



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**IVERMECTINA NANOENCAPSULADA: DESENVOLVIMENTO DE
FORMULAÇÕES E INVESTIGAÇÃO DO POTENCIAL ANTITUMORAL**

Maiara Callegaro Velho

Porto Alegre

2024



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**IVERMECTINA NANOENCAPSULADA: DESENVOLVIMENTO DE
FORMULAÇÕES E INVESTIGAÇÃO DO POTENCIAL ANTITUMORAL**

Tese apresentada por **Maiara Callegaro Velho**
para obtenção do TÍTULO DE DOUTORA em
Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Ruy Carlos Ruver Beck
Coorientador: Diogo André Pilger

Porto Alegre
2024

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, em nível de Doutorado Acadêmico da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) e aprovada em 29/02/2024, pela Banca Examinadora constituída por:

Prof. Dr. Alencar Kolinski Machado
Universidade Franciscana

Profa. Dra. Cristiane de Bona da Silva
Universidade Federal De Santa Maria

Profa. Dra. Tiana Tasca
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

CIP - Catalogação na Publicação

Callegaro Velho, Maiara
IVERMECTINA NANOENCAPSULADA: DESENVOLVIMENTO DE
FORMULAÇÕES E INVESTIGAÇÃO DO POTENCIAL ANTITUMORAL /
Maiara Callegaro Velho. -- 2024.

167 f.

Orientador: Ruy Carlos Ruver Beck.

Coorientador: Diogo André Pilger.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Faculdade de Farmácia, Programa de
Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Porto Alegre,
BR-RS, 2024.

1. ivermectina. 2. nanocápsulas. 3. sílica
mesoporosa. 4. câncer. 5. glioma. I. Carlos Ruver
Beck, Ruy, orient. II. André Pilger, Diogo, coorient.
III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Este trabalho foi desenvolvido no Laboratório de Tecnologia Farmacêutica Avançada e Farmacométrie da Faculdade de Farmácia da UFRGS, na cidade de Porto Alegre, com financiamento da CAPES, FAPERGS, CNPq e INCT_3D-Saúde/CNPq. A autora recebeu bolsa de estudos da CAPES.

Dedico este trabalho à minha sobrinha, Eduarda Cippolat Velho, para inspirá-la a sonhar e a se tornar uma mulher forte, livre e ousada.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de expressar minha sincera gratidão aos meus pais, Heliomar e Aida, por estimularem meu lado curioso e por me ensinarem a importância da persistência, qualidades fundamentais para uma cientista. Agradeço por terem compartilhado comigo o valor do conhecimento e por terem sido meu suporte e apoio ao longo da minha jornada acadêmica. Em especial, agradeço à minha mãe por me ensinar a ser uma mulher forte e independente.

Aos meus irmãos que são meus elementos complementares. Igor, é sem dúvida a pessoa mais inteligente e engenhosa que já conheci. Agradeço por sua inspiração constante. Helder, possui uma sensibilidade única. Agradeço o seu cuidado e apoio incondicional. Maíra, minha gêmea. Agradeço por me incentivar a explorar o lado mais leve e colorido da vida. Obrigado por serem vocês e por estarem presentes em todos os momentos.

Fabianna, minha namorada e companheira de vida, que esteve ao meu lado durante pelo menos metade desta trajetória. Agradeço por me oferecer limites, me trazer de volta ao mundo real e ser meu ponto de equilíbrio - e, às vezes, meu ponto de desequilíbrio. Sua presença foi fundamental para enfrentar os desafios e celebrar as conquistas ao longo do caminho.

Do início da minha trajetória trago comigo, Aline Ourique, minha mãe científica e minha primeira orientadora. Agradeço por acreditar em mim desde o início e por ser uma facilitadora nessa trajetória. Samanta Gündel, minha mana científica, obrigado por permanecer ao meu lado e ser meu ombro amigo.

A Morgana Brondani, minha fiel companheira desde a graduação, mais do que uma colega, é uma amiga e irmã. Agradeço pela sua presença e parceria sempre.

Queridos colegas do laboratório 405 (LATAF) e do grupo de pesquisa Nano3D, sou imensamente grata pelas amizades e parcerias que construí durante o período de doutorado. Em especial, gostaria de reconhecer e agradecer aquelas cuja contribuição foi essencial para o sucesso deste trabalho e que durante essa trajetória se tornaram grandes amigas. Nadine Funk e Monique Deon, seu apoio foi crucial para enriquecer este trabalho, oferecendo uma nova perspectiva a partir do desenvolvimento da sílica.

Valeria Winck, sua dedicação e ajuda durante a fase experimental foi essencial. Flávia, sua disponibilidade foi sempre admirável. Júlia Leão, seus abraços foram um apoio constante. Juliana dos Santos, mesmo à distância, foi uma grande conselheira científica. João Raupp, meu sócio na Linear cujo apoio e parceria também foram fundamentais.

Aos demais parceiros:

Camila Mariot, foi uma grande colaboradora na área de cultura celular. Sua disponibilidade constante e proatividade foram notáveis, não havia dia nem hora em que não estivesse pronta para ajudar.

Fabrizio Figueiró, Juliete Scholl e Augusto Weber, parceiros do LIBC, que permitiram o desenvolvimento do modelo *in vivo*. Em especial, a Juliete e o Augusto, que se dedicaram incansavelmente na realização desses experimentos.

Aos meus orientadores:

Ruy Beck, meu orientador, é, sem dúvida, uma das decisões mais acertadas que já tomei. Representa uma grande fonte de inspiração para mim. Admiro profundamente sua convicção de que é possível alcançar melhores resultados e fazer a diferença. Ele não só conquistou seu próprio espaço, mas também criou oportunidades para muitos outros se desenvolverem dentro dele. Agradeço o seu apoio e por me desafiar constantemente a crescer e evoluir.

Diogo André Pilger, meu coorientador, agradeço a sua constante presença e disponibilidade. Seu incentivo foi crucial para alcançar meus objetivos, e agradeço por seu apoio em explorar meu “lado bio”.

RESUMO

A ivermectina (IVM) é um fármaco amplamente utilizado no tratamento de doenças parasitárias, e tem sido foco de estudos recentes visando desvendar seu potencial efeito anticâncer. No entanto, suas formulações convencionais enfrentam limitações de solubilidade e biodisponibilidade oral. Nesta tese, exploramos a hipótese de que a nanoencapsulação da IVM pode proporcionar um efeito antitumoral eficaz em concentrações clinicamente viáveis. Inicialmente, realizamos uma revisão abrangente da literatura para compreender as necessidades de aprimoramento das formulações convencionais de IVM (Capítulo 1). Em seguida, desenvolvemos carreadores nanoestruturados orgânicos e inorgânicos contendo IVM – nanocápsulas poliméricas (IVM-NC) e partículas de sílica mesoporosa (IVM-MCM) – e avaliamos seu impacto na solubilidade aquosa e liberação do fármaco *in vitro* (Capítulo 2). Por fim, delineamos um estudo pioneiro para avaliar o efeito dos diferentes nanocarreadores no desempenho terapêutico da IVM em diversos modelos celulares de câncer e em um modelo tumoral *in vivo* (Capítulo 3). Os resultados mostraram que ambos os nanossistemas melhoraram significativamente a solubilidade aquosa intrínseca da IVM. A IVM-NC apresentou uma liberação mais controlada e sustentada em comparação com o IVM-MCM. O perfil de liberação da IVM influenciou a indução da morte celular, especialmente para o IVM-NC, cujo efeito foi dependente do tempo de exposição. Ambas as nanopartículas carregadas com IVM reduziram significativamente a viabilidade celular em diferentes linhagens celulares de câncer, especialmente em células de glioma, o que levou à avaliação das formulações desenvolvidas em um modelo pré-clínico. Resultados *in vivo* demonstraram a maior supressão do tumor em um modelo de glioma em rato, após a administração intranasal, comparado ao fármaco livre, sugerindo que o fármaco atingiu concentrações mais eficazes no tecido cerebral pela sua nanoencapsulação. Esse efeito foi superior comparado ao efeito da sua encapsulação em partículas de sílica (IVM-MCM). Em suma, esta tese validou a hipótese da nanoencapsulação da IVM como alternativa para contornar suas limitações farmacotécnicas e biofarmacêuticas para o emprego como agente antitumoral, com a influência do tipo de nanossistema empregado.

Palavras-chaves: ivermectina; nanocápsulas; sílica mesoporosa; câncer; glioma.

ABSTRACT

Ivermectin (IVM) is a drug widely used in the treatment of parasitic diseases, which has recently been studied to uncover its potential anti-cancer effects. However, its conventional formulations face limitations in solubility and oral bioavailability. In this thesis, we explore the hypothesis that IVM nanoencapsulation can provide an effective antitumor effect at clinically viable concentrations. Initially, we performed a comprehensive literature review to understand the needs for improvement of conventional IVM formulations (Chapter 1). We then developed organic and inorganic nanostructured carriers containing IVM – polymeric nanocapsules (IVM-NC) and mesoporous silica particles (IVM-MCM) – and evaluated their impact on its aqueous solubility and drug release in vitro (Chapter 2). Finally, we designed a pioneering study to evaluate the effect of different nanocarriers on the therapeutic performance of IVM in several cellular models of cancer and in an in vivo tumor model (Chapter 3). The results showed that both nanosystems significantly improved the intrinsic aqueous solubility of IVM. IVM-NC showed a more controlled and sustained release compared to IVM-MCM. The IVM release profile influenced the induction of cell death, especially for IVM-NC, whose effect was dependent on the exposure time. Both IVM-loaded nanoparticles significantly reduced cell viability in different cancer cell lines, especially in glioma cells, which led to the evaluation of the developed formulations in a preclinical model. In vivo results demonstrated greater tumor suppression in a rat glioma model after intranasal administration compared to free drug, suggesting that the drug reached more effective concentrations in brain tissue due to its nanoencapsulation. This effect was superior compared to the effect of its encapsulation in MCM (IVM-MCM). In short, this thesis validated the hypothesis of IVM nanoencapsulation as an alternative to circumvent its pharmaceutical and biopharmaceutical limitations for use as an antitumor agent, with the influence of the type of nanosystem used.

Keywords: ivermectin; nanocapsules; mesoporous silica; cancer; glioma.

Sumário

1. INTRODUÇÃO	18
2. OBJETIVOS	22
2.1. Objetivo geral.....	22
2.2. Objetivos específicos	22
3. REVISÃO	24
3.1. CÂNCER	24
3.1.1. Câncer de Mama.....	29
3.1.3. Glioblastoma	33
3.2. REPOSICIONAMENTO DE MEDICAMENTOS EM ONCOLOGIA	36
3.3. IVERMECTINA	38
3.3.1. Potencial antitumoral da Ivermectina.....	41
3.4. NANOTECNOLOGIA	43
3.4.1. Nanomateriais orgânicos.....	45
3.4.2. Nanomateriais inorgânicos	46
4. CAPÍTULO 1	52
5. CAPÍTULO 2	74
6. CAPÍTULO 3	98
7. DISCUSSÃO GERAL	144
7.1. Comunicação Visual Científica: Traduzindo Ciência em Imagens	146
8. CONCLUSÕES	150
9. PERSPECTIVAS	152

1. INTRODUÇÃO

O câncer não é uma doença única, mas sim um grupo de mais de 100 doenças distintas que compartilham características fundamentais semelhantes. Embora existam muitos tipos de câncer, todos eles têm em comum o início a partir de um crescimento descontrolado e anormal das células (MITRA; CHAKRABARTI; GANGULI, 2018)

Esta doença representa um dos maiores desafios para a saúde ao longo dos séculos, afetando pessoas de todas as idades. A incidência global do câncer é alarmante, sendo a segunda causa de morte mais comum no mundo, responsável por uma em cada seis mortes (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018).

