ácida) 	MCF-7 (câncer de mama)	PTX e CLN-PTX	NLS-miRNA como controle negativo e células não tratadas como controle branco	<p>Foi demonstrado que os complexos SLN/miRNA possuíam a capacidade de proteger o miRNA da degradação e liberar o miRNA de forma eficaz após a absorção celular.</p> <p>Consequentemente, esta formulação poderia sensibilizar a citotoxicidade de NLC/PTX contra BCSC regulando negativamente a expressão de TUBB3. Esses resultados sugerem que o SLN catiônico pode servir como um veículo promissor para a entrega de miRNA. Além disso, a terapia combinada de miR-200c e PTX revelou uma nova estratégia terapêutica para o tratamento do câncer de mama</p>
Marcial et al., 2017	Citotoxicidade (48h de exposição ao tratamento)	MCF-7 (câncer de mama) e MDA-MB-231 (câncer de mama triplo negativo)	PTX solução e CLN-PTX	CLN branca	NLC contendo PTX mostrou maior citotoxicidade do que PTX livre contra células de câncer de mama. Os resultados sugerem que a NLC pode ser uma estratégia promissora para alcançar um efeito antitumoral eficiente no tratamento do câncer de mama.
Meng et al., 2016	<ol style="list-style-type: none"> 1. Citotoxicidade (MTT, 48h de exposição ao tratamento) 2. Captação celular (HPLC) 3. Detecção de ROS intracelular 4. Detecção de GSH intracelular 5. Atividade da Caspase-3 (ensaio colorimétrico) 6. Apoptose (citometria de fluxo) 	MCF-7 (câncer de mama) e MCF-7/Tax (Câncer de mama resistente ao Paclitaxel)	PTX solução, PTX/BA solução, PTX NE e PTX/BA NE	Células sem tratamento	PTX/BA NE exibiu um aumento da citotoxicidade <i>in vitro</i> , absorção celular e apoptose celular em comparação com PTX livre ou PTX NE em células MCF-7/Tax. A pesquisa do mecanismo demonstrou que o ROS celular aumentou, enquanto o GSH celular diminuiu em resposta ao tratamento com PTX/BA NE, com um aumento concomitante da atividade da caspase-3 nas células MCF-7/Tax
Miao et al., 2013	<ol style="list-style-type: none"> 1. Citotoxicidade (MTT, 48h de exposição ao tratamento) 2. Captação celular (HPLC) 	MCF-7 (câncer de mama) e MCF-7/ADR (Câncer de mama resistente a doxorubicina)	PTX-NLS, DOX-NLS, PTX solução e DOX solução	PTX e DOX em solução	A captação celular dos fármacos em nanopartículas é maior do que os fármacos em solução. Além disso, aumentou a citotoxicidade contra células sensíveis e multirresistentes.

Quadro 6 – Dados experimentais e principais conclusões dos estudos

(continuação)

Trabalho	Ensaio em modelos <i>in vitro</i> de câncer de mama (método)	Linhagem celular (tipo de célula)	Grupos de tratamento	Grupos controle	Conclusões
Qu et al., 2017	<ol style="list-style-type: none"> 1. Captação celular (citometria de fluxo) 2. Mecanismo de inibição da glicoproteína P (citometria de fluxo) 3. Citotoxicidade (24h e 48h de exposição ao tratamento) 4. Apoptose (Anexina) 	MCF-7 (câncer de mama) e MCF-7/ADR (Câncer de mama resistente a doxorubicina)	ETP suspensão, EC-MEs e ECG-ME	EC-MEs sem o componente G-Rh2	A propriedade de liberação controlada espaço-temporal dos ECG-MEs resultou na inibição eficiente da P-gp pelo G-Rh2 liberado inicialmente e no aumento do acúmulo intracelular pelo ETP liberado sequencialmente. Os resultados sugerem que os ECG-MEs podem ser aplicados como um sistema de entrega oral seguro e eficiente de fármacos anticancerígenos para a terapia de câncer de mama MDR.
Romero et al., 2015	<ol style="list-style-type: none"> 1. Citotoxicidade (96h de exposição após tratamento) 2. Captação celular (citometria de fluxo) 	MCF-7 (câncer de mama) MDA-MB-231 (câncer de mama triplo negativo) SKBR3 (câncer de mama) T47D (câncer de mama) MCF-10A (tecido mamário normal)	PTX-carreado com Tripalm-NLS	NR	Resultados demonstram que as novas nanopartículas lipídicas sólidas carregadas com PTX, baseadas no uso de tripalmitato de glicerila e suas modificações, aumentam significativamente a atividade antitumoral em células de câncer de mama.
Swidan et al., 2016	<ol style="list-style-type: none"> 1. Citotoxicidade (MTT, 48h de exposição após tratamento) 	MCF-7 (câncer de mama)	PTX-NLC (PTX-NLC3), PTX puro e Taxol®	NR	NLC-3 teve a melhor classificação geral em comparação com todas as fórmulas preparadas e teve IC50 significativamente menor em comparação com PTX e comparável ao de Taxol®. A formulação de PTX em NLC aumentou sua eficácia, portanto, sua dose parenteral pode ser reduzida, o que aumenta sua segurança e minimiza seus efeitos colaterais.

Quadro 6 – Dados experimentais e principais conclusões dos estudos

(continuação)

Trabalho	Ensaio em modelos <i>in vitro</i> de câncer de mama (método)	Linhagem celular (tipo de célula)	Grupos de tratamento	Grupos controle	Conclusões
Tran et al., 2017	1. Citotoxicidade (MTT, 24h e 48h de exposição ao tratamento) 2. Apoptose (Anexina)	BT-474(câncer de mama) MDA-MB-231 (câncer de mama triplo negativo)	SLN branca, Fármacos livres, IBU-PTXSLN e SLN-HA	NR	O presente estudo mostrou que a combinação de IBU e PTX exibiu efeitos sinérgicos.
Valsalakumari et al., 2021	1. Captação celular (citometria de fluxo) 2. Inibição da endocitose (citometria de fluxo) 3. Citotoxicidade (MTT, 24h, 48h e 72h de exposição ao tratamento) 4. Apoptose	MCF-7 (câncer de mama) e MDA-MB-231 (câncer de mama triplo negativo) MDA-MB-468 (câncer de mama)	PTX solução, CLN-PTX	NR	Os estudos de citotoxicidade <i>in vitro</i> revelaram que as células MDA-MB-468 foram mais sensíveis a CLNs-PTX do que as outras duas linhagens celulares, o que se correlaciona com a captação celular de CLNs-PTX nessas três linhagens celulares. Embora não tenhamos observado grande diferença na citotoxicidade de PTX, na forma livre e encapsulada em CLNs, a internalização relativamente maior da formulação de CLNs sugere uma eficácia terapêutica favorável da formulação de CLNs que deve ser mais explorada em modelos pré-clínicos de câncer de mama.
Wang et al., 2017	1. Captação celular (citometria de fluxo) 2. Citotoxicidade (MTT, 48h de exposição ao tratamento)	MCF-7 (câncer de mama)	HA-PTX-P95-NLS; PTX-P85-NLS, PTX-LNS e PTX solução	NLS branca	No presente estudo, um novo sistema de entrega HA-P85-SLN foi projetado e comparado com PTX livre. Estudos de viabilidade celular <i>in vitro</i> usando células de câncer cervical e de mama revelaram que HA-PTX-P85-SLN apresentou maior citotoxicidade do que outras formulações.
Xu et al., 2015	1. Citotoxicidade (MTT, 48h de exposição ao tratamento)	MCF-7 (câncer de mama) e MCF-7/ADR (Câncer de mama resistente a doxorubicina)	PTX-DMSO, PTX-CrEL /EtOH, PTX-NLSs, PTX-CLNs	CrEL/EtOH sem PTX, NLSs sem PTX e CLNs sem PTX	PTX em NLSs e CLNs também mostrou citotoxicidade comparável à da formulação comercial (Taxol) na linha celular de câncer de mama humano, MCF-7, e atividade anticancerígena aumentada contra linha celular de câncer MCF-7/ADR em comparação com o PTX livre sugerindo que essa formulação escapa da bomba de efluxo

Quadro 6 – Dados experimentais e principais conclusões dos estudos

(continuação)

Trabalho	Ensaio em modelos <i>in vitro</i> de câncer de mama (método)	Linhagem celular (tipo de célula)	Grupos de tratamento	Grupos controle	Conclusões
Xu et al., 2018	<ol style="list-style-type: none"> 1. Citotoxicidade (MTT, 24h, 48h e 72h de exposição ao tratamento) 2. Captação celular (ensaio BCA) 3. Efeito dos inibidores de endocitose na captação de Rho-NLSs (NR) 	MCF-7 (câncer de mama) e MCF-7/ADR (Câncer de mama resistente a doxorubicina)	DMSO, Cre+E(Taxol®), NLSs(-Ver e +Ver)	NR	A multirresistência foi revertida pela incorporação do fármaco nas nanopartículas, e a reversão foi mediada pelo aumento da absorção dela devido a evasão das bombas de efluxo nas células MCF-7/ADR. A captação aumentada também pode ser devida ao uso de diferentes vias de endocitose por NLSs em células MCF-7/ADR
Ye et al., 2016a	<ol style="list-style-type: none"> 1. Nível de expressão do receptor de LDL (ensaio imunossorvente ligado a enzima) 2. Captação celular (citometria de fluxo) 3. Citotoxicidade (CCK-8, 72h de exposição ao tratamento) 4. Apoptose (Anexina) 5. Penetração do esferóide e inibição do crescimento (NR) 6. Mecanismo de internalização celular e destino intracelular (NR) 	MCF-7 (câncer de mama) e MDA-MB-231 (câncer de mama triplo negativo)	Taxol®, PTX Emul, PTX-CH Emul	Células não tratadas	PTX-CH Emul aumentou dramaticamente a entrega intracelular de PTX em células MDA-MB-231 com superexpressão de LDLR via endocitose mediada por LDLR, resultando em eficácia antitumoral <i>in vitro</i> . Além disso, PTX-CH Emul exibiu superioridade em eficácia antitumoral <i>in vitro</i> , maior eficiência de penetração de esferóides tumorais e maior distribuição da região tumoral na linhagem celular MDA-MB-231 em comparação com a linhagem celular MCF-7 o que pode ser atribuído ao perfil de expressão mais abundante de LDLR na célula MDA-MB-231.
Ye et al., 2016b	<ol style="list-style-type: none"> 1. Citotoxicidade (CCK-8, 72h de exposição ao tratamento) 2. Captação celular (NR), 3. Inibição do crescimento de esferóides (NR) 	MDA-MB-231 (câncer de mama triplo negativo)	Emulsão sem PTX, PTX-CH-Emul, PTX-Emul e Taxol	Células não tratadas	Os resultados do estudo sugerem que a emulsão lipídica baseada no complexo paclitaxel-colesterol tem grande potencial clínico para o tratamento de tumores de mama.
Ye et al., 2021	<ol style="list-style-type: none"> 1. Apoptose (Anexina) 2. Inibição do crescimento de esferóides (NR) 	4TI (câncer de mama modelo animal)	PTX-Emul, PTX-NLS e PTX-LP	Células não tratadas	Em comparação com o lipossoma PTX e a nanopartícula de PTX, a emulsão de PTX foi superior na indução de apoptose e teve um efeito inibitório marcadamente mais pronunciado nos esferóides do tumor 4T1

