

CENTRO UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO - UNIBRA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

ÁTILA ROCHA DOS SANTOS
KETHYSSA DAYZE DA SILVA
YHARRANA THABATA AGUIAR BORGES

**EFICÁCIA FITOTERÁPICA DAS NANOCÁPSULAS LIPÍDICAS
(LNCs) NO TRATAMENTO LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (LMA):
UMA REVISÃO DA LITERATURA**

RECIFE/2024

ÁTILA ROCHA DOS SANTOS
KETHYSSA DAYZE DA SILVA
YHARRANA THABATA AGUIAR BORGES

EFICÁCIA FITOTERÁPICA DAS NANOCÁPSULAS LIPÍDICAS
(LNCs) NO TRATAMENTO LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (LMA): UMA
REVISÃO DA LITERATURA

Trabalho de conclusão de curso apresentado à
Disciplina TCC II do Curso de Bacharelado em
Farmácia do Centro Universitário Brasileiro -
UNIBRA, como parte dos requisitos para conclusão
do curso.

Orientador(a): Profº. Me. Hugo Felix.

RECIFE/2024

ÁTILA ROCHA DOS SANTOS
KETHYSSA DAYZE DA SILVA
YHARRANA THABATA AGUIAR BORGES

**EFICÁCIA FITOTERÁPICA DAS NANOCÁPSULAS LIPÍDICAS
(LNCs) NO TRATAMENTO LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (LMA):
UMA REVISÃO DA LITERATURA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Disciplina TCC II do Curso de Farmácia do Centro Universitário Brasileiro - UNIBRA, como parte dos requisitos para conclusão do curso.

Examinadores:

Orientador – Prof.º Me. Hugo Felix

Examinador 1 – Titulação

Examinador 2 - Titulação

Nota: _____

Data: ____/____/____

Dedicamos esse trabalho à nossos pais.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente aos nossos familiares, que além de nos dar formas orgânicas e comportamentais, também apoiaram e investiram nessa caminhada da escalada do saber.

Aos amigos que conhecemos ao longo da jornada, pela partilha do aprendizado e pela troca de conhecimentos, como também pelo companheirismo que nos uniu no decorrer desses anos de convivência.

A todos os mestres, que ao invés de facilitarem a forma de raciocínio, problematizaram para que pudéssemos pensar mais.

Ao orientador, professor Hugo Felix pela disponibilidade em responder as inquietações relacionadas a pesquisa, organizando-as e norteando-as para que a conclusão desse trabalho fosse efetivada.

“Conhecendo a si, você descobrirá o seu
incrível mundo”.

Luciano Dall Alba Lopes

RESUMO

O crescente conhecimento da genética molecular propiciou o entendimento sobre uma tipologia de câncer que vem sendo cada vez mais prevalente, a Leucemia Mieloide Aguda (LMA). A National Cancer Institute (NCI) e a World Health Organization, apontam novos casos estimados em todo mundo, até o final de 2024, são de aproximadamente 20.800 diagnósticos. A atualização do conhecimento sobre LMA, propiciou esquemas e tratamentos, que dentre os tradicionais, como, quimioterapia, terapia-alvo, imunoterapia e o transplante de medula óssea, atualmente encontrar-se novas modalidades terapêuticas para a neoplasia, assim, neste contexto, destaquemos a Farmácia Fitoterápica. Assim, este estudo teve como objetivo apontar a eficácia, na administração oral, de fitomedicamentos para o tratamento da LMA, destacando as Nanocápsulas Lipídicas (LNCs), baseadas em componentes naturais bioativos. Os artigos para compor o estudo foram selecionados nas bases de dados: MEDLINE, LILACS, SciELO e Google Acadêmico, para tanto os Descritores em Ciências da Saúde (DECS) foram utilizados em português e inglês, com achados dos últimos 5 anos. Assim, os estudos expostos na discussão forneceram uma aplicação real da efetividade dos LNCs norteadas nos seus conceitos, desvendando diferenças e semelhanças com a farmacologia tradicional, verificando a implementação fitoterápico para o tratamento coadjuvante da LMA. Vale destacar, que na abordagem aqui exposto, as classificações de LMA de 2022, apontam para uma melhoria significativa dos esquemas de tratamento com LNCs do tipo de câncer LMA.

Palavras-chaves: LMA. Neoplasia. Fitomedicamentos. LNCs.

ABSTRACT

The growing knowledge of molecular genetics has provided an understanding of a type of cancer that has become increasingly prevalent, Acute Myeloid Leukemia (AML). The National Cancer Institute (NCI) and the World Health Organization indicate that new cases estimated to be diagnosed worldwide by the end of 2024 are approximately 20,800. The update of knowledge about AML has provided schemes and treatments, which among the traditional ones, such as chemotherapy, targeted therapy, immunotherapy and bone marrow transplantation, are currently finding new therapeutic modalities for neoplasia, so in this context, we highlight the Phytotherapeutic Pharmacy. Thus, this study aimed to indicate the efficacy, in oral administration, of phytomedicines for the treatment of AML, highlighting Lipid Nanocapsules (LNCs), based on natural bioactive components. The articles to compose the study were selected from the following databases: MEDLINE, LILACS, SciELO and Google Scholar. For this purpose, the Health Sciences Descriptors (DECS) were used in Portuguese and English, with findings from the last 5 years. Thus, the studies presented in the discussion provided a real application of the effectiveness of LNCs guided by their concepts, revealing differences and similarities with traditional pharmacology, verifying the implementation of phytotherapeutic agents for the adjuvant treatment of AML. It is worth noting that, in the approach presented here, the 2022 AML classifications point to a significant improvement in the treatment regimens with LNCs for the AML type of cancer.

Keywords: AML. Neoplasia. Phytomedicines. NCLs.