O tratamento do câncer é complexo devido à sua natureza multifatorial e heterogênea, enfrentando desafios na prevenção de recidivas e na melhoria da remissão, o que requer abordagens específicas para cada tipo de câncer. Avanços significativos na medicina de precisão e imuno-oncologia têm sido destacados, mas enfrentam desafios semelhantes aos tratamentos tradicionais, como resistência terapêutica, efeitos adversos e custos elevados (NATURE CANCER, 2020).

Nesse cenário, o reposicionamento de fármacos emerge como uma estratégia promissora para identificar substâncias não oncológicas com potencial de atividade antitumoral e efeitos adversos toleráveis (ANTOSZCZAK et al., 2020). Isso é particularmente relevante devido aos altos custos, ao longo tempo e o risco de fracasso associados ao desenvolvimento de novos medicamentos antineoplásicos. O reposicionamento de fármacos oferece formulações e métodos de fabricação estabelecidos, perfis farmacocinéticos e farmacodinâmicos conhecidos, efeitos adversos documentados e informações de ensaios clínicos e segurança (TURANLI et al., 2018).

A ivermectina é um antiparasitário de amplo espectro usado no tratamento de doenças humanas há mais de três décadas, inicialmente desenvolvido para o tratamento da oncocercose (*Onchocerca volvulus*). Ao longo do tempo, suas aplicações expandiram, e nos últimos anos, foram relatadas diversas novas atividades biológicas, despertando interesse em seu potencial de reposicionamento. Evidências sugerem que, além de suas propriedades antivirais, antibacterianas e anti-inflamatórias (CRUMP, 2017), seu efeito antitumoral multialvos pode ser sua

característica mais notável, com estudos demonstrando eficácia contra vários tipos de câncer, incluindo adenocarcinoma de mama (DOU et al., 2016), glioma (LIU et al., 2019; SONG et al., 2019), câncer de cólon (MELOTTI et al., 2014) e renal (ZHU; LI; ZHOU, 2017), leucemia mieloide aguda e crônica (SHARMEEN et al., 2019; WANG et al., 2018) e melanoma.

O potencial da ivermectina como um fármaco candidato a ser utilizado no tratamento do câncer é notável devido ao seu custo acessível, segurança comprovada em doses regulamentadas e baixa incidência de efeitos adversos. É importante ressaltar que a atividade antitumoral da ivermectina foi observada em concentrações clinicamente viáveis, tanto em estudos *in vitro* quanto *in vivo* (ANTOSZCZAK et al., 2020; JUAREZ; SCHCOLNIK-CABRERA; DUEÑAS-GONZALEZ, 2018).

Devido à baixa solubilidade em água e à limitada biodisponibilidade oral, as propriedades biofarmacêuticas da ivermectina podem restringir sua eficácia terapêutica como agente quimioterápico. Portanto, é crucial aprimorar as formulações e os métodos de entrega e administração da ivermectina. Nesse contexto, a tecnologia de encapsulação de fármacos em nanoestruturas ou nanomateriais emerge como uma abordagem promissora. Suas propriedades únicas permitem otimizar a solubilidade do medicamento, ampliar sua eficácia terapêutica e assegurar maior precisão na dosagem, por meio da liberação controlada e/ou sustentada do fármaco, modulação farmacocinética, estabilidade físico-química e direcionamento passivo ou ativo para o alvo tumoral (ALSHAREEDA; KHATIJAH; AL-SOWAYAN, 2022).

Os nanomateriais podem ser divididos em duas categorias: orgânicos e inorgânicos. Os nanocarreadores orgânicos, como as nanocápsulas poliméricas, que são altamente atrativas devido à sua versatilidade química no encapsulamento de medicamentos e na modificação da farmacocinética e biodistribuição. As nanocápsulas poliméricas, com seu núcleo oleoso, proporcionam alta eficiência no encapsulamento de fármacos hidrofóbicos, como a ivermectina, além de garantir estabilidade físico-química do fármaco em suspensão aquosa e liberação controlada (CORADINI et al., 2015; DE ANDRADE et al., 2019; NASCIMENTO et al., 2023; OLIVEIRA et al., 2020). Por outro lado, os carreadores de fármacos inorgânicos, como as partículas de sílica mesoporosa, oferecem vantagens em termos de estabilidade e capacidade de carga de fármaco devido à sua estrutura porosa na faixa nanométrica. Além disso, estabilizam o fármaco em seu estado amorfo, aumentando a taxa de

dissolução e biodisponibilidade (DE OLIVEIRA et al., 2023; SCHMIDT et al., 2022), especialmente para fármacos pouco solúveis em água, como a ivermectina.

Este trabalho de tese propõe a hipótese de que a nanoencapsulação da ivermectina em sistemas nanoestruturados orgânicos e inorgânicos pode representar uma estratégia capaz de aprimorar as suas características biofarmacêuticas, visando maximizar seus efeitos antitumorais em concentrações clinicamente viáveis e toleráveis, desempenhando um papel significativo na busca por tratamentos antitumorais mais eficazes e seguros. Até o momento, não foram encontrados relatos na literatura propondo a nanoencapsulação da ivermectina como estratégia para aprimorar sua eficácia antitumoral, assim como estudos sobre sua incorporação em nanomateriais de sílica mesoporosa, destacando assim o ineditismo desta proposta.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

Desenvolver sistemas nanoestruturados orgânicos e inorgânicos de liberação de ivermectina para investigar seu potencial antitumoral *in vitro* e *in vivo*.

2.2. Objetivos específicos

- Conduzir uma revisão abrangente da literatura sobre tecnologias utilizadas para aprimorar as formulações farmacêuticas convencionais de ivermectina;
- Desenvolver e caracterizar sistemas nanoestruturados orgânicos (nanocápsulas poliméricas) e inorgânicos (partículas de sílica mesoporosa) contendo ivermectina;
- Estudar o perfil de liberação *in vitro* da ivermectina a partir dos sistemas nanoestruturados desenvolvidos;
- Avaliar a segurança toxicológica *in vitro* da ivermectina livre e nanoencapsulada (nanocápsulas poliméricas e partículas de sílica) em células humanas saudáveis (fibroblastos).
- Realizar uma triagem da atividade antitumoral *in vitro* da ivermectina livre e nanoencapsulada em células de câncer cervical (SiHa e HeLa), adenocarcinoma mamário (MCF-7) e glioma (C6).
- Avaliar a eficácia antitumoral *in vivo* da ivermectina livre e nanoencapsulada em um modelo de glioblastoma em ratos *Wistar*

3. REVISÃO

3.1. Câncer

O aumento da incidência e mortalidade por câncer representa uma preocupação crescente em nível global, constituindo uma das principais barreiras para o aumento da expectativa de vida mundial (SUNG et al., 2021). Esse cenário é influenciado não apenas pelo envelhecimento populacional, mas também por hábitos de vida e ambiente (INCA, 2022). Fatores definidos como riscos modificáveis, como o tabagismo, consumo excessivo de álcool, dieta inadequada, sedentarismo e exposição a poluentes, têm sido identificados como contribuintes para o aumento da incidência e mortalidade por câncer (HULVAT, 2020).

Em 2023, estimou-se a ocorrência de 483 mil novos casos de câncer no Brasil, excluindo o câncer de pele não melanoma. Dentre esses casos, destacam-se o câncer de mama feminina e o de próstata como os mais incidentes, com 73 mil e 71 mil casos novos, respectivamente. Seguiram-se o câncer de cólon e reto (45 mil), pulmão (32 mil), estômago (21 mil) e câncer do colo do útero (17 mil) (SANTOS et al., 2023).

O câncer engloba uma ampla gama de doenças caracterizadas por propriedades fundamentais semelhantes, tais como o descontrole no crescimento celular e a tendência de invadir outros tecidos (FENGA, 2016). O termo "câncer" tem origem no latim e significa "caranguejo", possivelmente em referência à tenacidade de alguns tumores malignos ao invadir tecidos, que por vezes parecem se agarrar à região de formação de vasos sanguíneos, criando uma imagem que remete às pernas de um caranguejo (NATURE CANCER, 2020).

As células tumorais diferem das células normais de várias maneiras. Enquanto as células normais crescem e se dividem de forma controlada, sendo substituídas quando envelhecem ou sofrem danos, as células tumorais não seguem esse padrão (MITRA; CHAKRABARTI; GANGULI, 2018). Em vez de morrerem, elas continuam a crescer e formar novas células anormais. Uma distinção importante é a menor especialização das células tumorais em comparação com as células normais. Ao passo que as células normais amadurecem em tipos celulares distintos com funções específicas, as células tumorais não possuem essa capacidade (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2015). Adicionalmente, as células tumorais possuem a capacidade de

invadir outros tecidos e formar uma massa de tecido conhecida como tumor, algo que as células normais são incapazes de fazer, ainda que nem todos os tumores sejam malignos.

A sequência de eventos que levam ao câncer, conhecida como carcinogênese, ocorre devido ao acúmulo de alterações moleculares em uma série de genes. Isso resulta em defeitos na manutenção do DNA celular e no desenvolvimento do processo maligno, chamado neoplasia. Esses defeitos incluem falhas na conservação do equilíbrio entre a proliferação celular e a apoptose, um ciclo celular acelerado e o comprometimento do reparo celular, além da desregulação de vias metabólicas complexas (CHEN, 2016; KONTOMANOLIS et al., 2021). Na biologia de evolução do câncer, o primeiro estágio é a transformação maligna, caracterizada pela alteração no genoma celular. Em seguida, ocorrem as etapas de progressão, marcadas pela proliferação de células geneticamente instáveis e pela geração de heterogeneidade, incluindo o acúmulo de alterações e a formação de subclones (RÜBBEN; ARAUJO, 2017).

No tecido normal, há uma infinidade de sinais reguladores que instruem as células quando replicar, quando entrar em um estado de repouso, e até quando iniciar a apoptose. Essa regulação é mediada por dois conjuntos principais de genes: os proto-oncogenes, como o gene *ras*, que promovem o crescimento celular, e os genes supressores de tumor, como o gene *p53*, que inibem o crescimento celular (LEE; MULLER, 2010).