Quadro 6 – Dados experimentais e principais conclusões dos estudos

(conclusão)

Trabalho	Ensaio em modelos <i>in vitro</i> de câncer de mama (método)	Linhagem celular (tipo de célula)	Grupos de tratamento	Grupos controle	Conclusões
Zhao <i>et al.</i> , 2012	1. Captação celular (citometria de fluxo) 2. Citotoxicidade (MTT, 72h de exposição ao tratamento)	4TI (câncer de mama modelo animal)	Taxol, PTX-PLGA NPs, LPNPs e FLPNPs	NR	O ensaio de citotoxicidade <i>in vitro</i> confirmou que os FLPNPs carregados com PTX têm uma citotoxicidade mais alta do que a formulação PTX comercial.
Zhuang <i>et al.</i> , 2012	Citotoxicidade (MTT, 24h, 48h e 72h de exposição ao tratamento)	MCF-7 (câncer de mama)	MTO-NLS, MTO livre, PTX-NLS, PTX livre, MTX-NLS, MTX livre	NR	Pode-se chegar à conclusão de que fármacos anticancerígenos transportados por NLS, incluindo mitoxantrona, metotrexato e paclitaxel, podem ser mais eficazes do que os fármacos livres para o tratamento do câncer de mama.

Fonte: Elaborado pela autora (2023)

Legenda: NLS-PTX-PEG - nanopartícula lipídica sólida peguillada carregada com paclitaxel; NLS-PEG - nanopartícula lipídica sólida peguillada; PTX - paclitaxel; PS - nanopartícula lipídica sólida carregada com paclitaxel; PSC - nanopartícula lipídica sólida modificada com 2-hidroxiopropil-b-ciclodextrina carregada com paclitaxel; PVS - nanopartícula lipídica sólida carregada com paclitaxel e verapamil; PSV - nanopartícula lipídica sólida carregada com paclitaxel e depois adicionado verapamil com 2-hidroxiopropil-b-ciclodextrina; PVSV - nanopartícula lipídica sólida carregada com paclitaxel e verapamil e depois adicionado verapamil com 2-hidroxiopropil-b-ciclodextrina; PS1- NLS carregada com PTX sem solutol HS15; PS2 - NLS carregada com PTX com solutol HS15; DS1- NLS carregada com docetaxel sem solutol HS15; DS2 - NLS carregada com docetaxel com solutol HS15; BS1- NLS branca 1; BS2 - NLS branca 2; PTX+CUR - paclitaxel e curcumina em solução; PCN - NLS carregada com PTX e Curcumina; FPCN - NLS carregada com curcumina conjugada com folato e paclitaxel; FPCN-30 - NLS carregada com paclitaxel conjugado com folato e co-carregadas curcumina/2-hidroxiopropil-b-ciclodextrina; CLN-PTX - carreador lipídico nanoestruturado com paclitaxel; CLN-SAL - carreador lipídico nanoestruturado com salinomicina; CLN-PTX-SAL= carreador lipídico nanoestruturado com paclitaxel e salinomicina; NE-PTX - nanoemulsão com paclitaxel; SPXHex - NLS carregada com paclitaxel e D-Herceptin; cSPXHex - NLS carregada com paclitaxel e Herceptin; PTX-NLS - nanopartículas lipídicas carregadas com paclitaxel; PTX-HA-CH-NLS - nanopartículas lipídicas carregadas com paclitaxel e revestidas com quitosana-hialuronan; BSA-PTX-NLS - nanopartículas lipídicas sólidas carregadas com paclitaxel e revestido com albumina sérica natural; FB-PTX-NLS - nanopartículas lipídicas sólidas carregadas com paclitaxel e revestido com albumina sérica modificada com ácido fólico; NR - não relatado; PTX/miR124-NP - NLS carregado com paclitaxel e miR124; ROS - espécies reativas de oxigênio; GSH - glutatona reduzida; PTX/BA - solução de paclitaxel com baicaleína; PTX/BA-NE - nanoemulsão com paclitaxel e baicaleína; EC-MEs - microemulsão de óleo de semente de coix carregada com etoposide; ETP - etoposide; ECG-ME - microemulsão de óleo de semente de coix carregada com etoposide e G-Rh2; G-Rh2 - Ginsenoside Rh2; HA-PTX-P95-NLS - nanopartícula lipídica sólida revestida com ácido hialurônico com *pluronic* 85 e carregada com paclitaxel; PTX-P85-NLS - nanopartícula lipídica sólida revestida com *pluronic* 85 e carregada com paclitaxel; PTX-CrEL/EtOH - formulação de Taxol; DMSO - dimetilsulfóxido; Cre+E - Cremophor e Etanol; NLSs(-Ver e +Ver) - nanopartículas lipídicas sólidas carregadas com paclitaxel com/sem verapamil; PTX Emul - nanoemulsão de paclitaxel; PTX-CH Emul - nanoemulsão com colesterol e paclitaxel; PTX-LP - lipossoma carregado com paclitaxel; PTX-PLGA NPs - nanopartículas lipídicas carregadas com paclitaxel e poli(D,L-láctido-co-glicólido); LPNPs - lipossoma polimérico; FLPNPs - nanopartículas lipídicas modificadas com ácido fólico e núcleo polimérico; MTO-NLS - nanopartícula lipídica sólida carregada com mitoxantrona; MTO - mitoxantrona; MTX-NLS - nanopartícula lipídica sólida carregada com metotrexato; MTX - metotrexato.

Dos 29 estudos analisados, oito estudos utilizaram somente a linhagem celular MCF-7 (Baek *et al.*, 2015b; Basu *et al.*, 2021; Campos *et al.*, 2016; Chen *et al.*, 2014; Liu *et al.*, 2016; Swidan *et al.*, 2016; Wang *et al.*, 2017; Zhuang *et al.*, 2012). Esta é uma linhagem de câncer de mama que expressa os receptores hormonais de progesterona e estrogênio, caracterizando como tipo Luminal A e Luminal B, ou seja, é um tipo que possui um melhor prognóstico. Outros oito estudos (Baek *et al.*, 2012; Baek *et al.*, 2014; Baek *et al.*, 2015a; Bu *et al.*, 2014; Miao *et al.*, 2013; Qu *et al.*, 2017; Xu *et al.*, 2015; Xu *et al.*, 2018) também utilizaram a linhagem MCF-7, porém também realizaram testes na linhagem MCF-7/ADR, que são células de câncer de mama multirresistentes ao quimioterápicos por possuir uma alta expressão da glicoproteína P (P-gp) (KE *et al.*, 2010). A P-gp é uma proteína da família de transportadores ABC e atua como barreira fisiológica uma vez que expulsa toxinas e xenobióticos para o exterior das células (MURIITHI *et al.*, 2020), ou seja, é uma proteína responsável pela resistência múltipla aos fármacos.

O terceiro tipo de linhagem celular mais utilizado (n=3) foi a MDA-MB 231 (Arranja *et al.*, 2016; Chen *et al.*, 2021; Ye *et al.*, 2016b), que também é de câncer de mama, porém é triplo negativo, ou seja, aquele que possui o pior prognóstico (mais agressivo) (DENT *et al.*, 2007).

Em resumo, a maioria dos estudos encontrou que a formulação das nanopartículas teve uma maior captação pelas células cancerígenas quando comparadas com o fármaco fora da formulação. Além da maior captação, essas formulações também demonstraram uma maior citotoxicidade quando comparada com paclitaxel na sua forma livre ou com o Taxol®, sugerindo então que essas partículas podem ser mais eficientes no tratamento do câncer de mama do que os fármacos livres. Ademais, essas formulações demonstraram ser efetivas na linhagem celular MCF-7/ADR, ou seja, possuem eficácia sob a resistência múltipla aos fármacos. Por fim, as nanopartículas também foram eficazes na inibição do crescimento de células tronco tumorais representadas nos estudos pelas mamosferas (Basu *et al.*, 2021; Ye *et al.*, 2016a; Ye *et al.*, 2016b; Ye *et al.*, 2021).

4.3 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE RELATÓRIO DOS ESTUDOS

A partir do escore individual calculado com a ferramenta SciRAP, adaptou-se uma classificação do risco de viés de qualidade de relatório para os 29 estudos

analisados. Conforme demonstrado no Quadro 7, a maioria dos estudos (n=21) apresentou baixo risco de viés de qualidade de relatório. Os demais estudos apresentaram risco moderado: Baek *et al.*, 2015a; Bu *et al.*, 2014; Buyukkoroglu *et al.*, 2016; Chen *et al.*, 2021; Miao *et al.*, 2013; Romero *et al.*, 2015; Swidan *et al.*, 2016; Zhuang *et al.*, 2012.