SUMÁRIO

1. Introdução.....	10
2 Materiais e métodos.....	10
3 Resultados e discussão.....	13
4 Conclusões.....	17
Referências.....	18

1. Introdução

Segundo *World Health Organization* (WHO), a Leucemia Mieloide Aguda (LMA) é uma neoplasia hematológica geneticamente diversa na qual envolvendo células-tronco hematopoiéticas/progenitoras transformadoras¹ com uma taxa de incidência no mundo de 9,1 por milhão². No Brasil, segundo o Ministério da Saúde, a incidência da LMA, em 2023, foi de 8,18 por milhão, estando associada à menor taxa de sobrevida relativa de cinco anos³. De acordo com *National Cancer Institute* (NCI), a LMA é um dos tipos mais comuns de leucemia em adultos, em média com 68 anos, com risco de 1%, tendo uma perspectiva de novos casos de aproximadamente 20.800 diagnósticos⁴.

A LMA, as taxas de novos casos e mortes estão na proporção de 14,0 por 100.000 homens e mulheres por ano em todo o mundo, segundo *Registry Groupings in SEER Data and Statistics*⁵. Assim, a LMA se caracteriza com um tipo de neoplasia de células-tronco da medula óssea frequentemente fatal, identificado pela proliferação desenfreada de células-tronco malignas da medula óssea⁶.

A *World Health Organization* traz a Classificação do *International Consensus Classification* (ICC), e da *European LeukemiaNet* (ELN) em 2023, para uma melhor compreensão da fisiopatologia^{2,7}, como também o entendimento sobre melhorias na tecnologia de medição e do tipo de terapias farmacológicas⁸. nas quais foram aprovadas recentemente, as indicações, levam à renovação do panorama de diagnósticos e tratamentos coadjuvantes, além dos tradicionais (quimioterapia, terapia-alvo e transplante de célula-tronco), em destaque a utilização da Fitoterapia^{7,8}.

Quanto ao tratamento da LMA, consequentemente, opções terapêuticas mais eficazes e atualizadas estão sendo empregadas na comunidade científica da farmacológica⁸, contudo, aponta-se a necessidade de uma terapia medicamentosa antileucêmica com comprovações reais de resultados como tratamento coadjuvante desse tipo de neoplasia. Nesse sentido, os fitoterápicos apresentam potencial anticâncer promissor⁹. Assim, alguns fitoterápicos foram estabelecidos como agentes antileucêmicos eficazes¹⁰.

Recentemente, as Nanocápsulas Lipídicas (LNCs), nos quais apresentam sistemas de nano-entrega, têm sido amplamente empregados como transportadores para fitoterápicos, permitindo maior solubilidade, liberação controlada e maior eficácia terapêutica nos tratamentos oncológicos, segurança e biodisponibilidade oral¹⁰. Assim, as LNCs são consideradas um dos nanocarreadores distintos com alto potencial de carga de fármacos e capacidade de modificar a atividade farmacológica dos fármacos¹¹.

Recentemente, a pesquisa farmacêutica tem se concentrado no conceito de fitoterápicos. Portanto, integrar componentes bioativos naturais dentro de LNCs representa uma abordagem promissora para aumentar a eficácia do fitomedicamento carregado^{10,11}.

Assim, este estudo teve como objetivo, apontar a eficácia, na administração oral, de Fitomedicamentos para o tratamento da Leucemia Mieloide Aguda (LMA), destacando as Nanocápsulas Lipídicas (LNCs), baseadas em componentes naturais bioativos, para o tratamento complementar da neoplasia.

2. Materiais e métodos

Trata-se de um estudo de Revisão Sistemática da Literatura, trazendo na pesquisa, um apanhado de evidências científicas na busca do entendimento sobre a logicidade dos fitomedicamentos para o tratamento da LMA, destacando as Nanocápsulas Lipídicas (LNCs), especialmente e verificando o que funciona e o que não funciona na aplicação dos bioativos para o tratamento complementar da neoplasia.

O estudo se baseia na pergunta norteadora: Existe evidência científicas quanto a eficácia, na administração oral das LNCs para tratar LMA? Assim, os artigos científicos selecionados, foram das bases de dados: Mediline/PUBMED, *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e LILACS/Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). A busca foi realizada no período de setembro a novembro de 2024, utilizando descritores controlados de terminologia preconizada pelo *Medical Subject Headings* (MeSH) e/ou Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), os seguintes, em português: “LMA”, “Neoplasia”, “Fitomedicamentos”, “LNCs”, e em inglês: “LMA”. “Neoplasia”. “Phytomedicines”. “LNCs”. Para a busca utilizou-se o operador booleano AND conforme estratégia de busca descrita no **Quadro 1**.

Quadro 1: Estratégia de busca

BASE DE DADOS	ESTRATÉGIA DE BUSCA
MEDLINE via PubMed	(acute myeloid leukemia) AND (phytomedicines) (acute myeloid leukemia) AND (lipid nanocapsules) AND (neoplasia) (acute myeloid leukemia) AND (Neoplasia) AND (phytomedicines) AND (lipid nanocapsules)
LILACS via BVS	(acute myeloid leukemia) AND (phytomedicines) (acute myeloid leukemia) AND (lipid nanocapsules) AND (neoplasia) (acute myeloid leukemia) AND (Neoplasia) AND (phytomedicines) AND (lipid nanocapsules)
SciELO	(LMA) AND (fitomedicamentos) (LMA) AND (nanocápsulas lipídicas) AND (neoplasia) (LMA) AND (Neoplasia) AND (fitomedicamentos) AND (nanocápsulas lipídicas)

Fonte: Autores, 2024.