Os oncogenes são derivados de versões mutadas de genes celulares normais, proto-oncogenes (KLAUNIG; KAMENDULIS, 2010). Em células saudáveis, a atividade dos proto-oncogenes é estritamente regulada para evitar o crescimento celular descontrolado. No entanto, se eles forem expressos em níveis elevados ou em células onde não são normalmente expressos, isso pode resultar em divisão celular excessiva e propagação, promovendo o câncer. (LODISH; BERK; ZIPURSKY, 2000).

Genes supressores de tumor, também conhecidos como anti-oncogenes, geralmente codificam proteínas que inibem a proliferação celular. Atuam na regulação da progressão do ciclo celular; interrompendo o ciclo em caso de danos no DNA ou cromossomos anormais, promovendo apoptose e participando do reparo do DNA (LODISH; BERK; ZIPURSKY, 2000). A inativação anormal dos genes supressores de

tumor resulta na desregulação do ciclo celular, o que contribui para o desenvolvimento de muitos tipos de câncer (RICE et al., 2014).

O ciclo celular (Figura 1) é dividido em quatro fases: mitose (M), onde ocorre a divisão celular propriamente dita; fase Gap 1 (G₁), intervalo entre a mitose e a síntese; fase de síntese (S), onde todo o genoma da célula é replicado; fase Gap 2 (G₂) antes de passar novamente pela mitose. Existe um limite crítico no início do G₁ chamado de ponto de restrição. Este é o ponto que a célula ou entra no ciclo celular novamente ou move-se para um estado de quiescência também conhecido como fase G₀ (WILLIAMS; JAMES; ROBERTS, 2000).

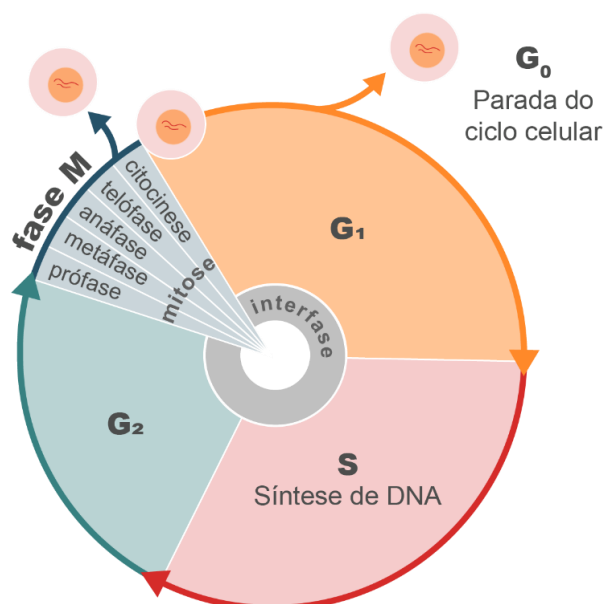


Figura 1. Representação gráfica das fases do ciclo celular

O comportamento biológico do câncer é marcado por características específicas conhecidas como "*Hallmarks of Cancer*" (Marcas do câncer) (Figure 2). Estas características, foram definidas como capacidades funcionais adquiridas e características facilitadoras – "*enabling characteristics*" (HANAHAN; WEINBERG, 2000, 2011).

Hanahan e Weinberg (2011) descrevem oito principais alterações que ocorrem no câncer, responsáveis por conduzir o comportamento maligno:

1. Sinalização de proliferação celular permanente – células tumorais se apropriam das vias normais de sinalização do fator de crescimento e as utilizam para promover a divisão celular desenfreada;

2. Escape dos processos inibitórios de proliferação – anormalidades nas vias de sinalização anti-crescimento e progresso das células tumorais no ciclo celular;
3. Resistência a mecanismos de morte celular programada – capacidade de evitar a apoptose, que normalmente ocorre em células danificadas ou envelhecidas, permitindo-lhes sobreviver e proliferar mesmo em condições adversas;
4. Indução da angiogênese – indução da formação de novos vasos sanguíneos para garantir um suprimento contínuo de nutrientes e oxigênio, essenciais para o crescimento tumoral.
5. Potencial replicativo ilimitado– reativação da telomerase, uma enzima que protege os telômeros, as extremidades dos cromossomos, conferindo-lhes imortalidade celular ao evitar a senescência celular.
6. Ativação de invasão e metástase – capacidade de invadir tecidos normais adjacentes e se espalhar para locais distantes do corpo, formando metástases.
7. Reprogramação do metabolismo energético – metabolismo que favorecer a produção de energia através de rotas metabólicas específicas, como a glicólise, mesmo na presença de oxigênio;
8. Evasão do sistema imune – células tumorais desenvolvem mecanismos para escapar do sistema imunológico, como a supressão da ativação das células T ou a expressão de proteínas de escape imunológico.

Como parte da biologia subjacente ao desenvolvimento do câncer, foram definidas duas características facilitadoras essenciais (HANAHAN; WEINBERG, 2011): instabilidade genômica – associada ao descontrole na divisão celular, é a propensão das células tumorais em acumular mutações genéticas; inflamação – associada ao desenvolvimento e progressão do tumor, envolve o recrutamento e ativação de componentes do sistema imunológico (HARRINGTON, 2011).

Mais recentemente novos *Hallmarks* do câncer foram propostos, características funcionais e características facilitadoras (HANAHAN, 2022):

1. Desbloqueio da plasticidade fenotípica – as células tumorais nascentes originárias de uma célula normal que avançou por uma via que se aproxima ou assume um estado totalmente diferenciado podem reverter o seu curso

desdiferenciando-se de volta aos estados celulares semelhantes aos progenitores.

2. Reprogramação epigenética não mutacional – mudanças na expressão gênica reguladas por fatores epigenéticos, que contribuem para a modulação do tumor pelo microambiente tumoral, a heterogeneidade tumoral e a regulação de células estromais do microambiente tumoral.
3. Microbiomas polimórficos – capacidade da microbiota residente em diferentes tecidos ou em neoplasias de influenciar outras capacidades funcionais, além da imunomodulação e mutação do genoma.
4. Senescência celular – as células senescentes estimulam o desenvolvimento de tumores e a progressão maligna, principalmente através do fenótipo secretório associado à senescência (SASP), que transmite sinais para outras células no microambiente tumoral e modula outras características funcionais do câncer.

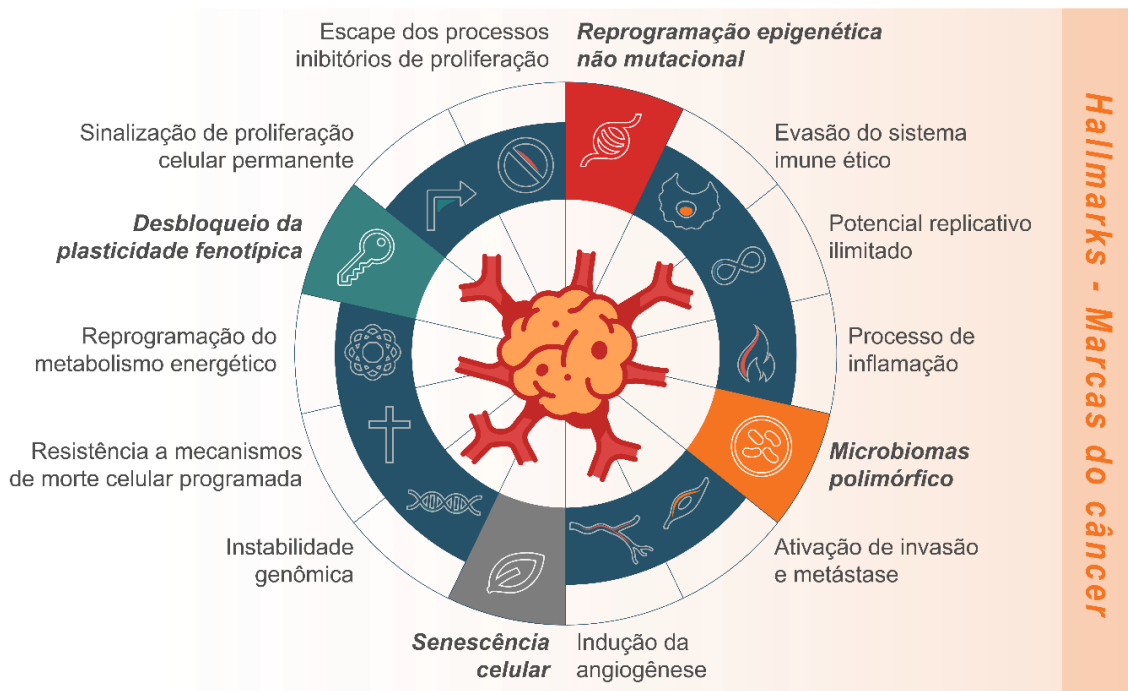


Figure 2. Gráfico das características do câncer – *Hallmarks of Cancer*. Adaptado Hanahan, 2022.

A compreensão completa dos mecanismos e manifestações de cada tipo de câncer é essencial para avanços na prática clínica oncológica, incluindo diagnóstico, tratamento e prognóstico. A identificação de características-chave, como os *Hallmarks*, fornece percepções importantes para o desenvolvimento de terapias

personalizadas e eficazes. Esses conhecimentos também permitem a identificação de novos alvos terapêuticos e biomarcadores prognósticos, melhorando a abordagem ao câncer para benefício dos pacientes.

3.1.1. Câncer de Mama

O câncer de mama é o tipo mais comum de câncer no Brasil, representando 30% dos novos casos em 2023. Em termos de mortalidade, ocorreram 18 mil óbitos relacionados ao câncer de mama no país em 2020, o que equivale a uma taxa de mortalidade de 16 por 100 mil mulheres (INCA, 2022). Essa neoplasia é altamente heterogênea, exibindo uma variedade de características morfológicas e moleculares, bem como respostas clínicas diversas. No entanto, a maioria dos casos tem um prognóstico favorável quando recebem tratamento adequado e tempestivo.

O câncer de mama consiste em uma coleção de malignidades que afetam as glândulas mamárias (HUNG et al., 2007). As principais alterações genéticas encontradas nesse tipo de câncer podem ser agrupadas em duas categorias: mutações que resultam em ativação de proto-oncogenes e mutações que levam à perda de função de genes supressores de tumor (LEE; MULLER, 2010).

Os principais fatores de risco para o câncer de mama que estão além do controle do indivíduo são: o envelhecimento, evidenciado pelo fato de que a maioria dos cânceres de mama é diagnosticado em mulheres com 50 anos ou mais; além das predisposições genéticas, onde está bem documentado que o risco de uma mulher desenvolver câncer de mama quase duplica se ela tiver parentesco de primeiro grau diagnosticado (mãe, irmã ou filha) (FENG et al., 2018; INCA, 2022).

A causa mais comum de câncer de mama hereditário é uma mutação hereditária no gene BRCA1 ou BRCA2. Estatisticamente, as mulheres com uma mutação BRCA1 têm um risco de 55 - 65% para desenvolver câncer de mama ao longo da vida. Enquanto que para as mulheres com uma mutação no BRCA2, esse percentual cai para 45% (FENG et al., 2018). O BRCA1 e BRCA2 são genes supressores de tumor e portanto estão envolvidos em funções críticas, como resposta a danos e reparo de DNA (GODONE et al., 2018). Mutações nesses genes podem levar ao descontrole da proliferação celular e por consequência no surgimento da neoplasia mamária.