Quadro 7 - Avaliação da qualidade de relatório conforme critérios da ferramenta SciRAP

(continua)

Avaliação dos critérios/Estudos	E1	E2	E3	E4	E5	E6	E7	E8	E9	E10	E11	E12	E13	E14	E15	E16	E17	E18	E19	E20	E21	E22	E23	E24	E25	E26	E27	E28	E29
Composto teste e controle																													
1.	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F
2.	F	NF	NF	NF	NF	NF	F	NF	F	NF	NF	F	NF	F	F	NF	F	NF	F	NF	F	NF	F	F	NF	NF	NF	NF	NF
3.	NF	F	F	F	F	F	F	F	NF	NF	F	NF	NF	F	NF	F	F	PF	F	F	F	F	F	NF	NF	F	NF	F	F
4.	F	NF	F	F	F	F	F	F	NF	NF	F	PF	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	PF	F	NF	F	F
Sistema teste																													
5.	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	NF	F
6.	F	F	F	NF	F	F	F	F	NF	F	F	F	NF	F	F	F	NF	F	NF	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F
7.	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F
8.	NF	PF	PF	PF	PF	PF	PF	PF	PF	PF	PF	NF	PF	PF	PF	PF	PF	NF	NF	PF	F	PF	PF	PF	PF	PF	PF	PF	PF
9.	F	F	F	NF	F	F	F	F	NF	F	F	NF	F	NF	F	F	F	NF	NF	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F
10	PF	PF	PF	NF	PF	PF	PF	PF	PF	PF	PF	NF	PF	PF	PF	PF	PF	NF	PF	PF	F	PF	PF	PF	PF	PF	PF	PF	PF
11.	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	F	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF	NF
12	F	F	F	F	PF	PF	F	NF	PF	F	F	NF	F	F	F	NF	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	PF	F	F

Legenda: E1 - Arranja *et al.*, 2016; E2 - Baek *et al.*, 2012; E3 - Baek *et al.*, 2014; E4 - Baek *et al.*, 2015a; E5 - Baek *et al.*, 2015b; E6 - Baek *et al.*, 2017; E7 - Basu *et al.*, 2021; E8 - Bu *et al.*, 2014; E9 - Büyükkoroglu *et al.*, 2016; E10 - Campos *et al.*, 2016; E11 - Chen *et al.*, 2014; E12 - Chen *et al.*, 2021; E13 - Liu *et al.*, 2016; E14 - Marcial *et al.*, 2017; E15 - Meng *et al.*, 2016; E16 - Miao *et al.*, 2013; E17 - Qu *et al.*, 2017; E18 - Romero *et al.*, 2015; E19 - Swidan *et al.*, 2016; E20 - Tran *et al.*, 2017; E21 - Valsalakumari *et al.*, 2021; E22 - Wang *et al.*, 2017; E23 - Xu *et al.*, 2015; E24 - Xu *et al.*, 2018; E25 - Ye *et al.*, 2016a; E26 - Ye *et al.*, 2016b; E27 - Ye *et al.*, 2021; E28 - Zhao *et al.*, 2012; E29 - Zhuang *et al.*, 2012; F- *fulfilled* (do inglês, preenchido); NF- *not fulfilled* (do inglês, não preenchido); PF- *partially fulfilled* (do inglês, Parcialmente preenchido); A- alto risco de viés ($\leq 50\%$); B - baixo risco de viés ($\geq 75\%$); M - moderado risco de viés (50-75%); 1 a 22 - Critérios SciRAP para avaliação de qualidade dos relatórios de estudos conforme descrito no Quadro 3.

Quadro 7 - Avaliação da qualidade de relatório conforme critérios da ferramenta SciRAP

(conclusão)

Avaliação dos critérios/Estudos	E1	E2	E3	E4	E5	E6	E7	E8	E9	E10	E11	E12	E13	E14	E15	E16	E17	E18	E19	E20	E21	E22	E23	E24	E25	E26	E27	E28	E29	
Administração do composto teste																														
13.	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	NF	F	F	F	F	F	NF	PF	F	F	PF	F	F	PF	PF	F	F	F	
14.	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	NF	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	
15.	F	F	F	F	F	F	F	NF	F	F	F	NF	F	F	F	F	NF	F	F	PF	PF	F	F	NF	F	F	F	F	NF	
Coleta de dados e análise																														
16.	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	
17.	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	
18.	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	
Coleta de dados e análise																														
19.	F	F	F	F	PF	PF	F	PF	PF	F	F	PF	F	F	F	PF	F	PF	PF	F	F	F	F	F	F	F	F	F	PF	F
20.	F	F	F	NF	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	NF	F	F	NF	NF	NF	F	NF	F	F	F	F	F	F	
Financiamento e conflito de interesses																														
21.	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	NF	F	NF	F	F	F	F	F	F	NF	
22.	F	F	NF	F	F	F	F	NF	F	F	F	F	F	F	F	NF	NF	NF	F	F	F	F	F	F	F	NF	F	NF	NF	
Escore Scirap	84	82	82	70	82	82	91	70	68	77	86	59	77	86	86	70	77	59	70	75	93	75	86	82	77	80	75	75	73	
RISCO DE VIÉS ADAPTADO A PARTIR DO ESCORE (ALTO ≤ 50, MODERADO 50-75%, BAIXO ≥75%)	B	B	B	M	B	B	B	M	M	B	B	M	B	B	B	M	B	M	M	B	B	B	B	B	B	B	B	B	M	

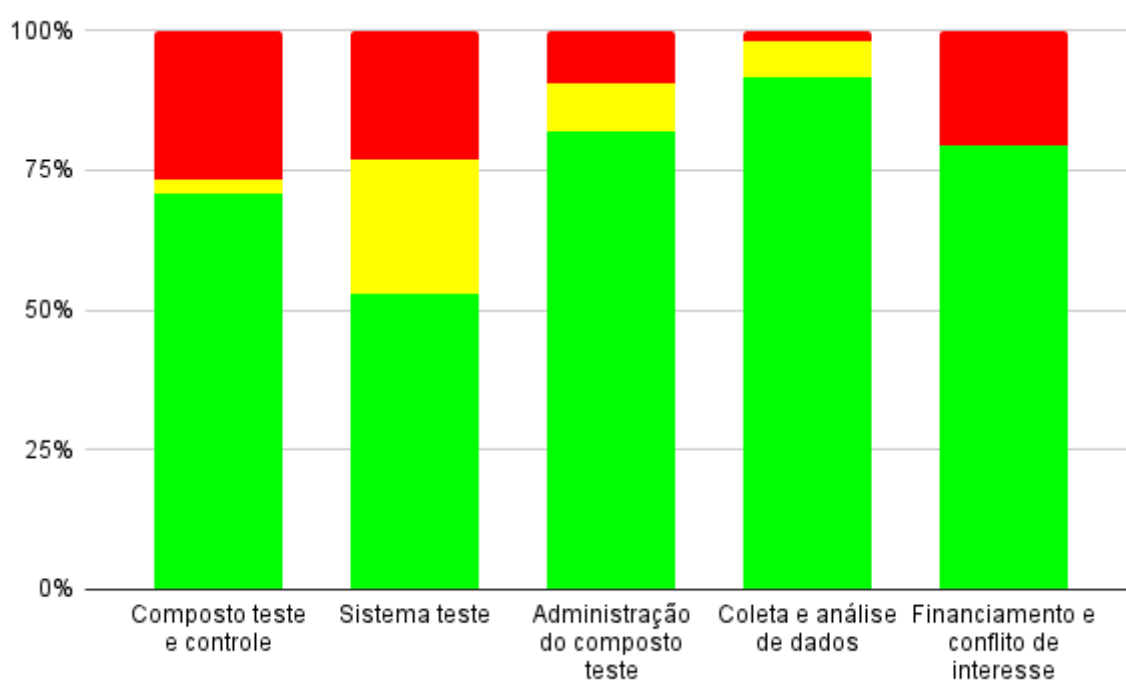
Legenda: E1 - Arranja *et al.*, 2016; E2 - Baek *et al.*, 2012; E3 - Baek *et al.*, 2014; E4 - Baek *et al.*, 2015a; E5 - Baek *et al.*, 2015b; E6 - Baek *et al.*, 2017; E7 - Basu *et al.*, 2021; E8 - Bu *et al.*, 2014; E9 - Büyükkoroglu *et al.*, 2016; E10 - Campos *et al.*, 2016; E11 - Chen *et al.*, 2014; E12 - Chen *et al.*, 2021; E13 - Liu *et al.*, 2016; E14 - Marcial *et al.*, 2017; E15 - Meng *et al.*, 2016; E16 - Miao *et al.*, 2013; E17 - Qu *et al.*, 2017; E18 - Romero *et al.*, 2015; E19 - Swidan *et al.*, 2016; E20 - Tran *et al.*, 2017; E21 - Valsalakumari *et al.*, 2021; E22 - Wang *et al.*, 2017; E23 - Xu *et al.*, 2015; E24 - Xu *et al.*, 2018; E25 - Ye *et al.*, 2016a; E26 - Ye *et al.*, 2016b; E27 - Ye *et al.*, 2021; E28 - Zhao *et al.*, 2012; E29 - Zhuang *et al.*, 2012; F- fulfilled (do inglês, preenchido); NF- not fulfilled (do inglês, não preenchido); PF- partially fulfilled (do inglês, Parcialmente preenchido); A- alto risco de viés (≤ 50%); B - baixo risco de viés (≥75%); M - moderado risco de viés (50-75%); 1 a

22 - Critérios SciRAP para avaliação de qualidade dos relatórios de estudos conforme descrito no Quadro 3

Fonte: Elaborado pela autora (2023)

A Figura 4 resume a qualidade de relatório de todos os estudos nos diferentes domínios avaliados, permitindo a identificação dos pontos fortes e fracos que vão refletir na confiabilidade dos estudos. Nota-se que em todos os domínios houve alguma percentagem de itens/critérios não atendidos ou parcialmente atendidos pelos estudos. O domínio com maior percentagem de itens não atendidos foi o de “composto teste e controle”, seguido do “sistema teste”, “financiamento e conflito de interesse”, “administração do composto teste” e por fim, “coleta e análise de dados”.

Figura 4 – Resumo da qualidade de relatório dos estudos



Fonte: Elaborado pela autora (2023)

Legenda: Porcentagem de critérios julgados como “Preenchidos” (verde), “Parcialmente preenchidos” (amarelo), “Não preenchidos” (vermelho).

O domínio de “composto teste e controle” teve um maior número de estudos com critérios não preenchidos, principalmente em relação à ausência de declaração tanto da pureza do composto utilizado, assim como do veículo empregado (Quadro 7). Já em relação ao “sistema teste”, segundo maior domínio em critérios não preenchidos nos estudos (Figura 4), destacou-se a descrição não adequada (parcialmente preenchida ou não preenchida) das condições de cultivo e manutenção celular como: não indicação das condições de umidade, do número de passagens das

células utilizadas, da composição do meio de cultivo utilizado e também não descrição das medidas de controle de contaminação, como o rastreamento de micoplasma (BAL-PRICE *et al.*, 2011).