Os critérios de elegibilidade da pesquisa, contemplados ao objetivo da pesquisa, sem restrição linguística, com temporalidade, entre os anos de 2019 a 2024, com desenhos do tipo ensaios clínicos controlados randomizados cegos ou duplo cego, de ambos os sexos em pacientes em tratamento da LMA, destacando as LNCs, baseadas em componentes naturais bioativos no tratamento complementar da neoplasia como principal desfecho analisado. Assim, a inclusão estabelecida para a seleção dos artigos foram: ser artigo original; relato de caso de evidências científicas e ensaio clínicos randomizados; responder à questão norteadora; ter disponibilidade eletrônica na forma de texto completo; ter sido publicado no período mencionado nos idiomas inglês ou português. Os critérios de exclusão foram outro tipo de neoplasia; não ser leucemia.

A busca nas bases de dados se deu através da estratégia de seleção com descritores definidos, utilizando mnemônico PICO^a. Dessa forma, a questão de investigação desta revisão foi elaborada de acordo com os tópicos propostos Quadro 2.

^a PICO - acrônimo para P: população/pacientes; I: intervenção; C: comparação/controle; O: desfecho/outcome), sendo utilizada para auxiliar o que de fato a pergunta de pesquisa deve especificar.

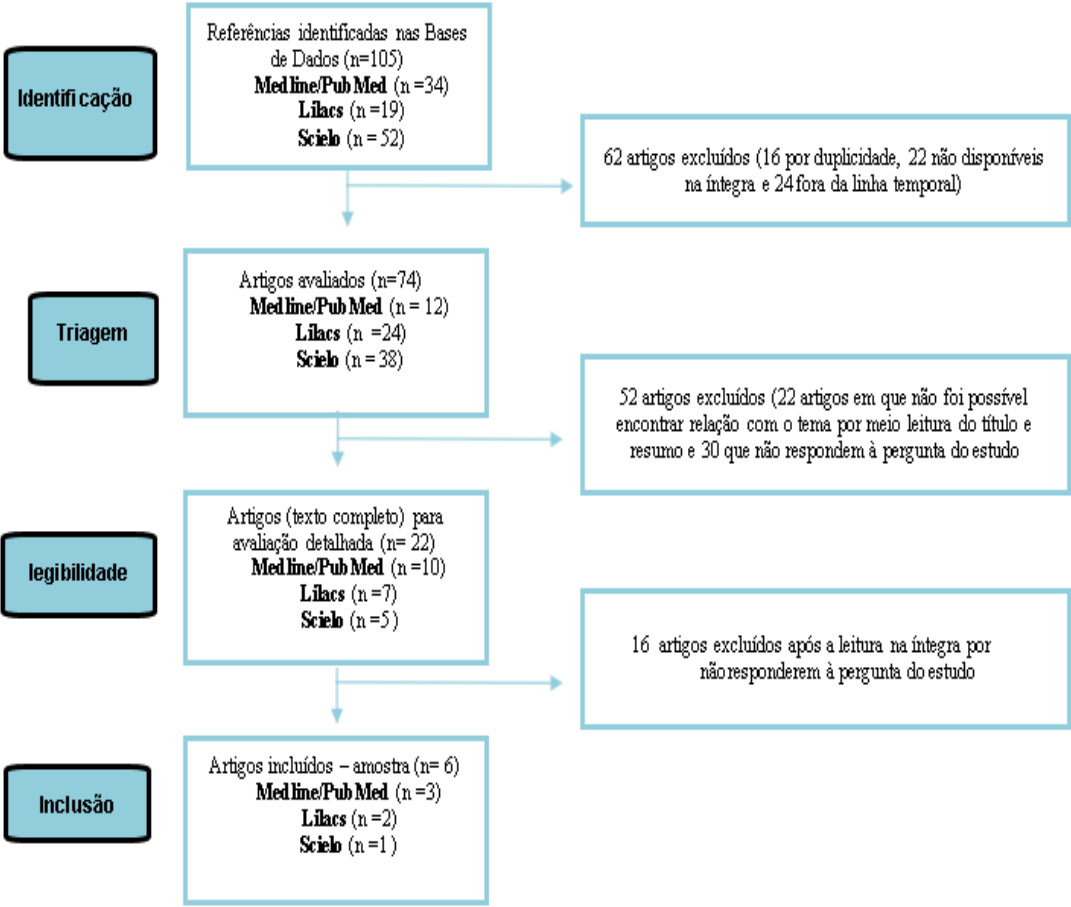
Quadro 2: Critérios de elegibilidade

	CRITÉRIOS	INCLUSÃO
P	(População)	Paciente de ambos os sexos com Leucemia Mieloide Aguda (LMA)
I	(Intervenção)	Administração oral, de Fitomedicamentos para o tratamento, destacando as Nanocápsulas Lipídicas (LNCs)
C	(Controle)	Grupos submetidos a outros tipos de intervenção
O	(Desfecho)	Bioativos LNCno tratamento complementar da LMA
T/S	Tipo de estudos	Ensaio clínico, Estudos experimentais, relatos de evidências científicas

Fonte: Autores, 2024.

Finalmente, na fase de Inclusão, os estudos que atenderam a todos os critérios foram incorporados à análise final. A partir desses estudos, realiza-se a extração e síntese dos dados, demonstrado no Fluxograma 1, para identificação de estudos a partir de bases de dados e registros.

Fluxograma 1: identificação de estudos a partir de bases de dados e registros



Fonte: Autores, 2024

3. Resultados e discussão

O resultado da busca bibliográfica revelou uma amostra composta por 6 artigos, sendo 3 obtidos da base de dados PubMed, 2 da Lilacs e 1 da SciElo. Esses artigos foram publicados entre 2020 e 2024, com a maioria concentrada no ano de 2024. Quanto à distribuição linguística, x dos artigos estão em inglês e x em português, conforme disposto no Quadro 3.