A classificação dos cânceres de mama é baseada nos subtipos moleculares e graus histológicos. A classificação histológica dos cânceres de mama é determinada pelo padrão de crescimento patológico. Existem mais de 20 tipos histológicos diferentes de câncer de mama invasivo. O mais prevalente é o carcinoma ductal invasivo sem tipo especial (IDC-NST), uma categorização ampla, representando 70% a 80% de todos os casos invasivos. Os carcinomas lobulares invasivos (CLI) são o segundo tipo mais comum, representando cerca de 10% de todos os casos invasivos. Os demais tipos histológicos menos comuns incluem carcinomas mucinosos, cribriformes, micropapilares, papilares, tubulares, medulares, metaplásicos e apócrinos (TSANG; TSE, 2020).

Com base em evidências moleculares, o câncer de mama pode ser categorizado em três grupos principais: câncer de mama expressando receptor hormonal, que pode ser receptor de estrogênio (ER+) ou receptor de progesterona (PR+); câncer de mama expressando receptor epidérmico humano 2 (HER2+); e câncer de mama triplo-negativo (TNBC), que não expressa os receptores ER, PR e HER2 (ER-, PR-, HER2-) (BARZAMAN et al., 2020). Além disso, o TNBC foi subdividido em seis categorias: semelhante a basal 1 (BL-1), semelhante a basal 2 (BL-2), imunomodulador (IM), mesenquimal (M), semelhante a células-tronco mesenquimais (MSL) e receptor de andrógeno luminal (LAR) (TSANG; TSE, 2020).

O câncer de mama expressando receptor hormonal é o tipo mais comum e representa 60-70% dos casos (BARZAMAN et al., 2020). O tratamento geralmente envolve hormonoterapia e quimioterapia, incluindo o uso de tamoxifeno, um bloqueador de estrogênio, e inibidores da aromatase, como letrozol, anastrozol e exemestano, que inibem a produção de hormônios pelos ovários (KATSURA et al., 2022). Para pacientes com câncer de mama expressando HER2, o tratamento padrão consiste em uma combinação de anticorpos monoclonais anti-HER2, como trastuzumab e pertuzumab, juntamente com quimioterapia (BARZAMAN et al., 2020). Os cânceres de mama triplo negativos não apresentam receptores hormonais ou receptores do fator de crescimento, o que reduz a eficácia das terapias endócrinas ou biológicas. Isso torna o tratamento do TNBC especialmente desafiador em comparação com outros tipos de câncer de mama, pois as opções terapêuticas são limitadas a cirurgia, quimioterapia e radioterapia (KATSURA et al., 2022).

3.1.2. Câncer de Cervical

O câncer do colo do útero, também conhecido como câncer cervical, é a quarta neoplasia maligna mais comum e causa significativa de mortalidade entre mulheres globalmente, com uma estimativa de 604 mil novos casos (IARC, 2020; INCA, 2022). No Brasil, em 2020, a taxa de mortalidade bruta por câncer do cervical foi de 6 mortes para cada 100 mil mulheres (INCA, 2022).

A infecção pelo papilomavírus humano (HPV) é a principal causa do desenvolvimento do câncer cervical. Infecções persistentes estão associadas a 12 tipos de HPV considerados oncogênicos, com destaque para os tipos 16 e 18, que apresentam maior risco de progressão para lesões precursoras do câncer cervical (OKUNADE, 2020). Quando não identificadas, confirmadas e tratadas precocemente, essas lesões podem evoluir para câncer ao longo de vários anos. Cofatores conhecidos associados à progressão da doença incluem sistema imunológico deficiente, uso prolongado de contraceptivos orais e tabagismo (SRAVANI; GHATE; LEWIS, 2023).

O HPV possui em seu genoma 8 genes que codificam proteínas importantes para sua replicação, sendo os genes E6 e E7 os mais associados à transformação celular e consequente desenvolvimento do câncer (GHITTONI et al., 2015). A infecção do HPV ocorre em células normais da camada basal da cérvix uterina. Conforme a infecção progride, o genoma viral é incorporado à célula hospedeira, resultando na transcrição dos genes das oncoproteínas E6 e E7 (SRAVANI; GHATE; LEWIS, 2023). A oncoproteína E6 induz a degradação da proteína p53, inibindo a apoptose (CERBU et al., 2021), enquanto a oncoproteína E7 se liga à proteína do retinoblastoma (pRb), reguladora da progressão do ciclo celular (SONGOCK; KIM; BODILY, 2017). Isso leva a uma perda do controle sobre a proliferação celular, permitindo que as células do epitélio uterino proliferem descontroladamente e acumulem mutações, contribuindo para o desenvolvimento do câncer cervical.

Atualmente, o câncer do colo do útero é considerado passível de erradicação por meio da vacinação contra os tipos de HPV oncogênicos mais prevalentes, juntamente com o rastreamento e tratamento das lesões precursoras (INCA, 2022). As mudanças nas células que levam ao câncer cervical podem ser identificadas para permitir um diagnóstico precoce, possibilitando o início do tratamento antes que o câncer se torne invasivo.

O principal teste de rastreamento é o exame citológico de Papanicolau, que permite a visualização e classificação das alterações celulares. O Sistema de *Bethesda* é utilizado para classificar as mudanças no epitélio escamoso, como lesões intraepiteliais de baixo grau (LSIL), lesões intraepiteliais de alto grau (HSIL), além de atipias celulares de significado indeterminado, como células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US) e células escamosas atípicas que não excluem uma lesão de alto grau (ASC-H), bem como carcinoma invasor. As lesões no epitélio glandular são classificadas como células glandulares atípicas de significado indeterminado (AGC), adenocarcinoma endocervical *in situ* (AIS) e adenocarcinoma invasor (NAYAR; WILBUR; SOLOMON, 2015).

Com base nos resultados do exame de Papanicolau, a paciente pode ser encaminhada para um exame histopatológico. Nesse caso, as lesões podem ser divididas em neoplasia intraepitelial cervical (NIC) de grau I, II ou III, além de carcinoma invasor (SRAVANI; GHATE; LEWIS, 2023). A identificação correta das alterações é crucial para determinar a conduta de tratamento mais adequada.

Vários procedimentos estão disponíveis para tratar o câncer cervical, como radiação, quimioterapia, terapia hormonal, cirurgia, terapia direcionada e imunoterapia. A escolha do tratamento depende do estágio da doença, do tipo específico de câncer cervical e de outras considerações individuais da paciente. Para estágios iniciais, a cirurgia é frequentemente preferida, enquanto para estágios avançados, a radioterapia ou quimioterapia são comuns. Por muitos anos, o tratamento padrão foi cisplatina, e depois cisplatina com paclitaxel. Há uma década, a adição de bevacizumabe, um anticorpo monoclonal, tornou-se o novo padrão de tratamento de primeira linha (GENNIGENS et al., 2022). Recentemente, avanços na compreensão das interações entre a infecção pelo HPV e a resposta imunológica levaram ao interesse em fármacos imunoterapêuticos. O tratamento com pembrolizumabe e cemiplimabe demonstrou respostas com impacto na sobrevida global de pacientes com tumores que progrediram após outros tratamentos. Atualmente, a combinação de quimioterapia com bevacizumabe e pembrolizumabe tem sido indicada como o novo padrão de tratamento para pacientes com câncer cervical positivo para PD-L1 (ligante de morte celular programada) persistente, recorrente ou metastático (GENNIGENS et al., 2022).

3.1.3. Glioblastoma

Os cânceres do sistema nervoso central (SNC) ocupam a 11^a posição entre os tipos de câncer mais frequentes no Brasil, excluindo os tumores de pele não melanoma. Estima-se que ocorram aproximadamente 11 mil novos casos anualmente durante o triênio de 2023 a 2025 (INCA, 2022). Os tumores primários do SNC, incluindo os cerebrais, constituem um grupo heterogêneo de neoplasias, caracterizadas por uma diversidade de características histológicas e moleculares. Tais tumores podem apresentar tanto comportamento maligno quanto benigno, manifestando-se através de uma variedade de sinais e sintomas clínicos. Além disso, o prognóstico dessas neoplasias varia consideravelmente e é influenciado por fatores como, o tipo específico de tumor, o estágio da doença no momento do diagnóstico e a resposta ao tratamento.

Entre os tumores cerebrais, os tumores gliais, gliomas, compreendem 60% dos tumores (KAPOOR; GUPTA, 2023). O glioblastoma é subtipo de glioma mais comum e com maior grau de malignidade. Seu prognóstico é no mínimo sombrio, a expectativa de vida dos pacientes é de aproximadamente 15 meses, apesar do tratamento padrão, que consiste em incisão cirúrgica e radio/quimioterapia (XU et al., 2020a).

Os gliomas se originam de células gliais ou precursoras e se diferenciam em astrocitoma, oligodendroglioma, ependimoma ou oligoastrocitoma (VAN MEIR et al., 2010). A heterogeneidade desses tumores e as interações multidimensionais entre as células de glioma e outros componentes não tumorais do microambiente tumoral, como células endoteliais, fibroblastos, células do sistema imunológico e infiltrado inflamatório, têm implicações diretas na progressão e malignidade do tumor (SCHOLL et al., 2023). A invasividade, a alta taxa de proliferação, a imunossupressão e a resistência à quimioterapia estão relacionadas ao prognóstico desfavorável deste câncer (JUNG et al., 2019). A localização anatômica do tumor limita a eficácia dos medicamentos devido às propriedades restritivas da barreira hematoencefálica, que impede a penetração de fármacos no SNC, representando um obstáculo importante para atingir concentrações adequadas de medicamentos no tecido tumoral (VAN MEIR et al., 2010).

Conforme a classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS), os tumores gliais são classificados em quatro graus, indicativos de sua malignidade (LOUIS et al., 2021) Os gliomas de grau I e II são considerados de baixo grau,

enquanto os de grau III e IV são de alto grau. O grau I é caracterizado por baixa taxa proliferativa e possibilidade de cura com ressecção cirúrgica. O grau II apresenta alta capacidade de infiltração do parênquima cerebral com atipia citológica, embora também exiba baixa proliferação. O grau III evidencia características histopatológicas de malignidade, como atipia nuclear, alta atividade mitótica e anaplasia. Por sua vez, o grau IV é marcado por extensas áreas de necrose e/ou proliferação microvascular (angiogênese) e está associado a uma rápida evolução da doença (BERNARDO, 2012).

Os tumores astrocíticos, conhecidos como astrocitomas, são classificados em astrocitoma pilocítico (grau I) – geralmente considerado benigno; astrocitomas difusos infiltrantes: astrocitoma difuso (grau II), astrocitoma anaplásico (grau III) e o glioblastoma (grau IV) (KAPOOR; GUPTA, 2023). O glioblastoma representa o subtipo mais agressivo e, portanto, está no grau mais alto na classificação de tumores cerebrais da OMS. Os gliomas de grau II ou III podem progredir para um glioblastoma secundário, embora isso ocorra em uma minoria dos casos de astrocitoma de grau IV (WIRSCHING; GALANIS; WELLER, 2016).