Com relação ao domínio “financiamento e conflito de interesses”, nove estudos não relataram se havia conflitos de interesses e três não declararam a fonte de financiamento do estudo (Quadro 7). Esta é uma prática comum em estudos, porém pode comprometer a confiabilidade destes, pois não se sabe se há alguma empresa beneficiada pelo estudo ou algum interesse financeiro envolvido (NATURE PORTIFOLIO, 2023).

Em relação ao domínio de “administração do composto teste”, foi observado que em cinco estudos houve a ausência de descrição se os experimentos foram realizados em três replicatas (Quadro 7). Considera-se que o ideal é de que cada experimento seja realizado, no mínimo, três vezes para que se possa verificar a variabilidade e replicabilidade do experimento (CAMPOS, 2000).

Por fim, o domínio com menor porcentagem de critérios não atendidos se refere ao de “coleta e análise de dados” (Figura 4), no qual houve estudos que não descreveram se foi realizada a análise estatística, ou ainda, não descreveram como foi realizada esta análise (Quadro 7). A estatística é de extrema importância para um estudo, visto que, ela permite ao leitor conseguir interpretar as informações advindas dos dados coletados pelo estudo e para saber se estes dados possuem diferença significativa (RODRIGUES *et al.*, 2017).

4.4 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS

Conforme demonstrado no Quadro 8, oito estudos apresentaram moderado risco de viés metodológico (BAEK *et al.*, 2015a; BU *et al.*, 2014; BUYUKKOROGLU *et al.*, 2016; CHEN *et al.*, 2021; LIU *et al.*, 2016; ROMERO *et al.*, 2015; XU *et al.*, 2018; YE *et al.*, 2021). Os demais estudos avaliados apresentaram baixo risco de viés (Quadro 8).

Quadro 8 - Avaliação da qualidade metodológica conforme critérios da ferramenta SciRAP

(continua)

Avaliação dos critérios/Estudos	E1	E2	E3	E4	E5	E6	E7	E8	E9	E10	E11	E12	E13	E14	E15	E16	E17	E18	E19	E20	E21	E22	E23	E24	E25	E26	E27	E28	E29	
1.	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	
2.	F	NF	NF	NF	NF	NF	F	NF	F	NF	NF	F	NF	F	F	NF	F	NF	F	NF	F	NF	F	F	NF	NF	NF	NF	NF	
3.	F	F	F	F	F	F	NF	F	F	F	F	F	F	F	NF	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	NF	F	F
4.	NF	F	F	F	F	F	F	F	NF	NF	F	NF	NF	F	NF	F	F	NF	NF	F	NF	F	F	NF	F	F	NF	F	F	
5.	NF	NF	F	NF	F	F	F	F	NF	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	NF	NF	NF	F	NF	F	F
Sistema de teste																														
6.	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	NF	F	
7.	PF	PF	PF	NF	PF	PF	PF	PF	NF	PF	PF	NF	PF	PF	PF	PF	PF	NF	NF	PF	F	PF	PF	PF	PF	PF	PF	PF	PF	PF
Administração do composto teste																														
8.	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	NF	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	
9.	F	F	F	F	PF	PF	F	NF	PF	F	F	PF	F	F	F	NF	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F
10.	F	NF	F	NF	NF	NF	NF	NF	PF	F	NF	NF	NF	F	NF	F	PF	NF	PF	PF	F	PF	PF	PF	F	F	NF	NF	NF	

Legenda: E1 - Arranja *et al.*, 2016; E2 - Baek *et al.*, 2012; E3 - Baek *et al.*, 2014; E4 - Baek *et al.*, 2015a; E5 - Baek *et al.*, 2015b; E6 - Baek *et al.*, 2017; E7 - Basu *et al.*, 2021; E8 - Bu *et al.*, 2014; E9 - Büyükkoroglu *et al.*, 2016; E10 - Campos *et al.*, 2016; E11 - Chen *et al.*, 2014; E12 - Chen *et al.*, 2021; E13 - Liu *et al.*, 2016; E14 - Marcial *et al.*, 2017; E15 - Meng *et al.*, 2016; E16 - Miao *et al.*, 2013; E17 - Qu *et al.*, 2017; E18 - Romero *et al.*, 2015; E19 - Swidan *et al.*, 2016; E20 - Tran *et al.*, 2017; E21 - Valsalakumari *et al.*, 2021; E22 - Wang *et al.*, 2017; E23 - Xu *et al.*, 2015; E24 - Xu *et al.*, 2018; E25 - Ye *et al.*, 2016a; E26 - Ye *et al.*, 2016b; E27 - Ye *et al.*, 2021; E28 - Zhao *et al.*, 2012; E29 - Zhuang *et al.*, 2012; F- fulfilled (do inglês, preenchido); NF- not fulfilled (do inglês, não preenchido); PF- partially fulfilled (do inglês, Parcialmente preenchido); A- alto risco de viés ($\leq 50\%$); B - baixo risco de viés ($\geq 75\%$); M - moderado risco de viés (50-75%); 1 a 22 - Critérios SciRAP para avaliação de qualidade metodológica de estudos conforme descrito no Quadro 4.

Quadro 8 - Avaliação da qualidade metodológica conforme critérios da ferramenta SciRAP

(conclusão)

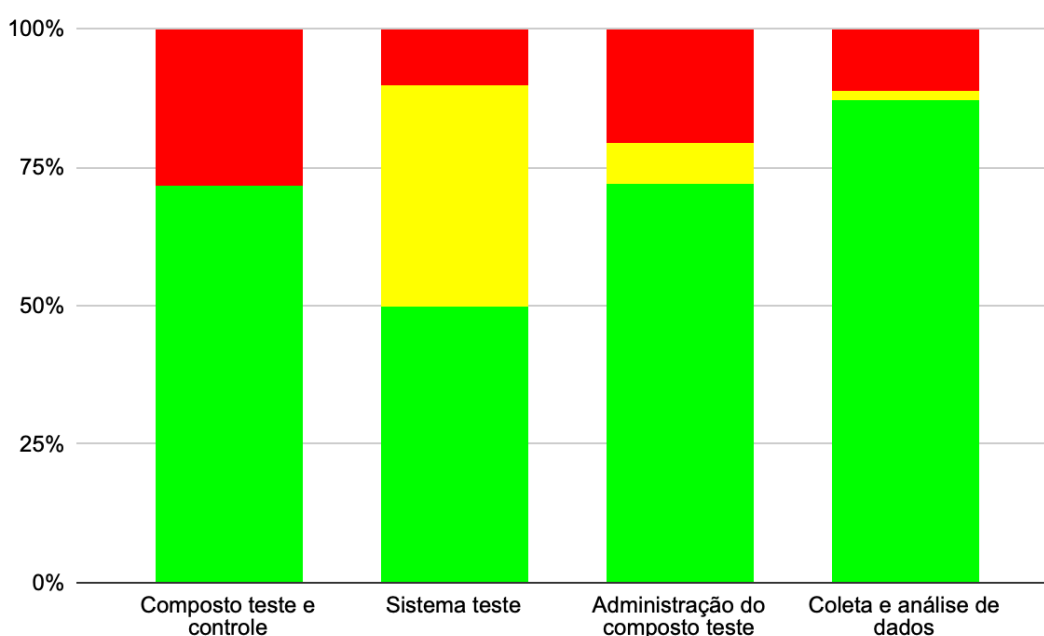
Avaliação dos critérios/Estudos	E1	E2	E3	E4	E5	E6	E7	E8	E9	E10	E11	E12	E13	E14	E15	E16	E17	E18	E19	E20	E21	E22	E23	E24	E25	E26	E27	E28	E29
Coleta de dados e análise																													
11.	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F
12.	F	F	F	F	F	F	F	NF	F	F	F	NF	NF	F	F	F	NF	F	F	PF	PF	F	F	NF	F	F	F	F	NF
13.	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F
14.	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
15.	F	F	F	NF	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	NF	F	F	NF	NF	NF	F	NF	NF	F	F	F	F	F
Escore Scirap	86	75	89	64	78	78	82	68	71	82	82	67	67	96	75	75	86	64	75	75	82	86	78	64	75	89	61	75	75
RISCO DE VIÉS ADAPTADO A PARTIR DO ESCORE (ALTO ≤ 50, MODERADO 50-75%, BAIXO ≥75%)	B	B	B	M	B	B	B	M	M	B	B	M	M	B	B	B	B	M	B	B	B	B	B	M	B	B	M	B	B

Legenda: E1 - Arranja *et al.*, 2016; E2 - Baek *et al.*, 2012; E3 - Baek *et al.*, 2014; E4 - Baek *et al.*, 2015a; E5 - Baek *et al.*, 2015b; E6 - Baek *et al.*, 2017; E7 - Basu *et al.*, 2021; E8 - Bu *et al.*, 2014; E9 - Büyükkoroglu *et al.*, 2016; E10 - Campos *et al.*, 2016; E11 - Chen *et al.*, 2014; E12 - Chen *et al.*, 2021; E13 - Liu *et al.*, 2016; E14 - Marcial *et al.*, 2017; E15 - Meng *et al.*, 2016; E16 - Miao *et al.*, 2013; E17 - Qu *et al.*, 2017; E18 - Romero *et al.*, 2015; E19 - Swidan *et al.*, 2016; E20 - Tran *et al.*, 2017; E21 - Valsalakumari *et al.*, 2021; E22 - Wang *et al.*, 2017; E23 - Xu *et al.*, 2015; E24 - Xu *et al.*, 2018; E25 - Ye *et al.*, 2016a; E26 - Ye *et al.*, 2016b; E27 - Ye *et al.*, 2021; E28 - Zhao *et al.*, 2012; E29 - Zhuang *et al.*, 2012; F- *fulfilled* (do inglês, preenchido); NF- *not fulfilled* (do inglês, não preenchido); PF- *partially fulfilled* (do inglês, Parcialmente preenchido); A- alto risco de viés (≤ 50%); B - baixo risco de viés (≥75%); M - moderado risco de viés (50-75%); 1 a 22 - Critérios SciRAP para avaliação de qualidade metodológica de estudos conforme descrito no Quadro 4.