Quadro 3: Caracterização dos artigos da amostra

Ano	Título	Autoria	Periódico
2024	A. Bioactive baicalin rhamno-nanocapsules as phytotherapeutic platform for treatment of acute myeloid leucemia.	Heikal et al. ¹²	Lilacs
2022	Harnessing the power of sphingolipids: Prospects for acute myeloid leukemia,	Ung et al. ¹³	Lilacs
2023	Nanotechnology in leukemia: diagnosis, efficient-targeted drug delivery, and clinical trials.	Salama et al. ¹⁴	PubMed
2023	Phytochemicals and bioactive compounds effective against acute myeloid leukemia	Egbuna et al. ¹⁵	PubMed
2024	Efeitos antileucêmicos do extrato de Vernonia amygdalina	Hoang et al. ¹⁶	SciElo
2024	Advances in nano-immunotherapy for hematological malignancies.	Xu et al. ¹⁷	PubMed

Fonte: Autores, 2024.

A abordagem do tema enfatizando os bioativos como tratamentos complementares para tratar os casos de LMA, são estudos recentes de 2024, apontando cerca de 20.800 mil diagnosticados, segundo o *National Cancer Institute* (NCI) e a *World Health Organization* (WHO), descrevendo que a LMA, possui taxa de incidência no mundo de 9,1 por milhões. Os estudos em português, no Brasil, descrevem também que segundo o Ministério da Saúde, a incidência da LMA, em 2023, foi de 8,18 por milhão, estando associada à menor taxa de sobrevida relativa de cinco anos. De acordo com *National Cancer Institute* (NCI), a LMA é um dos tipos mais comuns de leucemia em adultos, em média com 68 anos, com risco de 1%, tendo uma perspectiva de novos casos de aproximadamente 20.800 diagnósticos.

Os estudos selecionados em português, destacam que os principais problemas de saúde pública, no Brasil, e em todo mundo, o LMA é apontado pelo Instituto Nacional do Câncer (Inca), com o risco médio de aproximadamente 1% de se adquirir, LMA, sendo prevalente em adultos mais velhos, na qual aumenta o risco com a idade. A LMA foi a leucemia mais prevalente no Brasil com 10.554 casos, representando 10,54% em 2023.

Os estudos clínicos e os relatos de casos de evidências científicas, apontam os estágios clínicos e pré-clínicos de um paciente, diagnosticado com LMA, na qual estão relacionados com terapias direcionadas, baseadas em assinaturas moleculares específicas da LMA, bem como estudos mais gerais de modulação imunológica e vacinação, segundo aplica a *European Leukemia Net*. Assim, existe conexões entre a modulação do sistema imunológico e a farmacoterapia direcionada.

Para tratar do desfecho do presente estudo, foi apontada, nos artigos selecionados de 2024, as estratégias imunoterapêuticas para LMA apresentando uma complexidade no que diz

respeito à expressão de supostas moléculas alvo, estado de diferenciação, proliferação e sensibilidade ao tratamento. Assim, quanto aos tratamentos mais comuns e os mais promissores, quando associados a efeitos colaterais graves e resistência a múltiplos medicamentos em células leucêmicas, alguns artigos de estudos experimentais, descrevem o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas, com eficácia terapêutica adequada, e eliminar seletivamente as células leucêmicas para melhorar as consequências da leucemia, as chamadas Nanocápsulas Lipídicas (LNCs).

Curiosamente, alguns artigos selecionados, mencionam os Fitofármacos, descrevendo que exercer uma atividade seletivamente pró-apoptótica em leucócitos de pacientes com leucemia em comparação com indivíduos saudáveis. Assim, os estudos selecionados para a discussão, 100% deles relatam experimentos ou ensaios com as LNCs, estruturas de núcleo-casca, nanocápsulas que encapsulam medicamentos pouco solúveis em água por dispersão no núcleo e/ou interação com o polímero, sendo potenciais medicamentos bioativos, para complementar o tratamento da LMA.

Este levantamento aponta para a necessidade de mais estudos específicos sobre a Nanocápsulas Lipídicas, na indústria farmacêutica de bioativos para apoiar no tratamento de paciente com LMA, principalmente no que se refere eficácia terapêutica adequada, embora exista um consenso sobre estudos e aplicações promissoras das nanocápsulas em medicamentos bioativos. Vale ressaltar que as abordagens sobre soluções e ações práticas ainda são limitadas e fragmentadas na literatura, mencionados no Quadro 3, quanto a distribuição dos artigos da amostra, por autoria, e principais achados.

Quadro 3: Distribuição dos artigos da amostra, por autoria, e principais achados

Autoria	Síntese/ Principais Achados
Heikal et al. ¹²	A eficácia aprimorada de BAC bioativo-LNCs recomenda substancialmente seu potencial farmacoterapêutico como uma nanoplataforma promissora para o tratamento da LMA.
Ung et al. ¹³	Este estudo resume o conhecimento atual do metabolismo desregulado de esfingolipídeos na LMA, avalia como os esfingolipídeos pró-sobrevivência promovem a patogênese da LMA e discute o potencial terapêutico de atingir essas vias desreguladas de esfingolipídeos, um tipo de bioativos que se utiliza da tecnologia dos nanolipídeos.
Salama et al. ¹⁴	O estudo aponta que os inibidores de BCR podem, portanto, atingir as células com o câncer que estão escondidas no linfonodo e na indentação da medula, graças a terapia nanoantitumoral que tem como alvo o microambiente tumoral, na qual ganhou muita atenção atualmente no campo dos fitofármacos.
Egbuna et al. ¹⁵	A partir dos dados extraídos do estudo, cerca de 60 compostos bioativos foram identificados e divididos em cinco grupos principais: flavonoides, alcaloides, compostos organossulfurados, terpenos e terpenoides, e outros compostos bioativos conhecidos e emergentes, são destaques para ser suporte coadjuvante no tratamento da LMA, sendo apoiados pela tecnologia dos nanolipídeos.
Hoang et al. ¹⁶	O estudo experimental descobriu o potencial das frações alcaloides nas células MOLM-13 na qual foi destacado pelo constante efeito citotóxico das partículas alcaloides, que resultou em mais de 50% de mortalidade das células cancerígenas. Os estudos sugeriram que o VAE-96 pode ser um agente benéfico para a prevenção e tratamento da LMA com mutação FLT3-ITD, com a utilização da tecnologia nanoformulações.
Xu et al. ¹⁷	A investigação, apontou relatos de casos de evidências científicas, na qual delineou os desenvolvimentos recentes e a discussão dos desafios atuais no campo da nanoimunoterapia para hematologias malignas, oferecendo novos <i>insights</i> sobre o potencial de abordagens terapêuticas baseadas em nanotecnologia para o LMA.