Características moleculares como a mutação da isocitrato desidrogenase (IDH), correlacionam-se estreitamente com a indução de gliomas malignos e uma variedade de outros cânceres. A grande maioria dos glioblastomas é do tipo "*wild-type*" (tipo selvagem), apresentando mutações genéticas distintas no gene IDH (WIRSCHING; GALANIS; WELLER, 2016). Na atual classificação da OMS, o glioblastoma foi subdividido em 3 subtipos: glioblastoma IDH-*wild type* (tumor primário); glioblastoma IDH-mutante (tumor secundário); e glioblastoma não especificado (IDH não avaliado) (LOUIS et al., 2021).

Astrocitomas com mutação no IDH frequentemente exibem alterações no gene H3 K27 ou uma deleção homozigótica dos genes CDKN2A/B, os quais desempenham um papel fundamental na regulação do ciclo celular e na supressão tumoral (GROCHANS et al., 2022; SOLDATELLI et al., 2022). Por outro lado, o glioblastoma IDH-*wild type* está associado à mutação do promotor TERT – regulador da atividade da telomerase, à amplificação do gene EGFR – fator de crescimento epidérmico, ou a um ganho combinado do cromossomo 7 e à perda do cromossomo 10 (+7/-10) (SOLDATELLI et al., 2022).

Glioblastoma IDH-mutante tem sido associado a um prognóstico melhor em relação aos tumores IDH-*wild type*. Ainda não está claro o que impulsiona essa vantagem de sobrevivência do paciente; no entanto, a literatura mostra que os tumores IDH-mutante exibem uma resposta favorável à radioterapia e quimioterapia (HOUILLIER et al., 2010), além de um microambiente imunológico tumoral distinto (RICHARDSON; CHOI; CURRY, 2019). Isso demonstra a relevância da compreensão dessas complexas interações e características moleculares para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas e prognósticas mais eficazes e personalizadas para o tratamento de gliomas malignos.

Os efeitos locais do astrocitoma são resultado de múltiplos mecanismos. Estes incluem invasão direta e competição por oxigênio, levando à lesão hipóxica do parênquima cerebral normal. Além disso, os radicais livres, neurotransmissores e mediadores inflamatórios também são responsáveis por perturbar a homeostase. O efeito de massa causado pelo tumor também é responsável pelos diversos sinais e sintomas clínicos (KAPOOR; GUPTA, 2023).

O tratamento padrão atual para pacientes com glioblastoma inclui ressecção cirúrgica do tumor, seguida de radioterapia e quimioterapia (XU et al., 2020a). A temozolomida é o quimioterápico de primeira linha no tratamento de gliomas primários e recorrentes de alto grau (WIRSCHING; GALANIS; WELLER, 2016). Trata-se de um agente alquilante de DNA, ou seja, seu mecanismo de ação envolve a adição de grupos alquil ao DNA das células tumorais, resultando em danos às células e, finalmente, em apoptose (KARACHI et al., 2018). Apesar de ser amplamente usado no tratamento do glioblastoma, a temozolomida tem algumas desvantagens que prejudicam seu efeito. Isso inclui sua curta meia-vida, o que exige doses altas para alcançar níveis terapêuticos no cérebro, aumentando o risco de desenvolver resistência ao tratamento (JIAPAER et al., 2018). Além disso, doses altas podem causar efeitos colaterais graves, como dor de cabeça, náusea, vômito, supressão da medula óssea e úlceras na boca (TRINH; PATEL; HWU, 2009).

3.2. Reposicionamento de medicamentos em oncologia

Estudos em todas as áreas terapêuticas indicam que o desenvolvimento de um novo medicamento, desde a identificação do alvo até à aprovação para comercialização, demora, em média, mais de 12 anos e com custo estimado em cerca de US\$ 2,6 bilhões (SCHUHMACHER et al., 2023).

O reposicionamento de medicamentos refere-se ao processo identificação de novas aplicações e alvos terapêuticos para fármacos já aprovados para uso clínico. De forma vantajosa, o reposicionamento, em comparação com a descoberta tradicional de fármacos, oferece um caminho mais curto para o desenvolvimento de medicamentos, reduzindo a probabilidade de falhas (LOW; ISRA AHMAD FAROUK; LAL, 2020). Os fármacos candidatos a reposicionamento oferecem formulações e métodos de fabricação estabelecidos, bem como perfis farmacocinéticos e farmacodinâmicos conhecidos, efeitos adversos documentados, dados de ensaios clínicos e informações de segurança disponíveis (TURANLI et al., 2018)

Devido à contínua demanda da oncologia por novos tratamentos farmacológicos e aos elevados custos associados ao desenvolvimento de fármacos quimioterápicos, o reposicionamento de medicamentos está se tornando cada vez mais relevante (TANG et al., 2021). Este enfoque oferece uma oportunidade valiosa para otimizar recursos e acelerar a disponibilidade de terapias eficazes para pacientes.

Vários medicamentos foram reposicionados ao longo dos anos e, atualmente, são usados clinicamente. Exemplos incluem a aspirina, originalmente um analgésico e anti-inflamatório, agora usada como antitrombótico na prevenção de eventos cardiovasculares (JOURDAN et al., 2020). O sildenafil, inicialmente para hipertensão arterial pulmonar, agora é conhecido como tratamento para disfunção erétil, pelo seu efeito vasodilatador (SHIM; LIU, 2014).

Especificamente no tratamento do câncer, a talidomida, originalmente retirada do mercado devido à sua associação com malformações congênitas, foi posteriormente reposicionada para tratar condições como mieloma múltiplo (SHIM; LIU, 2014). Além disso, a metformina, originalmente prescrita para diabetes tipo 2, tem sido objeto de estudos clínicos que indicam benefícios na redução do risco de câncer. Esses estudos com a metformina abrangeram diversos tipos de câncer, com particular

destaque para o câncer de mama, que concentra a maioria das pesquisas e já está avançando em ensaios de fase III (HUA et al., 2023).

3.3. Ivermectina

A ivermectina foi descoberta pelo cientista japonês Satoshi Ōmura em 1973 e aprovada para o uso em humanos em 1987 pela *Food and Drug Administration* (FDA), como tratamento oral a oncocercose (*Onchocerca volvulus*). Em 2015, Ōmura junto ao seu colaborador na investigação da ivermectina, William Campbell, foram agraciados com o Prêmio Nobel de Fisiologia e Medicina pelo valioso papel terapêutico deste medicamento contra doenças tropicais negligenciadas (CRUMP, 2017).

Desde sua descoberta, o espectro de ação antiparasitário da ivermectina tem sido ampliado, sendo atualmente aprovada para uso humano no tratamento da oncocercose, filariose linfática (elefantíase), estrogiloidíase, escabiose e pediculose (CRUMP, 2017). A ivermectina está integrada em importantes protocolos de saúde pública, como a Administração em Massa de Medicamentos, uma estratégia para prevenir a propagação de infecções endêmicas (ASHOUR, 2019). Anualmente, mais de 300 milhões de pessoas utilizam a ivermectina (NAVARRO et al., 2020). O impacto benéfico da ivermectina na saúde pública global e sua importância socioeconômica são evidentes, sendo reconhecida na "Lista de Medicamentos Essenciais" pela OMS (CRUMP, 2017).

A ivermectina é uma lactona macrocíclica, com um anel de 16 membros derivado da avermectina (Figura 3) (TANG et al., 2021), uma classe isolada de produtos de fermentação do *Streptomyces avermitilis*. Consiste de uma mistura sintética de dois homólogos contendo 80% 22,23-di-hidroavermectina-B1a e 20% de 22,23-di-hidroavermectina-B1b (MARKOWSKA et al., 2019). Devido à sua estrutura química, que contém um núcleo lactona de 16 átomos de carbono e apenas dois grupos hidroxila (OH) em suas extremidades, a ivermectina apresenta baixa solubilidade em água. Esses grupos OH são responsáveis pela polaridade da ivermectina e a baixa frequência desses grupos limita sua capacidade de solubilização em água (~4 µg/ml ou ~5 µM em água pura) (QABBUS et al., 2022).

De acordo com o Sistema de Classificação de Medicamentos Biofarmacêuticos, a ivermectina é um fármaco de Classe II, demonstra baixa solubilidade e alta permeabilidade (PATEL; LAKKAD; ASHARA, 2018). A solubilidade é um dos fatores mais importantes na liberação, absorção e alcance de concentrações sistêmicas

efetivas de um fármaco, tendo um papel importante nas propriedades de biodisponibilidade e efeito farmacológico (ALMEIDA, 2009). Nesse caso, a natureza altamente lipofílica ($\text{Log } p + 4,37$) da ivermectina se reflete na sua baixa biodisponibilidade oral (AYOOB et al., 2020; XU et al., 2020b).

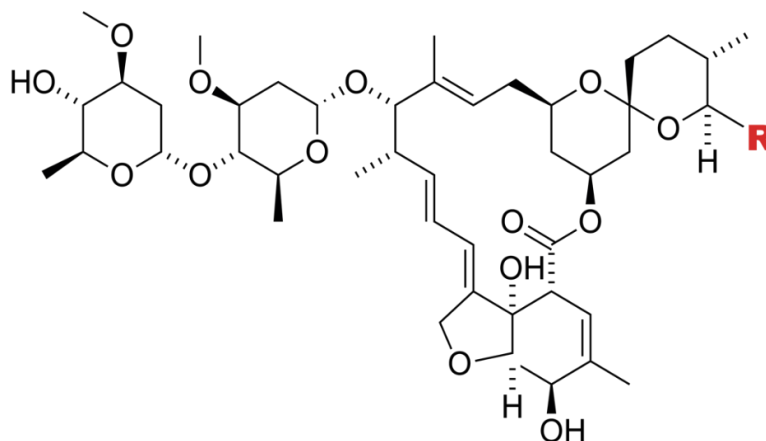


Figura 3. Representação da estrutura molecular da ivermectina.

O mecanismo de ação antiparasitária da ivermectina e seus análogos está relacionado à modulação alostérica dos canais iônicos de glutamato, altamente expressos em neurônios de invertebrados. Em menor grau, a ivermectina também tem um efeito de ligação em outros receptores de canais iônicos controlados por ligantes, incluindo GABA, glicina e acetilcolina nicotínica, presentes em vertebrados (JOHNSON-ARBOR, 2022). A ligação da ivermectina aos canais de cloreto controlados pelo glutamato causa aumento da permeabilidade da membrana celular aos íons cloreto, resultando em hiperpolarização celular, com subsequente paralisia e morte do parasito (MARTIN; ROBERTSON; CHOUDHARY, 2021; TANG et al., 2021). Devido aos vertebrados não possuírem canais de cloreto controlados por glutamato, e à menor afinidade da ivermectina pelos demais receptores de canais iônicos, a toxicidade da ivermectina é raramente relatada em mamíferos (JOHNSON-ARBOR, 2022).