Fonte: Elaborado pela autora (2023).

Todos os domínios de avaliação da qualidade metodológica (composto teste e teste; sistema teste; administração do composto teste; e coleta e análise de dados) apresentaram alguma porcentagem de itens não preenchidos ou parcialmente preenchidos pelos estudos (Figura 5). Nesse caso, o domínio com maior porcentagem de quesitos não atendidos foi o de “composto teste e controle”, seguido de “administração do composto teste”, “coleta e análise dos dados” e por fim “sistema teste”.

Figura 5 – Resumo da qualidade metodológica dos estudos



Fonte: Elaborado pela autora (2023)

Legenda: Porcentagem de critérios julgados como “Preenchidos” (verde), “Parcialmente preenchidos” (amarelo), “Não preenchido” (vermelho).

O domínio de “composto teste e controle” teve um maior número de estudos com critérios não preenchidos, principalmente por não ser declarada a pureza do composto utilizado e/ou por não ser possível rastrear o composto. É importante um estudo relatar a pureza do seu composto, visto que, impurezas significativas podem afetar a toxicidade deste composto (SCIRAP, 2023). Ainda em relação ao composto teste, destaca-se também a não inclusão de um grupo controle do veículo utilizado

em 12 estudos (Quadro 8), e este é um fator crítico para se analisar os efeitos relacionados ao tratamento testado (SCIRAP, 2023).

A ausência de descrição apropriada das condições de teste foi observada em 12 estudos (10 estudos com quesito não preenchido e dois com quesito parcialmente preenchido) sendo, portanto, o critério de maior destaque no domínio de “administração do composto teste” (Quadro 8). Cabe salientar que esse quesito inclui a descrição de condições de cultivo celular durante e após a exposição ao composto ou formulação testada e dessa forma, é item relevante para a reprodutibilidade dos estudos.

Ainda, com relação ao domínio “coleta e análise de dados”, notou-se que seis estudos não fizeram o mínimo de três experimentos independentes, ou seja, o tamanho da amostra pode não ser grande o suficiente para garantia de poder estatístico suficiente para detecção de efeitos nos parâmetros analisados (SCIRAP, 2023), já que, não pode verificar a variabilidade e replicabilidade do experimento (CAMPOS, 2000). Ademais, sete estudos não descreveram se foi realizada a análise estatística ou não descreveram como foi realizada esta análise (Quadro 8), e considera-se este um quesito fundamental para interpretação de resultados de um trabalho (RODRIGUES *et al.*, 2017).

Por fim, domínio “sistema teste” teve a menor proporção de quesitos não preenchidos pelos estudos. No entanto, observou-se muitos itens constaram como parcialmente preenchidos (Figura 5). O item que requer maior atenção nesse sentido, e que está associado a medidas de boas práticas de cultura celular (BAL-PRICE *et al.*, 2011), se refere a descrição de condições de cultivo incluindo condições de umidade e medidas de controle de contaminação (como o rastreamento de Micoplasma).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A ferramenta utilizada neste trabalho para a análise de confiabilidade a partir da avaliação de qualidade metodológica e de relatório foi o SciRAP, que é uma plataforma baseada em uma planilha com os critérios que devem ser respondidos com preenchido, parcialmente preenchido ou não preenchido. A aplicação da ferramenta resulta em um perfil de cores e um resumo que proporcionam uma visão geral da qualidade do relatório e da metodologia e conseqüentemente, da confiabilidade dos estudos. Com a aplicação deste programa, podemos ter uma compreensão maior dos estudos, identificar os pontos fortes e fracos dos mesmos, ampliando também a possibilidade de avaliação se as evidências geradas são suficientes para que os estudos sejam continuados em etapas pré-clínicas *in vivo* e posteriormente, estudos clínicos, por exemplo. Assim, além de se estimular a realização de pesquisas mais refinadas e confiáveis, há menor necessidade da realização de pesquisas em animais, caso as evidências geradas não sejam adequadas. No entanto, para uma avaliação mais completa da qualidade das evidências geradas é importante ainda realizar outras etapas não contempladas no presente trabalho e que incluem avaliação de relevância e divisão dos estudos em diferentes categorias de confiabilidade (confiável sem restrições, confiável com restrições e não confiável).

Não obstante, os estudos incluídos neste trabalho descrevem resultados que parecem ser promissores para que os sistemas testados tenham continuidade em estudos pré-clínicos e eventualmente clínicos. Isso porque estes estudos demonstraram que as nanopartículas podem aumentar a eficácia dos quimioterápicos testados ao melhorar a solubilidade dos mesmos, o que pode resultar em uma melhor biodisponibilidade e distribuição dos medicamentos no corpo. Além disso, os estudos mostraram que essas nanopartículas tem potencial para superar a resistência ao PTX observada em certos subtipos de câncer de mama. Ademais, essas nanopartículas podem ser projetadas para liberar o PTX de maneira controlada e direcionada para as células cancerígenas, reduzindo a toxicidade para os tecidos saudáveis circundantes. No entanto, é importante observar que embora os resultados descritos sejam interessantes, ainda existem várias etapas a serem percorridas antes que essas nanopartículas lipídicas possam ser utilizadas na prática clínica. São necessários diversos estudos adicionais para avaliação da segurança, eficácia e farmacocinética

dessas nanopartículas, inicialmente em modelos animais para depois serem aplicados em humanos.

REFERÊNCIAS

AFZAL, Muhammad; AMEEDUZZAFAR; ALHARBI, Khalid Saad; ALRUWAILI, Nabil K; AL-ABASSI, Fahad A.; AL-MALKI, Abdulrahman Al Labeed; KAZMI, Imran; KUMAR, Vikas; KAMAL, Mohammad Amjad; NADEEM, Muhammad Shahid. Nanomedicine in treatment of breast cancer – A challenge to conventional therapy. **Seminars In Cancer Biology**, [S.l.], v. 69, p. 279-292, fev. 2021

ALCALÁ-ALCALÁ, S. QUINTANAR-GUERRERO, D. La terapia a nanoescala: ensamblaje de estructuras liberadoras de fármacos. Mundo nano. Revista interdisciplinaria en nanociencias y nanotecnología, v. 7, n. 12, p. 32–48, 2014.

ARRANJA, Alexandra; GOUVEIA, Luís F.; GENER, Petra; RAFAEL, Diana F.; PEREIRA, Carolina; SCHWARTZ, Simó; VIDEIRA, Mafalda A. Self-assembly PEGylation assists SLN-paclitaxel delivery inducing cancer cell apoptosis upon internalization. **International Journal Of Pharmaceutics**, [S.l.], v. 501, n. 1-2, p. 180-189, mar. 2016.

ASSIS, Letícia Marques de; ZAVAREZE, Elessandra de Rosa; PRENTICE-HERNÁNDEZ, Carlos; SOUZA-SOARES, Leonor Almeida de. Revisão: características de nanopartículas e potenciais aplicações em alimentos. **Brazilian Journal of Food Technology**, [S.L], v. 15, n.2, p.99-109, 24 abr. 2012.

BAEK, Jong-Suep; CHO, Cheong-Weon. 2-Hydroxypropyl- β -cyclodextrin-modified SLN of paclitaxel for overcoming p-glycoprotein function in multidrug-resistant breast cancer cells. **Journal Of Pharmacy And Pharmacology**, [S.l.], v. 65, n. 1, p. 72-78, 13 ago. 2012.

BAEK, Jong-Suep; CHO, Cheong-Weon. A multifunctional lipid nanoparticle for co-delivery of paclitaxel and curcumin for targeted delivery and enhanced cytotoxicity in multidrug resistant breast cancer cells. **Oncotarget**, [S.l.], v. 8, n. 18, p. 30369-30382, 13 mar. 2017.

BAEK, Jong-Suep; CHO, Cheong-Weon. Comparison of solid lipid nanoparticles for encapsulating paclitaxel or docetaxel. **Journal Of Pharmaceutical Investigation**, [S.l.], v. 45, n. 7, p. 625-631, 20 mar. 2015a.

BAEK, Jong-Suep; CHO, Cheong-Weon. Controlled release and reversal of multidrug resistance by co-encapsulation of paclitaxel and verapamil in solid lipid nanoparticles. **International Journal Of Pharmaceutics**, [S.l.], v. 478, n. 2, p. 617-624, jan. 2014.

BAEK, Jong-Suep; CHO, Cheong-Weon; KIM, Ju-Heon; PARK, Jeong-Sook. Modification of paclitaxel-loaded solid lipid nanoparticles with 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin enhances absorption and reduces nephrotoxicity associated with intravenous injection. **International Journal Of Nanomedicine**, [S.l.], p. 5397, ago. 2015b.

BALAMURUGAN K; CHINTAMANI P. Lipid nano particulate drug delivery: An overview of the emerging trend. **The Pharma Innovation Journal**, v. 7, n. 7, p. 779–789, 2018.
BAL-PRICE, A.; COECKE, S. Guidance on Good Cell Culture Practice (GCCP). Humana Press eBooks, p. 1–25, 1 jan. 2011.

BARENHOLZ, Yechezkel (Chezy). Doxil® — The first FDA-approved nano-drug: lessons learned. **Journal Of Controlled Release**, [S.l.], v. 160, n. 2, p. 117-134, jun. 2012.

BARKAT, Md Abul; BEG, Sarwar; POTTOO, Faheem H; AHMAD, Farhan J. Nanopaclitaxel therapy: an evidence-based review on the battle for next-generation formulation challenges. *Nanomedicine, India*, v. 10, n. 14, p. 1-19, fev. 2019.

BASU, Suparna Mercy; YADAVA, Sunil Kumar; SINGH, Ruby; GIRI, Jyotsnendu. Lipid nanocapsules co-encapsulating paclitaxel and salinomycin for eradicating breast cancer and cancer stem cells. **Colloids And Surfaces B: Biointerfaces**, [S.l.], v. 204, p. 111775, ago. 2021.

BRACHER, Mike; PILKINGTON, Geoffrey J.; PILKINGTON, Karen. Systematic Reviews and Quality Appraisal of In Vitro Cancer Studies: investigation of current practice. **Anticancer Research**, [S.l.], v. 41, n. 11, p. 5377-5391, nov. 2021.