Fonte: Autores, 2024.

Um estudo sobre nano formulação foi desenvolvido e descrito por Heikal et al.¹², com o objetivo de criar uma biocompatível, para administração oral eficaz do fitomedicamento; em específico a baicalina (BAC)^b para tratamento de LMA. As Nanocápsulas Lipídicas (LNCs) baseadas em componentes naturais bioativos, foram preparadas usando um método simples de inversão de fase. Os BAC-LNCs elaborados exibiram 61,1 nm de diâmetro e 0,2 PDI. A eficiência de aprisionamento excedeu 98% com liberação lenta do fármaco e alta estabilidade de armazenamento ao longo de 3 meses. Assim, o estudo realizado por meio da avaliação de vários biomarcadores tumorais revelou que BAC-LNCs regularam negativamente o marcador angiogênico, fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e o marcador antiapoptótico (Bcl-2) e regularam positivamente os marcadores apoptóticos (Caspase-3 e BAX). A eficácia aprimorada de BAC bioativo-LNCs recomenda substancialmente seu potencial farmacoterapêutico como uma nanoplataforma promissora para o tratamento da LMA. Assim, corroborando com o estudo, Wu et al.¹⁸ descreve que as limitações intrínsecas dos tratamentos atuais de LMA, promoveram o desenvolvimento e a aplicação da nanomedicina para uma terapia de leucemia mais eficaz e segura. Assim, a classificação de nanopartículas aplicadas na terapia de LMA, incluindo lipossomos, polímeros, micelas, dendrímeros e nanopartículas inorgânicas, são mencionados em vários estudos. Vale ressaltar, segundo Lopes e Torres¹⁹, que várias estratégias para aumentar a segmentação terapêutica na nanomedicina, inclui o uso de ligantes conjugantes, biomimética-nanotecnologia e direcionamento da medula óssea, o que indica o potencial para reverter a resistência aos medicamentos, destacando a importância dos fitofármacos, como tratamentos complementares.

Embora a compreensão atual do cenário molecular e genômico da LMA tenha evoluído dramaticamente e aberto caminhos para terapêuticas molecularmente, Ung et al.¹³ descreve sua pesquisa direcionada para apontar uma alternativa que contribui para melhora na quimioterapia de indução intensiva padrão. Entende-se que os tratamentos curativos são evasivos, e as respostas aos tratamentos atuais da LMA são transitórias e incompletas, necessitando do desenvolvimento de novas estratégias de tratamento para melhorar os resultados. Assim, o estudo destacou os nanolípídios esfingolípídeos bioativos, para tratar o câncer, ressaltando sobre ser um tratamento promissor. A sobrevivência do blasto leucêmico é influenciada pelos níveis celulares de ceramida, uma molécula pró-morte genuína, e sua conversão em moléculas de sinalização, como esfingosina-1-fosfato e glicosfingolípídeos. Estudos pré-clínicos demonstram a eficácia de terapêuticas que têm como alvo o metabolismo desregulado de esfingolípídeos, bem como sua sinergia combinatória com terapêuticas clinicamente relevantes. Assim, o aumento da compreensão da desregulação de esfingolípídeos pode ser explorado para melhorar o tratamento e os resultados dos pacientes com LMA. Conforme observados por Goel et al.²⁰ em suas descrições, os medicamentos fitoterápicos têm se tornado auxiliares no tratamento contra o câncer, e têm se aprimorado ao longo dos anos. Um indício do renascimento de fármacos derivados de fontes vegetais é a grande quantidade e progresso da pesquisa clínica, especialmente no campo dos agentes anticancerígenos. Assim, a prática de utilizar fitoterápicos como coadjuvante na farmacoterapia oncológica agrega benefícios significativos, pontuando a melhora da qualidade de vida, refletindo a minimização dos efeitos colaterais provenientes dos tratamentos antineoplásicos. Maurer et al.²¹ destaca a importância da aplicação da nanomedicina para auxiliar a imunoterapia, que também está envolvida. Assim, são discutidos as vantagens e os possíveis desafios da nanomedicina para a transição da fase pré-clínica para a fase clínica utilizando a administração oral eficaz dos fitomedicamentos, baseadas em componentes naturais bioativos.