Em humanos, a dosagem padrão de ivermectina para o tratamento antiparasitário é de 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Excepcionalmente, para a filariose linfática, a ivermectina é usada em altas doses, de 400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (JUAREZ; SCHCOLNIK-CABRERA; DUEÑAS-GONZALEZ, 2018). A ivermectina vem sendo utilizada há quase quatro décadas para tratar infecções parasitárias em mamíferos e possui um

perfil de segurança confiável, com baixas taxas de eventos adversos relatados, quando administrada em doses e protocolos estabelecidos pelos órgãos farmacêuticos (CRUMP, 2017; JUAREZ; SCHCOLNIK-CABRERA; DUEÑAS-GONZALEZ, 2018).

Na última década, uma variedade de atividades biológicas da ivermectina tem sido descrita, despertando o interesse de pesquisadores da área da saúde pelo seu potencial como candidato a reposicionamento de fármacos. O interesse aumentou notavelmente desde 2020, devido à pandemia de COVID-19, quando a ivermectina foi descrita como um possível inibidor da replicação viral do *SARS-CoV-2 in vitro* (Caly *et al.* 2020). No entanto, essa não foi a primeira vez que a atividade antiviral da ivermectina havia sido proposta. Estudos anteriores já haviam mostrado o seu efeito na inibição da replicação de flavivírus (MASTRANGELO *et al.*, 2012), *vírus HIV-1* (WAGSTAFF *et al.*, 2012), *vírus da dengue* (CROCI *et al.*, 2016) e *vírus Zika* (OGUNTADE; RAMHARACK; SOLIMAN, 2017). A ivermectina também demonstrou potencial como agente antibacteriano contra *Mycobacterium tuberculosis* (LIM *et al.*, 2013), *Mycobacterium ulcerans* (OMANSEN *et al.*, 2015) e *Staphylococcus aureus* (ASHRAF *et al.*, 2018).

Além disso, as propriedades anti-inflamatórias da ivermectina têm sido reconhecidas no tratamento de lesões inflamatórias da rosácea, por via tópica (CARDWELL *et al.*, 2016) e relatadas no tratamento da asma alérgica (YAN *et al.*, 2011). Destaca-se, também, o notável efeito anticâncer de amplo espectro da ivermectina, demonstrado em estudos *in vitro* e *in vivo* frente a diversos tipos de câncer (ANTOSZCZAK *et al.*, 2020), discutido a seguir.

Embora a ivermectina tenha demonstrado promissora no tratamento de infecções parasitárias, suas limitações biofarmacêuticas, como baixa solubilidade e biodisponibilidade reduzida, tem restringido seu uso em novas aplicações clínicas. Nesse contexto, é crucial aprimorar as características biofarmacêuticas da ivermectina, especialmente sua solubilidade. A melhora da dissolução do fármaco nos fluidos biológicos aumenta a taxa de absorção e, conseqüentemente, afeta positivamente o início do efeito biológico e o tempo de exposição do fármaco, favorecendo a obtenção de uma dose plasmática eficaz (VELHO; FONTANA DE ANDRADE; BECK, 2022).

3.3.1. Potencial antitumoral da Ivermectina

O potencial antitumoral da ivermectina tem despertado crescente interesse especialmente nos últimos cinco anos. Isso ocorre devido a sua versatilidade, demonstrando uma notável eficácia em diversos tipos de câncer por múltiplos mecanismos de ação:

- a. *Indução apoptose* – induz a morte celular programada mediada pela ativação de caspases-9 e caspases-3, descrito em linhagens celulares de câncer cervical (HeLa) e leucemia mieloide crônica (K562) (WANG et al., 2018; ZHANG et al., 2019).
- b. *Indução da autofagia* – promove autofagia, associado ao bloqueio da via de sinalização Akt/mTOR, responsável pela cascata de sinalização celular envolvida no controle do crescimento celular, proliferação, sobrevivência e metabolismo. Esta atividade foi reportada em múltiplas linhagens celulares de câncer de mama (MCF-7, MDA-MB-231 e MCF-10) (DOU et al., 2016), glioma (U251 e C6) (LIU et al., 2016) câncer de ovário (KOC7C, SKOV3 e RMUG-S) (HASHIMOTO et al., 2009).
- c. *Comprometimento energético* – indução da disfunção mitocondrial e estresse oxidativo, a ivermectina reduz significativamente o potencial da membrana mitocondrial, inibindo a respiração mitocondrial e a produção de ATP em células tumorais. Esse mecanismo foi observado frente a linhagens celulares de leucemia humana (HL60, U937 e K562) e carcinoma renal (RCC) (ZHU; LI; ZHOU, 2017).
- d. *Bloqueio no ciclo celular* – supressão da proliferação celular por parada no ciclo celular observado em células de câncer cervical (HeLa), a ivermectina interrompeu o ciclo celular na fase G1/S (ZHANG et al., 2019) (ZHANG et al., 2019).
- e. *Hiperpolarização da membrana plasmática* – aumento do influxo de íons cloreto na membrana plasmática e a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) em células de diferentes tipos de leucemia humana (HL60, U937 e K562) (SHARMEEN et al., 2019).

Complementarmente, a ivermectina exibe potencial na promoção da morte de células tumorais ao regular o microambiente tumoral. Em câncer de mama, esse efeito

está associado à abertura aumentada dos canais de íons (Pannexin-1), essenciais na comunicação intercelular e na resposta a estímulos externos, resultando em uma combinação de morte celular apoptótica e necrótica (DRAGANOV et al., 2015). Paralelamente, em ambientes onde as células tumorais são expostas a altos níveis de ATP, a ivermectina promove o aumento da liberação de proteínas nucleares, como a HMGB1, desencadeando reações inflamatórias e estimulando a morte celular imunogênica, levando à eliminação das células tumorais (DRAGANOV et al., 2015). Estudos em modelos de glioblastoma em camundongos sugerem que a ivermectina também possui a capacidade de induzir a apoptose das células endoteliais microvasculares do cérebro e inibir significativamente a angiogênese (LIU et al., 2016).

A capacidade da ivermectina em reverter a resistência múltiplos fármacos (MDR) é um aspecto relevante em sua investigação como um potencial agente anticâncer. Estudos *in vitro* mostraram que a ivermectina reduz a expressão da glicoproteína-P (P-gp) e o efluxo de fármacos mediado por ATP, mecanismos-chave envolvidos na MDR em células tumorais. Por exemplo, em linhagens de câncer colorretal (HCT-8) resistentes à vincristina e de câncer de mama (MCF-7) resistentes à doxorrubicina, a ivermectina demonstrou eficácia na reversão da resistência ao fármaco (JIANG et al., 2019). Além disso, em modelos de tumor de próstata resistente ao docetaxel, a ivermectina inibiu a proteína chaperona (HSP27), associada a um mau prognóstico em vários tipos de câncer (TANG et al., 2021).

Até o momento, apenas um estudo clínico em andamento (fase II) está investigando o potencial antitumoral da ivermectina. Este estudo avalia os efeitos colaterais e a dose ideal da ivermectina em combinação com a imunoterapia com um anticorpo monoclonal, o balstilimabe, na redução de tumores em pacientes com câncer de mama triplo negativo metastático (YUAN YUAN, 2022).

Essas descobertas ressaltam a importância da ivermectina como uma possível estratégia para superar desafios terapêuticos relacionados à resistência a fármacos em oncologia. O entendimento aprofundado desses processos e sua aplicação clínica têm o potencial de transformar significativamente o cenário do tratamento do câncer, proporcionando novas alternativas terapêuticas para pacientes em todo o mundo.

3.4. Nanotecnologia

A nanotecnologia é definida como a “compreensão e controle da matéria e dos processos em nanoescala, tipicamente, mas não exclusivamente, abaixo de 100 nanômetros (nm) em uma ou mais dimensões, onde o início dos fenômenos dependentes do tamanho geralmente permite novas aplicações” (ISO/TC 229, 2005).

Os nanomateriais, em comparação com seus equivalentes em escala macro, exibem propriedades físico-químicas únicas, resultando em novas interações no ambiente biológico. Nos últimos anos, esses materiais têm sido alvo de considerável atenção na pesquisa de saúde, devido à necessidade de desenvolver estratégias que possam complementar ou mesmo substituir a medicina convencional, visando aprimorar a prevenção, diagnóstico e tratamento de doenças (DOS SANTOS et al., 2021).

Devido ao seu tamanho nanométrico, as nanopartículas possuem uma elevada relação área-superfície-volume, o que possibilita a incorporação de muitos medicamentos. Essa característica resulta em benefícios biofarmacêuticos, como o aumento da solubilidade aparente de moléculas hidrofóbicas, maior estabilidade físico-química do fármaco, liberação sustentada ou controlada e/ou direcionamento de moléculas para um local desejado (DE OLIVEIRA et al., 2022).

Durante as últimas décadas, a tecnologia de entrega controlada de medicamentos, também conhecida como sistemas de liberação de fármacos – *drug delivery systems* – baseados em nanotecnologia, avançou significativamente. Esse avanço tem sido especialmente focado no desenvolvimento de estratégias para melhorar a solubilidade de medicamentos da Classe II do BCS (GRIFONI et al., 2022). Isso ocorre porque uma grande proporção de medicamentos aprovados no mercado (cerca de 40%) e a maioria das moléculas em processo de descoberta (quase 90%) são pouco solúveis em água (KALEPU; NEKKANTI, 2015). A taxa de dissolução de fármacos é um fator importante que afeta sua biodisponibilidade e absorção, estando diretamente relacionada à sua solubilidade, o que pode resultar em concentrações subterapêuticas do fármaco. Portanto, é crucial otimizar a solubilidade e a dissolução de um fármaco para garantir sua eficácia terapêutica.

Diferentes designações têm sido empregadas para descrever sistemas de liberação de medicamentos em escala nanométrica, tais como nanocarreadores,

nanossistemas e nanoestruturas. Esses sistemas abrangem tanto carreadores orgânicos quanto inorgânicos, oferecendo diversas vantagens dependendo de sua composição química. Nanocarreadores orgânicos, principalmente baseados em polímeros naturais ou sintéticos e lipídios, são altamente atrativos devido às suas propriedades de biocompatibilidade e biodegradabilidade. Por outro lado, nanocarreadores inorgânicos, cuja constituição está geralmente baseada em metais, vidro, cerâmica e minerais, apresentam vantagens em termos de estabilidade física e físico-química (DOS SANTOS et al., 2021).

Pensando na aplicação em oncoterapia, o tamanho reduzido desses materiais permite facilitar a internalização celular, habilidade de transpor barreiras biológicas e direcionamento para locais específicos (BAE; PARK, 2012). A exemplo do câncer, a fisiopatologia do microambiente tumoral pode ser explorada para permeação e retenção dessas partículas no alvo de tratamento, melhorando significativamente os resultados terapêuticos (DIN et al., 2017).