BU, Huihui; HE, Xinyu; ZHANG, Zhiwen; YIN, Qi; YU, Haijun; LI, Yaping. A TPGS-incorporating nanoemulsion of paclitaxel circumvents drug resistance in breast cancer. **International Journal Of Pharmaceutics**, [S.l.], v. 471, n. 1-2, p. 206-213, ago. 2014.

BÜYÜKKÖROĞLU, Gülay; ŞENEL, Behiye; GEZGIN, Seval; DINH, Tan. The simultaneous delivery of paclitaxel and Herceptin® using solid lipid nanoparticles: in vitro evaluation. **Journal Of Drug Delivery Science And Technology**, [S.l.], v. 35, p. 98-105, out. 2016.

CAMPION, Océane; KHALIFA, Tesnim Al; LANGLOIS, Benoit; THEVENARD-DEVY, Jessica; SALESSE, Stéphanie; SAVARY, Katia; SCHNEIDER, Christophe; ETIQUÉ, Nicolas; DEDIEU, Stéphane; DEVY, Jérôme. Contribution of the Low-Density Lipoprotein Receptor Family to Breast Cancer Progression. **Frontiers In Oncology**, [S.l.], v. 10, p. 1-9, 30 jul. 2020.

CAMPOS, Geraldo Maia. **Estatística Prática para Docentes e Pós-Graduandos: as repetições e o experimento-piloto. As repetições e o experimento-piloto.** 2000. Disponível em: http://www.forp.usp.br/restauradora/gmc/gmc_livro/gmc_livro_cap04.html. Acesso

em: 01 jun. 2023. CAMPOS, Javier; VARAS-GODOY, Manuel; HAIDAR, Ziyad Samir. Physicochemical characterization of chitosan-hyaluronan-coated solid lipid nanoparticles for the targeted delivery of paclitaxel: a proof-of-concept study in breast cancer cells. **Nanomedicine**, [S.l.], v. 12, n. 5, p. 473-490, mar. 2016.

CANTO, G.L. Revisões Sistemáticas da Literatura: Guia Prático. 1. ed. Curitiba: Brazil Publishing, 2020.

CHATURVEDI, Vivek K; SINGH, Anshuman; SINGH, Vinay K.; SINGH, Mohan P. Cancer Nanotechnology: a new revolution for cancer diagnosis and therapy. **Current Drug Metabolism**, [S./], v. 20, n. 6, p. 416-429, 17 jul. 2019.

CHEN, Chuanrong; SHEN, Ming; LIAO, Hongze; GUO, Qianqian; FU, Hao; YU, CHEN, Conghui; HU, Haiyang; QIAO, Mingxi; ZHAO, Xiuli; WANG, Yinjie; CHEN, Kang; CHEN, Dawei. Anti-tumor activity of paclitaxel through dual-targeting lipoprotein-mimicking nanocarrier. **Journal Of Drug Targeting**, [S./], v. 23, n. 4, p. 311-322, 24 dez. 2014.

CHEN, Xiu; XU, Di; LI, Xingjiang; ZHANG, Jian; XU, Weilin; HOU, Junchen; ZHANG, Wei; TANG, Jinhai. Latest Overview of the Cyclin-Dependent Kinases 4/6 Inhibitors in Breast Cancer: the past, the present and the future. **Journal Of Cancer**, [S./], v. 10, n. 26, p. 6608-6617, 2019.

CHEN, Chuanrong; SHEN, Ming; LIAO, Hongze; GUO, Qianqian; FU, Hao; YU, Fao; YU, Jian; DUAN, Yourong. A paclitaxel and microRNA-124 coloaded stepped cleavable nanosystem against triple negative breast cancer. **Journal of Nanobiotechnology**, v. 19, n. 1, p. 55, 2021.

COELHO, Tatiane Perusse; REZENDE, Cristiane de Paula; SOUSA, Maria do Carmo Vilas Boas; PEREIRA, Carlos Eduardo de Oliveira; MENDONÇA, Simone de Araújo Medina. Comparação e análise do uso de revisão sistemática e revisão de escopo na área do cuidado ao paciente na Farmácia. **Research, Society and Development**, [S./], v. 10, n. 12, p. 1-16, 12 set. 2021.

COOK, Debora J.; MULROW, Cynthia D.; HAYNES, R. Brian. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. **Annals of internal medicine**, v.126. n.5, p.376-380, 1997.

CORDEIRO, L.; BALDINI SOARES, C. Revisão de escopo: potencialidades para a síntese de metodologias utilizadas em pesquisa primária qualitativa. **BIS. Boletim do Instituto de Saúde**, v. 20, n. 2, p. 37-43, 31 dez. 2020.

CORTAZAR, Patricia; ZHANG, Lijun; UNTCH, Michael; MEHTA, Keyur; COSTANTINO, Joseph P; WOLMARK, Norman; BONNEFOI, Hervé; CAMERON, David; GIANNI, Luca; VALAGUSSA, Pinuccia. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the ctneobc pooled analysis. **The Lancet**, [S./], v. 384, n. 9938, p. 164-172, jul. 2014.

DENT, Rebecca; TRUDEAU, Maureen; PRITCHARD, Kathleen I.; HANNA, Wedad M.; KAHN, Harriet K.; SAWKA, Carol A.; LICKLEY, Lavina A.; RAWLINSON, Ellen; SUN, Ping; NAROD, Steven A. Triple-Negative Breast Cancer: clinical features and patterns of recurrence. **Clinical Cancer Research**, [S./], v. 13, n. 15, p. 4429-4434, 1 ago. 2007.

DIN, Fakhar Ud; AMAN, Waqar; ULLAH, Izhar; QURESHI, Omer Salman; MUSTAPHA, Omer; SHAFIQUE, Shumaila; ZEB, Alam. Effective use of nanocarriers as drug delivery systems for the treatment of selected tumors. **International Journal**

Of Nanomedicine, [S./], v. 12, p. 7291-7309, out. 2017.

GIULIANO, Armando E. Axillary Dissection vs No Axillary Dissection in Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis. **Jama**, [S./], v. 305, n. 6, p. 569, 9 fev. 2011.

GRAZIANI, Silvia R.; VITAL, Carolina G.; MORIKAWA, Aleksandra T.; VAN EYLL, Brigitte M.; FERNANDES JUNIOR, Hezio J.; KALIL FILHO, Roberto; MARANHÃO, Raul C. Phase II study of paclitaxel associated with lipid core nanoparticles (LDE) as third-line treatment of patients with epithelial ovarian carcinoma. **Medical Oncology**, [S./], v. 34, n. 9, p. 1-7, 29 jul. 2017.

GREISH, Khaled; MATHUR, Aanchal; ZAHRANI, Reem Al; ELKAISSI, Sara; JISHI, Muna Al; NAZZAL, Osama; TAHA, Safa; PITTALÀ, Valeria; TAURIN, Sebastien. Synthetic cannabinoids nano-micelles for the management of triple negative breast cancer. **Journal Of Controlled Release**, [S./], v. 291, p. 184-195, dez. 2018.

GUPTA, Priya; NEUPANE, Yub Raj; PARVEZ, Suhel; KOHLI, Kanchan. Recent advances in targeted nanotherapeutic approaches for breast cancer management. **Nanomedicine**, [S./], v. 16, n. 29, p. 2605-2631, dez. 2021.

HAMMOND, M. Elizabeth H.; HAYES, Daniel F.; DOWSETT, Mitch; ALLRED, D. Craig; HAGERTY, Karen L.; BADVE, Sunil; FITZGIBBONS, Patrick L.; FRANCIS, Glenn; GOLDSTEIN, Neil S.; HAYES, Malcolm. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Immunohistochemical Testing of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast cancer. **Arch Pathol Lab Med**, 2010.

HELGASON, T.; AWAD, T. S.; KRISTBERGSSON, K; MCCLEMENTS, D. J; WEISS, J. Effect of surfactant surface coverage on formation of solid lipid nanoparticles (SLN). **Journal of Colloid and Interface Science**, Oxford, v. 334, n.1, p. 75-81, 2009.

HIRATA, Rosario D.C.; HIRATA, Mario H.; MESQUITA, Carlos H.; CESAR, Thais B.; MARANHÃO, Raul C. Effects of apolipoprotein B-100 on the metabolism of a lipid microemulsion model in rats. **Biochimica Et Biophysica Acta (Bba) - Molecular And Cell Biology Of Lipids**, [S./], v. 1437, n. 1, p. 53-62, jan. 1999.

HO, Benjamin N. Update on Nanotechnology-based Drug Delivery Systems in Cancer Treatment. **Anticancer Research**, [S./], v. 37, n. 11, p. 1-7, 23 out. 2017.

HU, Nanlin; ZHU, Anjie; SI, Yiran; YUE, Jian; WANG, Xue; WANG, Jiayu; MA, Fei; XU, Binghe; YUAN, Peng. A Phase II, Single-Arm Study of Apatinib and Oral Etoposide in Heavily Pre-Treated Metastatic Breast Cancer. **Frontiers In Oncology**, [S./], v. 10, p. 1-8, 15 fev. 2021.

IARC. Cancer today. **Estimated number of new cases in 2020, World, females, all ages**. Lyon, 2020a. Disponível em: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=total&sex=2&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=7&group_c

ancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1&half_pie=0&donut=0. Acesso em: 19 dez. 2022.

IARC. Cancer today. **Estimated number of new cases in 2020, breast, females, all ages.** Lyon, 2020b. https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie?v=2020&mode=population&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=total&sex=2&cancer=20&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=7&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1&half_pie=0&donut=0. Acesso em: 19 dez. 2022.

IARC. Cancer today. **Estimated number of deaths in 2020, World, females, all ages.** Lyon, 2020c. Disponível em: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=total&sex=2&cancer=39&type=1&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=7&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1&half_pie=0&donut=0#collapse-group-1-0. Acesso em: 19 dez. 2022.

INCA (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/estimativa/taxas-ajustadas/neoplasia-maligna-da-mama-feminina-e-colo-do-utero>. Acesso em: 26 de set. de 2022.

INCA (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA). **Tratamento.** Rio de Janeiro: INCA, 2021. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/controle-do-cancer-de-mama/acoes-de-controle/tratamento>. Acesso em: 26 de set. de 2022.

JAIN, Vikas; KUMAR, Hitesh; ANOD, Haritha V.; CHAND, Pallavi; GUPTA, N. Vishal; DEY, Surajit; KESHARWANI, Siddharth S.. A review of nanotechnology-based approaches for breast cancer and triple-negative breast cancer. **Journal Of Controlled Release**, [S.l.], v. 326, p. 628-647, out. 2020.