Os estudos de Salama et al.¹⁴ apontaram que o uso de estratégias convencionais para tratamento, como quimioterapia e radioterapia, pode desenvolver muitos efeitos colaterais e

^b Baicalina é um composto natural derivado de *Scutellaria baicalensis* que possui propriedades anti-inflamatórias em muitas doenças, se tratando de um flavonóide de origem vegetal.

toxicidade. Portanto, a pesquisa moderna está preocupada com o desenvolvimento de nanoformulações específicas para entrega direcionada de medicamentos antileucêmicos, evitando efeitos tóxicos em células normais. As nanoestruturas podem ser aplicadas não apenas no tratamento, mas também no diagnóstico. O estudo, aponta o BCR^c para ativar os alvos dos tumores de células com LMA. Assim, uma nova estratégia terapêutica para tratar LMA é o desenvolvimento de inibidores de cinase BCR^d, que visam especificamente a rota dessas cinases. Uma classe de medicamentos conhecidos como inibidores de BCR tem a capacidade de parar o alvo das células LMA e liberá-las na corrente sanguínea periférica, onde podem ser facilmente atacadas por outras substâncias. Os inibidores de BCR podem, portanto, atingir as células com o câncer que estão escondidas no linfonodo e na indentação da medula, graças a terapia nanoantitumoral que tem como alvo o microambiente tumoral, na qual ganhou muita atenção atualmente no campo dos fitofármacos. Fink et al.²² apontam que plantas medicinais têm sido utilizadas há séculos para tratar vários distúrbios devido aos seus diversos compostos bioativos. Produtos derivados de plantas têm sido usados como medicamentos terapêuticos para prevenir e tratar muitos tipos de câncer. Nas últimas duas décadas, 50% de todos os medicamentos anticâncer aprovados em todo o mundo são de produtos naturais e seus derivados.

O estudo de Egbuna et al.¹⁵ identificou vários compostos bioativos que têm o potencial de servir como novos medicamentos ou pistas contra a leucemia mieloide aguda. Ressalta-se que os fatores de risco associados ao início da LMA incluem exposição de longo prazo à radiação e produtos químicos como benzeno, tabagismo, distúrbios genéticos, distúrbios sanguíneos, avanço da idade e outros. Embora novas estratégias para gerenciar a LMA, incluindo um refinamento dos regimes convencionais de quimioterapia, agentes hipometilantes e medicamentos moleculares direcionados, tenham sido desenvolvidas nos últimos anos, a resistência e a recidiva continuam sendo os principais problemas clínicos. A partir dos dados extraídos, cerca de 60 compostos bioativos foram identificados e divididos em cinco grupos principais: flavonoides, alcaloides, compostos organossulfurados, terpenos e terpenoides, e outros compostos bioativos conhecidos e emergentes, são destaques para ser suporte coadjuvante no tratamento da LMA. O mecanismo de ação das moléculas bioativas individuais analisadas difere notavelmente e inclui a interrupção da estrutura da cromatina, a regulação positiva da síntese de certas proteínas de reparo de DNA, a indução da parada do ciclo celular e a apoptose, e a inibição/regulação das atividades de Hsp90, DNA metiltransferase 1 e histona desacetilase 1.

Na investigação sobre o impacto do extrato da folha de *Vernonia amygdalina* na regulação das mutações do gene FLT3^e, na qual acontece em cerca de 30% dos pacientes com LMA, o estudo de Hoang et al.¹⁶ destaca o bioativo *V. amygdalina*, extraída com etanol 96% (VAE-96) e sua citotoxicidade contra linhagens celulares FLT3 foi avaliada na pesquisa. Os resultados indicaram que o VAE-96 induziu apoptose nestas células e inibiu a fosforilação do FLT3. Além disso, o VAE-96 diminuiu substancialmente a atividade do promotor FLT3 e a expressão do mRNA do FLT3. Durante os experimentos, foi verificado que o extrato apresentava alcaloides, saponinas, compostos de açúcar reduzido e polifenóis, incluindo taninos e flavonoides, conforme análise de fitoconstituintes. O estudo experimental descobriu o

^c O gene BCR-ABL emite estímulo para que as células produzam uma proteína chamada “BCR-ABL tirosina quinase”, que por sua vez, manda estímulo para as células, para que elas se multipliquem, produzindo glóbulos brancos.

^d Cinase BCR-ABL e/ou sobreexpressão da proteína BCR-ABL, por amplificação do gene BCR-ABL.

^e FLT3 é um receptor tirosina quinase envolvido na regulação do crescimento e da diferenciação das células hematopoéticas.

potencial das frações alcaloides nas células MOLM-13^f na qual foi destacado pelo constante efeito citotóxico das partículas alcaloides, que resultou em mais de 50% de mortalidade das células cancerígenas. Os estudos sugeriram que o VAE-96 pode ser um agente benéfico para a prevenção e tratamento da LMA com mutação FLT3-ITD, com a utilização da tecnologia nanoformulações. Neste contexto, Da Cunha et al.²³ corrobora com o estudo, destacando que as opções terapêuticas evoluíram para atingir as características moleculares e epigenéticas da doença LMA, devido à disponibilidade de novos agentes e a uma melhor compreensão da patogênese da doença. Assim, entende-se que os tratamentos atuais precisam ser adaptados e combinados com novos regimes terapêuticos para melhorar os resultados clínicos. Portanto, há oportunidades de desenvolver terapêuticas na LMA, especialmente para pacientes não responsivos e recidivados.