Além disso, a funcionalização ou modificação da superfície das nanopartículas oferece atributos para direcionar a ligação a receptores específicos (CORBO et al., 2016) ou propriedades de entrega estímulo responsivas, baseada em pH ou temperatura, dependendo do alvo terapêutico. Os microambientes tumorais, por exemplo, apresentam condições de acidose, o que poderia funcionar como estímulo para a liberação de fármacos das nanopartículas. (SENAPATI et al., 2018)

As doenças que centralizam as pesquisas em nanotecnologia farmacêutica atualmente abrangem câncer, doenças infecciosas, neurodegenerativas e cardiovasculares (MENEZES DE SOUZA et al., 2023). Nos últimos anos foram evidenciados estudos clínicos com nanomedicamentos e a inserção desses nas práticas clínicas de terapêutica do câncer. Entre os nanocarreadores aprovados na prática clínica para a quimioterapia estão a doxorubicina lipossomal (Doxil®/ Caelix®) contra câncer de ovário metastático e câncer de mama; e o paclitaxel ligado à albumina (Abraxane®/ Taxol®) contra o câncer de mama (CHANG et al., 2018; DIMER et al., 2013) (CHANG et al., 2018; DIMER et al., 2013).

A administração de fármacos por meio de nanopartículas não apenas pode melhorar a eficácia terapêutica, mas também pode reduzir a toxicidade e aumentar a biodisponibilidade de fármacos, representando uma importante contribuição para o avanço da medicina moderna. Apesar do crescente desenvolvimento e aplicação da

nanotecnologia na área da saúde, ainda existem inúmeros desafios a serem enfrentados, como estudos clínicos e toxicológicos a longo prazo e questões regulatórias.

3.4.1. Nanomateriais orgânicos

Os nanocarreadores orgânicos englobam uma variedade de sistemas de entrega de medicamentos, como nanopartículas poliméricas (Figura 4) classificadas como nanocápsulas e nanoesferas, dependendo de sua composição e organização estrutural. As nanoesferas são sistemas matriciais constituídos por uma rede polimérica que pode conter fármacos dissolvidos ou dispersos. Por outro lado, as nanocápsulas apresentam uma estrutura vesicular com um núcleo oleoso envolto por uma fina parede polimérica, onde o fármaco pode estar dissolvido ou adsorvido (BRUM et al., 2015).

Dentro dos nanossistemas lipídicos (Figura 4), destacam-se as nanoemulsões, lipossomas e nanopartículas lipídicas sólidas. As nanoemulsões são sistemas heterogêneos formados por dois líquidos imiscíveis estabilizados por moléculas de tensoativos, resultando em gotículas de óleo com diâmetro médio na faixa nanométrica (DHAS et al., 2016). Já os lipossomas são constituídos por um núcleo aquoso circundado por uma bicamada de moléculas anfipáticas, como fosfolipídios, o que permite que esses carreadores transportem medicamentos hidrofílicos no núcleo e medicamentos hidrofóbicos na bicamada (CHENG et al., 2020). Adicionalmente, as nanopartículas lipídicas sólidas são compostas por uma matriz lipídica (fosfolipídios, triglicerídeos, ácidos graxos ou esteroides), possibilitando a incorporação de fármacos de diferentes formas, como uma matriz homogênea, um núcleo enriquecido com fármaco ou um invólucro enriquecido com fármaco (MAHER et al., 2023).

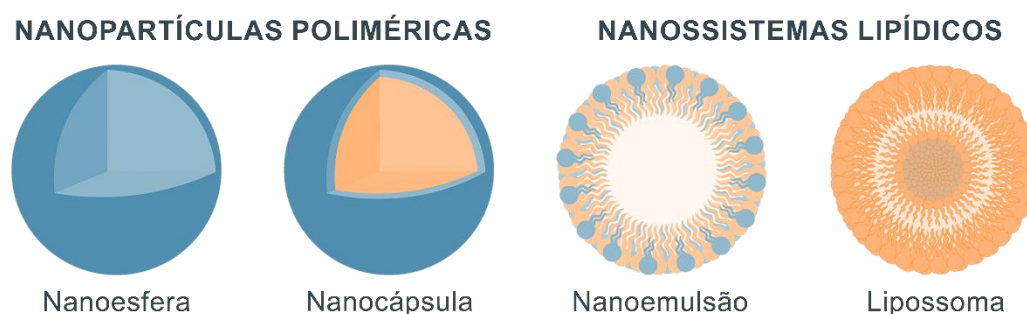


Figura 4. Representação estrutural de nanocarreadores orgânicos.

As nanocápsulas poliméricas, em especial, oferecem diversas vantagens que incluem, uma alta eficiência na encapsulação de fármacos lipofílicos, devido ao seu núcleo oleoso (MA; MUMPER, 2013). Sua estrutura vesicular proporciona uma proteção eficaz aos fármacos encapsulados contra degradação físico-química (BARON et al., 2022), tornando-as mais estáveis em comparação a outros nanocarreadores. Outro benefício significativo é a capacidade de proporcionar a liberação controlada e sustentada do fármaco ao longo do tempo. Além disso, é possível modificar facilmente a superfície das nanocápsulas poliméricas para o seu direcionamento especificamente a tecidos ou células-alvo (KABIL et al., 2023). Por fim, essas nanocápsulas possibilitam a co-encapsulação de fármacos e bioativos para terapias combinadas (CORADINI et al., 2014).

3.4.2. Nanomateriais inorgânicos

Nanocarreadores inorgânicos apresentam diversas vantagens em relação aos materiais orgânicos, principalmente devido a suas propriedades mecânicas, térmicas, ópticas e magnéticas superiores. Esses materiais oferecem uma ampla variedade de tamanho e formatos, podendo incluir ou não estruturas porosas (PARK et al., 2020). Entre as nanopartículas inorgânicas mais utilizadas em aplicações biomédicas estão as nanopartículas metálicas de prata e ouro, bem como as nanopartículas de óxido metálico e sílica (ASAD; JACOBSEN; TELEKI, 2022).

As nanopartículas à base de metal são formadas por um núcleo metálico, geralmente possuem uma estrutura com dimensão única e diâmetros entre 10 e 200 nm (JAYARAMUDU et al., 2022). Enquanto as nanopartículas de sílica podem ser uma matriz sólida ou porosa, abrangendo uma ampla faixa de tamanho (ASAD; JACOBSEN; TELEKI, 2022).

Entre as nanopartículas de sílica, as do tipo mesoporosa (Figura 5) são as que apresentam características mais interessantes para o *drug delivery*, especialmente pela estrutura altamente porosa com estreita distribuição e grande volume, refletindo em uma aumentada área superficial desse nanomaterial, que proporciona um grande reservatório para o encapsulamento de fármacos (ARRIAGADA; NONELL; MORALES, 2019). A organização dos poros pode ocorrer em arranjos cúbicos, hexagonais ou lamelares, capazes de acomodar fármacos ou agentes para diagnóstico (JINHYUN HANNAH LEE; YEO, 2015).

NANOPARTÍCULAS DE SÍLICA MESOPOROSA

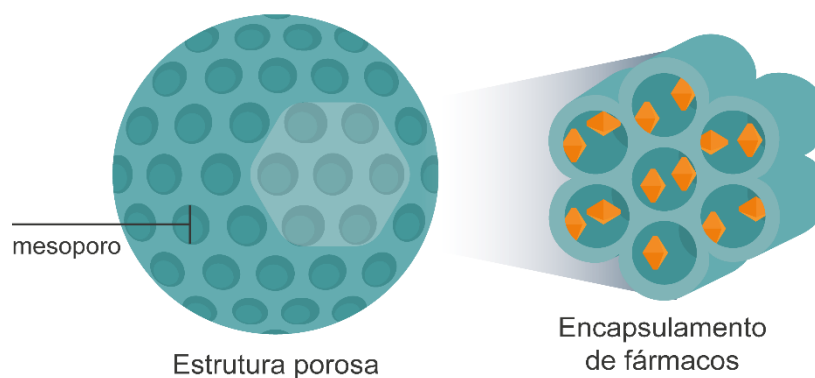


Figura 5. Representação estrutural da nanopartícula de sílica mesoporosa do tipo hexagonal.

Por definição, materiais mesoporosos são aqueles que apresentam uma estrutura porosa na faixa de tamanho de 2–50 nm (LAN; ZHAO, 2022). Portanto, a sílica mesoporosa pode ser reconhecida também como sílica nanoestruturada. Seu material nem sempre apresenta estruturas unidimensionais nanométricas, mas a dimensão dos poros deve obrigatoriamente estar nessa escala. Isso caracteriza a incorporação de fármacos nesse sistema como nanoencapsulação.

Esse nanomaterial inorgânico representa uma alternativa promissora para estabilizar o fármaco carregado em seu estado amorfo, em uma área de superfície ampliada, que reflete numa possibilidade de aumento da velocidade de dissolução de compostos pouco solúveis em água (DE OLIVEIRA et al., 2023; SCHMIDT et al., 2022). Adicionalmente, é possível funcionalização da superfície para direcionamento ativo da substância (KUMARI; BARGEL; SCHEIBEL, 2020; WICKSTRM et al., 2017).

CAPÍTULO 1

Nova ivermectina, antigas demandas de Saúde Única



4. CAPÍTULO 1

Apresentação

O Capítulo 1 é constituído por um artigo de revisão intitulado "*Ivermectin: recent approaches in the design of novel veterinary and human medicines*", são discutidas as aplicações e limitações da ivermectina no contexto de seu uso em tratamentos humanos e veterinários. O artigo apresenta as principais abordagens tecnológicas utilizadas na última década para o desenvolvimento de formulações inovadoras contendo ivermectina, visando aprimorar sua eficácia e segurança. Além disso, o artigo oferece uma perspectiva do conceito "One Health" (Saúde Única) e demonstra a colaboração entre a saúde humana e veterinária no desenvolvimento farmacêutico.

Este artigo de revisão foi publicado no periódico *Pharmaceutical Development and Technology* (Taylor & Francis), com um Fator de Impacto de 3,915 (2024), conforme referência abaixo, que no texto completo da tese defendida ocupa o intervalo compreendido entre as páginas 54-69.

VELHO, M. C.; FONTANA DE ANDRADE, D.; BECK, R. C. R. Ivermectin: recent approaches in the design of novel veterinary and human medicines. **Pharmaceutical Development and Technology**, v. 27, n. 8, p. 865–880, 2022.

Ivermectin: recent approaches in the design of novel veterinary and human medicines

Maiara Callegaro Velho^{a,b} , Diego Fontana de Andrade^{b,c}  and Ruy Carlos Ruver Beck^{a,b,d} 

^aPrograma de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil; ^bLaboratório de Nanocarreadores e Impressão 3D em Tecnologia Farmacêutica (Nano3D), Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil; ^cDepartamento de Produção e Controle de Matéria-Prima, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil; ^dDepartamento de Produção e Controle de Medicamentos, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil

ABSTRACT

Ivermectin (IVM) is a drug widely used in veterinary and human medicine for the management of parasitic diseases. Its repositioning potential has been recently considered for the treatment of different diseases, such as cancer and viral infections. However, IVM faces some limitations to its formulations due to its low water solubility and bioavailability, along with reports of drug resistance. In this sense, novel technological approaches have been explored to optimize its formulations and/or to develop innovative medicines. Therefore, this review discusses the strategies proposed in the last decade to improve the safety and efficacy of IVM and to explore its novel therapeutic applications. Among these technologies, the use of micro/nano-drug delivery systems is the most used approach, followed by long-acting formulations. In general, the development of these novel formulations seems to run side by side in veterinary and human health, showing a shared interface between the two areas. Although the technologies proposed indicate a promising future in the development of innovative dosage forms containing IVM, its safety and therapeutic targets must be further evaluated. Overall, these approaches comprise tailoring drug delivery profiles, decreasing the risks of developing drug resistance, and supporting the application of IVM for reaching different therapeutic targets.