KE, Weifeng; YU, Pei; WANG, Jianfeng; WANG, Ruitao; GUO, Chongyong; ZHOU, Ling; LI, Changchun; LI, Ke. MCF-7/ADR cells (re-designated NCI/ADR-RES) are not derived from MCF-7 breast cancer cells: a loss for breast cancer multidrug-resistant research. **Medical Oncology**, [S.l.], v. 28, n. 1, p. 135-141, 30 nov. 2010.

KRETZER, Iara F; MARIA, Durvanei A.; MARANHAO, Raul C. Drug-targeting in combined cancer chemotherapy: tumor growth inhibition in mice by association of paclitaxel and etoposide with a cholesterol-rich nanoemulsion. **Cell Oncol**, p. p.451-60, 2012.

LIU, Jingwen; MENG, Tingting; MING, Yuan; WEN, Lijuan; CHENG, Bolin; LIU, Na; HUANG, Xuan; HONG, Yun; YUAN, Hong; HU, Fuqiang. MicroRNA-200c delivered by solid lipid nanoparticles enhances the effect of paclitaxel on breast cancer stem cell. **International Journal Of Nanomedicine**, [S.l.], v. 11, p. 6713-6725, dez. 2016.

LO PRETE, Ana C; A MARIA, Durvanei; RODRIGUES, Dé Bora G; VALDUGA,

Claudete J; IBÁÑEZ, Olga C M; MARANHÃO, Raul C. Evaluation in melanoma-bearing mice of an etoposide derivative associated to a cholesterol-rich nanoemulsion. **Journal Of Pharmacy And Pharmacology**, [S./], v. 58, n. 6, p. 801-808, jun. 2006.

MAUGHAN, Karen L; LUTTERBIE, Mark A; HAM, Peter S. Treatment of breast cancer. **Am Fam Physician**. 2010

MAJEED, Wafa; ASLAM, Bilal; JAVED, Ijaz; KHALIQ, Tanweer; MUHAMMAD, Faqir; ALI, Asghar; RAZA, Ahmad. Breast Cancer: major risk factors and recent developments in treatment. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, [S./], v. 15, n. 8, p. 3353-3358, 30 abr. 2014.

MANCINI, Marisa C.; SAMPAIO, Rosana F. Quando o objeto de estudo é a literatura: estudos de revisão. **Revista Brasileira de Fisioterapia**, v. 10, n. 4, dez. 2006.

MARANHÃO, Raul C.; GARICOCHEA B; SILVA, EL; DORHLIAC-LLACER, P; CADENA, SM; COELHO, IJ; MENEGHETTI, JC; PILEGGI, FJ; CHAMONE, DA. Plasma kinetics and biodistribution of a lipid emulsion resembling low-density lipoprotein in patients with acute leukemia. *Cancer Res*. 1994 Sep 1;54(17):4660-6. PMID: 8062260.

MARANHÃO, Raul C.; CESAR, Thais B.; PEDROSO-MARIANI, Suzana R.; HIRATA, Mario H.; MESQUITA, Carlos H. Metabolic behavior in rats of a nonprotein microemulsion resembling low-density lipoprotein. **Lipids**, [S./], v. 28, n. 8, p. 691-696, ago. 1993.

MARANHAO, Raul; KRETZER, Iara; MARIA, Durvanei; GUIDO, Maria Carolina; CONTENTE, Thaís. Simvastatin increases the antineoplastic actions of paclitaxel carried in lipid nanoemulsions in melanoma-bearing mice. **International Journal Of Nanomedicine**, [S./], p. 885, mar. 2016.

MARCIAL, S. P.; CARNEIRO, G.; LEITE, E. A. Lipid-based nanoparticles as drug delivery system for paclitaxel in breast cancer treatment. **Journal of Nanoparticle Research**, v. 19, n. 10, p. 340, out. 2017.

MEADER, Nick; KING, Kristel; LLEWELLYN, Alexis; NORMAN, Gill; BROWN, Jennifer; RODGERS, Mark; MOE-BYRNE, Thirimon; HIGGINS, Julian Pt; SOWDEN, Amanda; STEWART, Gavin. A checklist designed to aid consistency and reproducibility of GRADE assessments: development and pilot validation. **Systematic Reviews**, [S./], v. 3, n. 1, p. 1-9, 24 jul. 2014.

MENG, Luhua; XIA, Xuejun; YANG, Yanfang; YE, Jun; DONG, Wujun; MA, Panpan; JIN, Yiqun; LIU, Yuling. Co-encapsulation of paclitaxel and baicalein in nanoemulsions to overcome multidrug resistance via oxidative stress augmentation and P-glycoprotein inhibition. **International Journal Of Pharmaceutics**, [S./], v. 513, n. 1-2, p. 8-16, nov. 2016.

MIAO, Jing; DU, Yong-Zhong; YUAN, Hong; ZHANG, Xing-Guo; HU, Fu-Qiang. Drug resistance reversal activity of anticancer drug loaded solid lipid nanoparticles in multi-drug resistant cancer cells. **Colloids And Surfaces B: Biointerfaces**, [S./], v. 110, p.

74-80, out. 2013.

MONTOTO, Sebastián Scioli; MURACA, Giuliana; RUIZ, María Esperanza. Solid Lipid Nanoparticles for Drug Delivery: pharmacological and biopharmaceutical aspects. **Frontiers In Molecular Biosciences**, [S.l.], v. 7, p. 1-24, 30 out. 2020.

MORAN, Meena S.; SCHNITT, Stuart J.; GIULIANO, Armando E.; HARRIS, Jay R.; KHAN, Seema A.; HORTON, Janet; KLIMBERG, Suzanne; CHAVEZ-MACGREGOR, Mariana; FREEDMAN Gary; HOUSSAMI, Nehmat. Society of Surgical Oncology American Society for Radiation Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast Conserving Surgery With Whole-Breast Irradiation in Stages I and II Invasive Breast Cancer. *Journal Of Clinical Oncology*, [S.L], v. 32, n. 14, p.1507-1515, 10 maio 2014.

MURIITHI, Wanjiru; MACHARIA, Lucy Wanjiku; HEMING, Carlos Pilotto; ECHEVARRIA, Juliana Lima; NYACHIEO, Atunga; NIEMEYER FILHO, Paulo; MOURA NETO, Vivaldo. ABC transporters and the hallmarks of cancer: roles in cancer aggressiveness beyond multidrug resistance. **Cancer Biology and Medicine**, [S.l.], v. 17, n. 2, p. 253-269, 2020.

MÜLLER, R.H; RADTKE, M; WISSING, S.A. Nanostructured lipid matrices for improved microencapsulation of drugs. **International Journal of Pharmaceutics**, [S.l.], v. 242, n. 1-2, p. 121-128, ago. 2002.

MÜLLER, R.H.; RADTKE, M.; WISSING, S.A. Solid lipid nanoparticles (SLN) and nanostructured lipid carriers (NLC) in cosmetic and dermatological preparations. **Advanced Drug Delivery Reviews**, [S.l.], v. 54, p. 131-155, nov. 2002.

MUNN, Zachary; PETERS, Micah D. J.; STERN, Cindy; TUFANARU, Catalin; MCARTHUR, Alexa; AROMATARIS, Edoardo. Systematic review or scoping review? Guidance for authors when choosing between a systematic or scoping review approach. **Bmc Medical Research Methodology**, [S.l.], v. 18, n. 1, p. 1-7, 19 nov. 2018.

NATURE PORTIFOLIO. **Competing interests**. [S.l.], 2023. Disponível em: <https://www.nature.com/nature-portfolio/editorial-policies/competing-interests>. Acesso em: 18 jun. 2023.

ONCOGUIA. **Estatísticas para câncer de mama**. São Paulo, 2014. Disponível em: <http://www.oncoguia.org.br/conteudo/estatisticas-para-cancer-de-mama/6562/34/>. Acesso em: 26 de set. de 2022.

OSWALDO CRUZ - CENTRO ESPECIALIZADO EM ONCOLOGIA. **Quimioterapia**. São Paulo, 2020. Disponível em: <https://centrodeoncologia.org.br/tudo-sobre-cancer/quimioterapia/>. Acesso em: 18 de set. de 2022.

PURI, Anu; LOOMIS, Kristin; SMITH, Brandon; LEE, Jae-Ho; YAVLOVICH, Amichai; HELDMAN, Eliahu; BLUMENTHAL, Robert. Lipid-Based Nanoparticles as Pharmaceutical Drug Carriers: from concepts to clinic. **Critical Reviews In Therapeutic Drug Carrier Systems**, [S.l.], v. 26, n. 6, p. 523-580, 2009.

QU, Ding; WANG, Lixiang; LIU, Meng; SHEN, Shiyang; LI, Teng; LIU, Yuping; HUANG, Mengmeng; LIU, Congyan; CHEN, Yan; MO, Ran. Oral Nanomedicine Based on Multicomponent Microemulsions for Drug-Resistant Breast Cancer Treatment. **Biomacromolecules**, [S.l.], v. 18, n. 4, p. 1268-1280, 28 mar. 2017.

REMUALDO, Robson Juan. **Nanopartículas lipídicas como veículos de quimioterápicos paclitaxel e etoposide no tratamento do câncer de mama: Uma revisão da literatura**. 2022. 61 f. TCC (Graduação) - Curso de Farmácia, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2022.

ROCHA, Marcia; CHAVES, Natalia; BAO, Sonia. Nanobiotechnology for Breast Cancer Treatment. **Breast Cancer - From Biology To Medicine**, 5 abr. 2017.

RODRIGUES, Debora G.; MARIA, Duryanei A.; FERNANDES, Denise C.; VALDUGA, Claudete J.; COUTO, Ricardo D.; IBÁÑEZ, Olga C. M.; MARANHÃO, Raul C. Improvement of paclitaxel therapeutic index by derivatization and association to a cholesterol-rich microemulsion: in vitro and in vivo studies. **Cancer Chemotherapy and Pharmacology**, [S.l.], v. 55, n. 6, p. 565-576, 22 fev. 2005.