As malignidades hematológicas, como o LMA, são apontadas no estudo de Xu et al.¹⁷, assim a imunoterapia surge como uma modalidade de tratamento validada e crucial para pacientes com LMA. Apesar dos avanços notáveis feitos na compreensão e implementação da imunoterapia para neoplastia hematológica, na última década, vários desafios persistem. Esses desafios, foram destacados no relato de casos de evidências científica, mencionado pelos autores, nos quais incluem efeitos adversos relacionados ao sistema imunológico, a biodistribuição precisa e eliminação de antígenos terapêuticos *in vivo*, tolerância imunológica de tumores e evasão imunológica por células tumorais dentro do microambiente tumoral. Assim, fica evidenciado, pelo apanhado de estudos, que a nanotecnologia, com sua capacidade de manipular propriedades materiais na escala nanométrica, tem o potencial de enfrentar esses obstáculos e revolucionar os resultados do tratamento, melhorando vários aspectos, como direcionamento e estabilidade do medicamento. A convergência da nanotecnologia e da imunoterapia deu origem à nanoimunoterapia, um ramo especializado da terapia antitumoral. A nanotecnologia encontrou aplicações na terapia de células T do receptor de antígeno quimérico (CAR-T), vacinas contra o câncer, inibidores de pontos de verificação imunológico e outras estratégias imunoterapêuticas para LMA. Assim, Dallemole et al.²⁴ destaca que a leucemia é uma malignidade hematológica disseminada caracterizada por uma contagem elevada de glóbulos brancos no sangue e na medula óssea. Apesar dos avanços notáveis na intervenção da leucemia na clínica, uma grande proporção de pacientes, especialmente pacientes com leucemia aguda, não conseguem atingir remissão de longo prazo ou remissão completa após o tratamento. Esta revisão inspira pesquisadores a apontar outros estudos que desenvolvem ainda mais vários materiais, baseados na nanoformulação de bioativos, que podem ser usados para aumentar a eficácia das modalidades terapêuticas para novas aplicações no tratamento da leucemia.

5. Conclusões

Em um apanhado conclusivo, estudos atuais sobre os LNCs bioativados, têm sido alvos de escolhas para melhorar a biodisponibilidade oral e o potencial antileucêmico. Até onde se sabe, trabalhos atuais representam tentativas de encapsular as nanoformulações em LNCs bioativos, para sua administração oral eficaz no tratamento da LMA. Assim, a formulação otimizada tem sucesso em aumentar a biodisponibilidade oral do fitoterápico, testados, bem como sua atividade antileucêmica.

Assim, sendo a LMA uma malignidade hematopoiética heterogênea, que surge da desregulação da diferenciação celular, proliferação e morte celular, as investigações atuais identificaram que produtos naturais destroem eficientemente células de leucemia por meio de diversos mecanismos de ação, inibindo a proliferação, a produção de espécies reativas de

^f A linha celular MOLM-13 é uma linha celular de leucemia mieloide aguda (LMA) humana que foi inicialmente estabelecida em 1986 pelo laboratório Rolf Marschalek.

oxigênio, induzindo a parada do ciclo celular e a apoptose em estudos in vitro, in vivo e clínicos. Investigações atuais identificaram produtos naturais como agentes quimioterápicos e quimiopreventivos promissores adequados. Os bioativos desempenham um papel essencial no desenvolvimento de medicamentos e surge como uma possível fonte de metabólitos biologicamente ativos para intervenções terapêuticas, especialmente em leucemia.

Assim, a pesquisa farmacêutica tem se concentrado no conceito de fitoterápicos. Portanto, integrar componentes bioativos naturais dentro de LNCs representa uma abordagem promissora para aumentar a eficácia do fitomedicamento carregado. A nanoformulação deve fornecer inúmeras vantagens, compreendendo alta eficiência de carga e aprisionamento de fármacos com perfil de liberação lenta, juntamente com aumento no potencial anticâncer.

Referências

- 1- ROLOFF, G. W.; ODENIKE, O.; BAJEL, A.; WEI, A. H.; FOLEY, N.; UY, G. L. Contemporary Approach to Acute Myeloid Leukemia Therapy in 2022. **Am Soc Clin Oncol Educ Book**. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35658497/>. Acesso em: out. 2024.
- 2- WHO - World Health Organization. **Leukaemia**. EUA, 2024. Disponível em: <https://www.iarc.who.int/cancer-type/leukaemia/>. Acesso em: out. 2024.
- 3 - BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. **Aprovado novo medicamento para tratar leucemia mieloide aguda**. Brasília, 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2018/aprovado-novo-medicamento-para-tratar-leucemia-mieloide-aguda>. Acesso em: set. 2024.
- 4 – NCI - National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. **Cancer Stat Facts: Leukemia — Acute Myeloid Leukemia (AML)**. 2024. Disponível em: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/amyl.html>. Acesso em: set. 2024.
- 5 - NCI - National Cancer Institute. **Acute Myeloid Leukemia Treatment (PDQ®)–Patient Version**. 2024. Disponível em: <https://www.cancer.gov/types/leukemia/patient/adult-aml-treatment-pdq>. Acesso em: set. 2024.
- 6 - ATTARDI, E.; SAVI, A.; BORSELLINO, B.; PICIOCCHI, A.; CIPRIANI, M.; OTTONE, T.; FABIANI, E.; DIVONA, M.; TRAVAGLINI, S.; PASCALE, M. R.; AWADA, H.; DURMAZ, A.; VISCONTE, V.; DELLA PORTA, M. G.; VENDITTI, A.; MACIEJEWSKI, J. P.; GURNARI, C.; VOSO, M. T. Applicability of 2022 classifications of acute myeloid leukemia in the real-world setting. **Blood Adv**. 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37327116/>. Acesso em: out. 2024.
- 7- GENÇ, E. E.; SARAÇ, İ. S.; ARSLAN, H.; EŞKAZAN, A. E. Diagnostic and Treatment Obstacles in Acute Myeloid Leukemia: Social, Operational, and Financial. **Oncol Ther**. 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10182356/>. Acesso em: set. 2024.
- 8 – MOREIRA ROCHA, Y.; PEREIRA FREITAS, S.; SANTOS PORTELA, F. A fitoterapia como tratamento coadjuvante em pacientes oncológicos. **Revista Científica Multidisciplinar**. [S. l.], v. 4, n. 6, p. e463272, 2023. DOI: 10.47820/recima21.v4i6.3272. Disponível em: <https://recima21.com.br/index.php/recima21/article/view/3272>. Acesso em: out. 2024.