RODRIGUES, Célio Fernando de Sousa; LIMA, Fernando José Camello de.; BARBOSA, Fabiano Timbó. Importance of using basic statistics adequately in clinical research. **Brazilian Journal of Anesthesiology**, v. 67, n. 6, p. 619–625, 1 nov. 2017.

ROHR, Sandra S.; MARANHÃO, Raul C.; TAVONI, Thauany M.; MORIKAWA, Aleksandra T.; ARECO, Kelsy; DEUS, Debora F.; OLIVEIRA, José S.R. Novel Approach for Bone Marrow Transplantation Conditioning in Acute Myelogenous Leukemia not Responding to the Induction Therapy Using Etoposide Carried in Lipid Core Nanoparticles: a pilot clinical study. **Biology Of Blood and Marrow Transplantation**, [S.l.], v. 26, n. 11, p. 2027-2033, nov. 2020.

ROTH, Nicolas; ZILLIACUS, Johanna; BERONIUS, Anna. Development of the SciRAP Approach for Evaluating the Reliability and Relevance of in vitro Toxicity Data. **Frontiers In Toxicology**, [S.l.], v. 3, p. 1-13, 15 out. 2021.

SCIRAP. **Evaluate reliability and relevance**. Disponível em: <http://scirap.org/Page/Index/ee9102de-4b17-4c3a-86b6-e3e70d6ca3d1/evaluate-reliability-and-relevance>. Acesso em: 1 maio. 2023.

SECHI, Mario; SANNA, Vanna; PALA, Nicolino. Targeted therapy using nanotechnology: focus on cancer. **International Journal of Nanomedicine**, [S.l.], p. 467, jan. 2014.

SIEGEL, Rebecca L.; MILLER, Kimberly D.; JEMAL, Ahmedin. Cancer statistics, 2015. **Ca: A Cancer Journal for Clinicians**, [S.l.], v. 65, n. 1, p. 5-29, jan. 2015.

SINHA, Rajni; KIM, Gloria J.; NIE, Shuming; SHIN, Dong M. Nanotechnology in cancer therapeutics: bioconjugated nanoparticles for drug delivery. **Molecular Cancer Therapeutics**, [S.l.], v. 5, n. 8, p. 1909-1917, 1 ago. 2006.

SLEDGE, G.W; MILLER, K.D. Exploiting the hallmarks of cancer. **European Journal**

Of Cancer, [S./], v. 39, n. 12, p. 1668-1675, ago. 2003.

SUN, Yi-Sheng; ZHAO, Zhao; YANG, Zhang-Nv; XU, Fang; LU, Hang-Jing; ZHU, Zhi-Yong; SHI, Wen; JIANG, Jianmin; YAO, Ping-Ping; ZHU, Han-Ping. Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. **International Journal Of Biological Sciences**, [S./], v. 13, n. 11, p. 1387-1397, 2017.

SWIDAN, Shady; GHONAIM, Hassan; SAMY, Ahmed; GHORAB, Mamdouh. Efficacy and *In Vitro* Cytotoxicity of Nanostructured Lipid Carriers for Paclitaxel Delivery. **Journal Of Applied Pharmaceutical Science**, [S./], p. 018-026, 2016.

TEIXEIRA, Raquel s; CURI, Rui; MARANHÃO, Raul C. Effects on Walker 256 tumour of carmustine associated with a cholesterol-rich microemulsion (LDE). **Journal Of Pharmacy And Pharmacology**, [S./], v. 56, n. 7, p. 909-914, jul. 2004.

TEIXEIRA, Raquel S; VALDUGA, Claudete J; A BENVENUTTI, Luis; SCHREIER, Shirley; MARANHÃO, Raul C. Delivery of daunorubicin to cancer cells with decreased toxicity by association with a lipidic nanoemulsion that binds to LDL receptors. **Journal Of Pharmacy And Pharmacology**, [S./], v. 60, n. 10, p. 1287-1295, out. 2008.

TRAN, Bao Ngoc; NGUYEN, Hanh Thuy; KIM, Jong Oh; YONG, Chul Soon; NGUYEN, Chien Ngoc. Combination of a chemopreventive agent and paclitaxel in CD44-targeted hybrid nanoparticles for breast cancer treatment. **Archives Of Pharmacal Research**, [S./], v. 40, n. 12, p. 1420-1432, 12 out. 2017.

TRAN, Linh; TAM, Dao Ngoc Hien; ELSHAFAY, Abdelrahman; DANG, Thao; HIRAYAMA, Kenji; HUY, Nguyen Tien. Quality assessment tools used in systematic reviews of in vitro studies: a systematic review. **Bmc Medical Research Methodology**, [S./], v. 21, n. 1, p. 1-13, 8 maio 2021.

TRICCO, Andrea C; LILLIE Erin; ZARIN, Wasifa; O'BRIEN, Kelly K *et al.* PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): checklist and explanation. **Ann Intern Med**. 2018.

VALDUGA, Claudete J; FERNANDES, Denise C; LOPRETE, Ana C; AZEVEDO, Carolina H M; RODRIGUES, Debora G; MARANHÃO, Raul C. Use of a cholesterol-rich microemulsion that binds to low-density lipoprotein receptors as vehicle for etoposide. **Journal Of Pharmacy And Pharmacology**, [S./], v. 55, n. 12, p. 1615-1622, dez. 2003.

VALSALAKUMARI, Remya; YADAVA, Sunil Kumar; SZWED, Marzena; PANDYA, Abhilash D.; MÆLANDSMO, Gunhild Mari; TORGERSEN, Maria Lyngaas; IVERSEN, Tore-Geir; SKOTLAND, Tore; SANDVIG, Kirsten; GIRI, Jyotsnendu. Mechanism of cellular uptake and cytotoxicity of paclitaxel loaded lipid nanocapsules in breast cancer cells. **International Journal Of Pharmaceutics**, [S./], v. 597, p. 120217, mar. 2021.

VASIR, Jaspreet; REDDY, Maram; LABHASETWAR, Vinod. Nanosystems in Drug Targeting: opportunities and challenges. **Current Nanoscience**, [S./], v. 1, n. 1, p. 47-64, 1 jan. 2005.

VITAL, Carolina G.; MARANHÃO, Raul C.; FREITAS, Fatima R.; VAN EYLL, Brigitte M.; GRAZIANI, Silvia R.. Use of paclitaxel carried in lipid core nanoparticles in patients with late-stage solid cancers with bone metastases: lack of toxicity and therapeutic benefits. **Journal Of Bone Oncology**, [S.l.], v. 34, p. 100431, jun. 2022.

WANG, Fang; LI, Li; LIU, Bo; CHEN, Zhen; LI, Changzhong. Hyaluronic acid decorated pluronic P85 solid lipid nanoparticles as a potential carrier to overcome multidrug resistance in cervical and breast cancer. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, [S.l.], v. 86, p. 595-604, fev. 2017.

XIONG, Gaofeng; STEWART, Rachel L.; CHEN, Jie; GAO, Tianyan; SCOTT, Timothy L.; SAMAYOA, Luis M.; O'CONNOR, Kathleen; LANE, Andrew N.; XU, Ren. Collagen prolyl 4-hydroxylase 1 is essential for HIF-1 α stabilization and TNBC chemoresistance. **Nature Communications**, [S.l.], v. 9, n. 1, p. 1-16, 26 out. 2018.

XU, Wenting; LEE, Mi-Kyung. Development and evaluation of lipid nanoparticles for paclitaxel delivery: a comparison between solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers. **Journal Of Pharmaceutical Investigation**, [S.l.], v. 45, n. 7, p. 675-680, 17 nov. 2015.

XU, Wenting; BAE, Eun Ju; LEE, Mi-Kyung. Enhanced anticancer activity and intracellular uptake of paclitaxel-containing solid lipid nanoparticles in multidrug-resistant breast cancer cells. **International Journal Of Nanomedicine**, [S.l.], v. 13, p. 7549-7563, nov. 2018.

YE, Jun; LIU, Yuling; XIA, Xuejun; MENG, Luhua; DONG, Wujun; WANG, Renyun; FU, Zhaodi; LIU, Hongyan; HAN, Rui. Improved safety and efficacy of a lipid emulsion loaded with a paclitaxel-cholesterol complex for the treatment of breast tumors. **Oncology Reports**, [S.l.], v. 36, n. 1, p. 399-409, 6 maio 2016a.

YE, Jun; XIA, Xuejun; DONG, Wujun; HAO, Huazhen; MENG, Luhua; YANG, Yanfang; WANG, Renyun; LYU, Yuanfeng; LIU, Yuling. Cellular uptake mechanism and comparative evaluation of antineoplastic effects of paclitaxel-cholesterol lipid emulsion on triple-negative and non-triple-negative breast cancer cell lines. **International Journal Of Nanomedicine**, [S.l.], v. 11, p. 4125-4140, ago. 2016b.

YE, Jun; LI, Renjie; YANG, Yanfang; DONG, Wujun; WANG, Yujie; WANG, Hongliang; SUN, Tong; LI, Lin; SHEN, Qiqi; QIN, Caiyun; XU, Xiaoyan; LIAO, Hengfeng; JIN, Yigun; XIA, Xuejun; LIU, Yuling. Comparative colloidal stability, antitumor efficacy, and immunosuppressive effect of commercial paclitaxel nanoformulations. **Journal of Nanobiotechnology**, v. 19, n. 1, p. 199, 2021.

YU-GANG ZHUANG, Yu-Gang Zhuang; SHENG CHEN, Sheng Chen; BING XU, Bing Xu; CHEN, Sheng. Solid lipid nanoparticles of anticancer drugs against MCF-7 cell line and a murine breast cancer model. **Pharmazie**, n. 11, p. 925-929, 2012.

ZHANG, Na; LIU, Donghua. Cancer Chemotherapy With Lipid-Based Nanocarriers. **Critical Reviews In Therapeutic Drug Carrier Systems**, [S.l.], v. 27, n. 5, p. 371-417, 2010.

ZHAO, Peiqi; WANG, Hanjie; YU, Man; LIAO, Zhenyu; WANG, Xianhuo; ZHANG, Fei; JI, Wei; WU, Bing; HAN, Jinghua; ZHANG, Haichang. Paclitaxel loaded folic acid targeted nanoparticles of mixed lipid-shell and polymer-core: in vitro and in vivo evaluation. **European Journal Of Pharmaceutics And Biopharmaceutics**, [S./], v. 81, n. 2, p. 248-256, jun. 2012.