- 9 - PARMAR, K.; KUNDU, R.; MAITI, A.; BALL, S. Updates in biology, classification, and management of acute myeloid leukemia with antecedent hematologic disorder and therapy related acute myeloid leukemia. **Leuk Res.** 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38986173/>. Acesso em: out. 2024.
- 10 - HEIKAL, L. A.; EL-HABASHY, S. E.; EL-KAMEL, A. H.; MEHANNA, R. A.; ASHOUR, A. A. Bioactive baicalin rhamno-nanocapsules as phytotherapeutic platform for treatment of acute myeloid leukemia. **Int J Pharm.** 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38996823/>. Acesso em: set. 2024.
- 11 - HEIKAL, L. A.; EL-HABASHY, S. E.; EL-KAMEL, A. H.; MEHANNA, R. A.; ASHOUR, A. A. Bioactive baicalin rhamno-nanocapsules as phytotherapeutic platform for treatment of acute myeloid leucemia. **International Journal of Pharmaceutics**. Vol. 661, 2024. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378517324006926>. Acesso em: out. 2024.
- 12- HEIKAL, L. A.; EL-HABASHY, S. E.; EL-KAMEL, A. H.; MEHANNA, R. A.; ASHOUR, A. A. Bioactive baicalin rhamno-nanocapsules as phytotherapeutic platform for treatment of acute myeloid leucemia. **International Journal of Pharmaceutics**. Vol. 661, 2024. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378517324006926>. Acesso em: out. 2024.
- 13- UNG, J.; TAN, S-F.; FOX, T. E.; SHAW, J. J. P.; VASS, L. R.; COSTA-PINHEIRO, P.; GARRETT-BAKELMAN, F. E. Harnessing the power of sphingolipids: Prospects for acute myeloid leukemia, **Blood Reviews**, Vol. 55. 2022. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0268960X22000248>. Acesso em: nov. 2024.
- 14- SALAMA, M. M.; ABOREHAB, N. M.; EL MAHDY, N. M.; ZAYED, A.; EZZAT, S. M. Nanotechnology in leukemia: diagnosis, efficient-targeted drug delivery, and clinical trials. **Eur J Med Res.** 2023. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10696888/>. Acesso em: out 2024.
- 15- EGBUNA, C.; PATRICK-IWUANYANWU, K. C.; ONYEIKE, E. N.; KHAN, J.; PALAI, S.; PATEL, S. B. Phytochemicals and bioactive compounds effective against acute myeloid leukemia. **Food Sci Nutr.** 2023. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10345688/>. Acesso em: nov. 2024.
- 16- HOANG, T. C.; NGUYEN, T. Q.; BUI, T. K. L. Efeitos antileucêmicos do extrato de Vernonia amygdalina **Brazilian Journal of Biology**, 2024. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/bjb/a/DjgNsSQ9p9t68DWyfwZKPzR/?format=pdf&lang=en>. Acesso em: nov. 2024.
- 17- XU, J.; LIU, W.; FAN, F.; ZHANG, B.; SUN, C.; HU, Y. Advances in nano-immunotherapy for hematological malignancies. **Exp Hematol Oncol.** 2024. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11128130/>. Acesso em: nov. 2024.
- 18 - WU, X.; WANG, F.; YANG, X.; GONG, Y.; NIU, T.; CHU, B.; QU, Y.; QIAN, Z. Advances in Drug Delivery Systems for the Treatment of Acute Myeloid Leukemia. **Scientific**

Reports, 2024. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/sml.202403409>. Acesso em: out. 2024.

19 - LOPES, J. C.; TORRES, M. L. P Utilização de Nanopartículas no Tratamento do Câncer: Aspectos Gerais, Mecanismos de Ação Antineoplásicos e Aplicabilidades Tumorais. **Revista Brasileira de Cancerologia**. 2019. Disponível em: Downloads/sfreire,+art13_para+substituição+65-4+28.5.pdf. Acesso em: out. 2024.

20 - GOEL, H.; KUMAR, R.; TANWAR, P.; UPADHYAY, T. K.; KHAN, F.; PANDEY, P.; KANG, S.; MOON, M.; CHOI, J.; CHOI, M.; PARK, M. N.; KIM, B.; SAEED, M. Unraveling the therapeutic potential of natural products in the prevention and treatment of leukemia. **Biomed Pharmacother**. 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36736284/>. Acesso em: set. 2024.

21 - MAURER, S.; ZHONG, X.; PRADA, B. D.; MASCARENHAS, J.; de ANDRADE, L. F. The Latest Breakthroughs in Immunotherapy for Acute Myeloid Leukemia, with a Special Focus on NKG2D Ligands. **Int J Mol Sci**. 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9784434/>. Acesso em: out. 2024.

22 - FINK, A.; HUNG, E.; SINGH, I.; BEN-NERIAH, Y. Immunity in acute myeloid leukemia: Where the immune response and targeted therapy meet. **Eur J Immunol**. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34648664/>. Acesso em: out. 2024.

23 - DA CUNHA, V. P.; MONTE, A. P.; LIMA, J. C.; DE ALMEIDA, J. L. L.; MARQUES, L. B.; BATISTA, L. E. de C. O impacto da terapia com anticorpos monoclonais humanizados para inovação técnica do tratamento oncológico. **Brazilian Journal of Health Review**, [S. l.], v. 5, n. 1, p. 1600–1607, 2022. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/JHR/article/view/43092>. Acesso em: out. 2024.

24. DALLEMOLE, D. R.; CIOCHETA, T. M.; FRANK, L. A.; ALVES, A. DE C. S.; ZOCHE, B. P.; GUTERRES, S. S.; KARINA PAESE, K.; POHLMANN, A. R. Nanocápsulas de núcleo lipídico: preparação, caracterização e aplicações biológicas. **Quím. Nova**, 2023. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/qn/a/CZWmbmWH6TWwmXzkS67KtFv/#>. Acesso em: out. 2024.