ARTICLE HISTORY

Received 9 July 2022
Revised 2 September 2022
Accepted 2 September 2022

KEYWORDS

Drug delivery; drug repurposing; implants; nanocarriers; nanotechnology; One Health

1. Introduction

Ivermectin (IVM) is a member of the avermectin family (Figure 1), an isolated class of fermentation products from *Streptomyces avermitilis*, which consists of a mixture of two homologues, 22,23-dihydro-ivermectin B1a (80%) and 22,23-dihydro-ivermectin B1b (20%) (Errecalde et al. 2021). IVM was discovered in the 1970s and was initially intended to treat parasitic diseases in animals. However, after being introduced to the animal health market in 1981, IVM was approved for human use in 1987 for the treatment of onchocerciasis. Since then, millions of people worldwide have used it to overcome many parasitic diseases, such as strongyloidiasis, filariasis, and scabies (Ashour 2019).

IVM has become one of the most important therapeutic strategies for controlling parasitic infections in veterinary and human medicine. Its low cost and broad spectrum of activity against endo- and ectoparasites may explain its wide use (Crump 2017; Sharun et al. 2019). The antiparasitic mechanism of action of IVM is related to the allosteric modulation of glutamate and chloride ion channels controlled by γ -aminobutyric acid (GABA). This drug generates an influx of chloride ions and neuronal hyperpolarization with GABA release, blocking nerve impulse conduction and causing paralysis and death of the parasite (Martin et al. 2021; Tang et al. 2021).

Furthermore, IVM shows an exciting potential for drug repositioning, due to its broad range of different biological activities. It has also been proposed as a complementary strategy for vector

control in malaria transmission due to its ability to kill mosquitoes (Chaccour et al. 2018; Luo et al. 2019). Additionally, recent studies support the repurposing of IVM towards the treatment of other diseases, based on its anticancer (Wang et al. 2016; Sharmeen et al. 2010), antibacterial (Ashraf et al. 2018; Paradies et al. 2019), and antiviral properties (Crocì et al. 2016; Surnar et al. 2020). Its antiviral properties have been attracting great interest in the global scientific community since 2020, due to the coronavirus disease (COVID-19) pandemic (López-Medina et al. 2021) and the evidence of IVM as a potent *in vitro* inhibitor of the viral replication of coronavirus 2 (SARS-CoV-2) (Caly et al. 2020). However, its clinical efficacy against coronavirus has not been proved so far (Lim et al. 2022). Indeed, this drug has not been approved for use in COVID-19 treatment, although many studies have recently reported its possible use.

The antiviral activity of IVM is related to its ability to hinder the nuclear transport of viral proteins. In RNA viruses such as SARS-CoV-2, IVM inhibits importin α/β -mediated nuclear transport. This mechanism of action prevents viral proteins from entering the nucleus, inhibiting efficient viral replication (Sharun et al. 2020; Kaur et al. 2021; Low et al. 2022). On the other hand, in DNA viruses the activity can be associated with inhibiting the nuclear import of accessory proteins of subunit DNA polymerase (Sharun et al. 2020). An alternative mechanism of action involves transmembrane receptor CD147. In SARS-CoV-2 infection, CD147 along with ACE-2 has been indicated as a key binding site for

CAPÍTULO 2
***Ivermectina,
solubilidad aprimorada***

5. CAPÍTULO 2

Apresentação







O Capítulo 2 é constituído artigo experimental intitulado "*Ivermectin-loaded mesoporous silica and polymeric nanocapsules: impact on drug loading, in vitro solubility enhancement and release performance*". Representa um esforço pioneiro para avaliar sistematicamente dois sistemas nanoestruturados, inorgânico (partículas de sílica mesoporosas) e orgânico (nanocápsulas de poli-ε-caprolactona), em relação à influência na solubilidade intrínseca e na modulação do perfil de liberação *in vitro* da ivermectina.

Este trabalho é apresentado na forma de manuscrito, publicado no periódico *Pharmaceutics (MDPI)*, com um Fator de Impacto de 5.4 (2022), conforme referência abaixo, que no texto completo da tese defendida ocupa o intervalo compreendido entre as páginas 76-93.

VELHO, M. C. et al. Ivermectin-Loaded Mesoporous Silica and Polymeric Nanocapsules: Impact on Drug Loading, In Vitro Solubility Enhancement, and Release Performance. **Pharmaceutics**, v. 16, p. 325, 2024.

Article

Ivermectin-Loaded Mesoporous Silica and Polymeric Nanocapsules: Impact on Drug Loading, In Vitro Solubility Enhancement, and Release Performance

Maiara Callegaro Velho ^{1,2}, Nadine Lysyk Funk ^{1,2}, Monique Deon ^{2,3}, Edilson Valmir Benvenuti ⁴, Silvio Buchner ⁵, Ruth Hinrichs ⁶, Diogo André Pilger ⁷ and Ruy Carlos Ruver Beck ^{1,2,*}

- ¹ Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre 90610-000, RS, Brazil; maiaracvelho@hotmail.com (M.C.V.); nadine.lysyk@ufrgs.br (N.L.F.)
 - ² Laboratório de Nanocarreadores e Impressão 3D em Tecnologia Farmacêutica (Nano3D), Faculdade de Farmácia—UFRGS, Av. Ipiranga, 2752, 4° Andar, Porto Alegre 90610-000, RS, Brazil
 - ³ Programa de Pós-Graduação em Biociências, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), Porto Alegre 90050-170, RS, Brazil
 - ⁴ Laboratório de Sólidos e Superfícies, Instituto de Química—UFRGS, Porto Alegre 90650-001, RS, Brazil; benvenuti@ufrgs.br
 - ⁵ Laboratório de Altas Pressões e Materiais Avançados (LAPMA), Instituto de Física—UFRGS, Porto Alegre 91501-970, RS, Brazil; silvio.buchner@ufrgs.br
 - ⁶ Instituto de Geociências (IGEO)—UFRGS, Porto Alegre 90650-001, RS, Brazil; ruth.hinrichs@ufrgs.br
 - ⁷ Laboratório de Análises Bioquímicas e Citológicas, Faculdade de Farmácia—UFRGS, Porto Alegre 90610-000, RS, Brazil; diogo.pilger@ufrgs.br
- * Correspondence: ruy.beck@ufrgs.br; Tel.: +55-051-3308-5951



Citation: Velho, M.C.; Funk, N.L.; Deon, M.; Benvenuti, E.V.; Buchner, S.; Hinrichs, R.; Pilger, D.A.; Beck, R.C.R. Ivermectin-Loaded Mesoporous Silica and Polymeric Nanocapsules: Impact on Drug Loading, In Vitro Solubility Enhancement, and Release Performance. *Pharmaceutics* **2024**, *16*, 325. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16030325>

Academic Editors: Rafael Prado-Gotor, Elia M. Grueso and Rosa María Giráldez-Pérez

Received: 3 February 2024
Revised: 23 February 2024
Accepted: 23 February 2024
Published: 26 February 2024



Copyright: © 2024 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Ivermectin (IVM), a widely used drug for parasitic infections, faces formulation and application challenges due to its poor water solubility and limited bioavailability. Pondering the impact of IVM's high partition coefficient value ($\log P$) on its drug release performance, it is relevant to explore whether IVM nanoencapsulation in organic or inorganic nanoparticles would afford comparable enhanced aqueous solubility. To date, the use of inorganic nanoparticles remains an unexplored approach for delivering IVM. Therefore, here we loaded IVM in mesoporous silica particles (IVM-MCM), as inorganic nanomaterial, and in well-known poly(ϵ -caprolactone) nanocapsules (IVM-NC). IVM-MCM had a well-organized hexagonal mesoporous structure, reduced surface area, and high drug loading of 10% *w/w*. IVM-NC had a nanometric mean size (196 nm), high encapsulation efficiency (100%), physicochemical stability as an aqueous dispersion, and drug loading of 0.1% *w/w*. Despite differing characteristics, both nanoencapsulated forms enhance IVM's aqueous intrinsic solubility compared to a crystalline IVM: after 72 h, IVM-MCM and IVM-NC achieve 72% and 78% releases through a dialysis bag, whereas crystalline IVM dispersion achieves only 40% drug diffusion. These results show distinct controlled release profiles, where IVM-NC provides a deeper sustained controlled release over the whole experiment compared to the inorganic nanomaterial (IVM-MCM). Discussing differences, including drug loading and release kinetics, is crucial for optimizing IVM's therapeutic performance. The study design, combined with administration route plans and safety considerations for humans and animals, may expedite the rational optimization of IVM nanoformulations for swift clinical translation.

Keywords: enhanced solubility; ivermectin; nanoparticles; silica

1. Introduction

Ivermectin (IVM) is a broad-spectrum antiparasitic drug that has been used for more than three decades to treat a variety of parasitic infections in humans and animals [1]. Discovered in the 1970s by Japanese scientist Satoshi Ōmura, IVM was initially proposed

CAPÍTULO 3
***Potencial Antitumoral
da Ivermectina***



6. CAPÍTULO 3

Apresentação

O Capítulo 3 é constituído pelo manuscrito intitulado “*Intranasal Delivery of Ivermectin Nanosystems as an Antitumoral Agent: Focusing on Glioma Suppression*”, aborda um estudo pioneiro na avaliação do impacto de diferentes nanocarreadores (nanocápsulas poliméricas e partículas de sílica mesoporosa) no efeito antiproliferativo da ivermectina em células de câncer, bem como seu desempenho terapêutico antitumoral *in vivo*, em um modelo de glioma. Esta pesquisa não apenas propõe o aprimoramento da formulação de ivermectina, mas também oferece uma nova perspectiva para sua administração.

O texto completo que na tese defendida ocupa o intervalo de páginas compreendido entre as páginas 100 - 47, foi suprimido por tratar-se de manuscrito em preparação para publicação em periódico científico.

Intranasal Delivery of Ivermectin Nanosystems as an Antitumoral Agent: Focusing on Glioma Suppression

Maiara Callegaro Velho^{a,b}; Valeria Luiza Winck^b; Camila da Silveira Mariot^c; Juliete Nathali Scholl^d; Augusto Ferreira Weber^d; Rita de Kássia Souza^e; Fernanda Visioli^e; Fabrício Figueiró^d; Monique Deon^{b,f}; Diogo André Pilger^{a,c} and Ruy Carlos Ruver Beck^{a,b*}

^aPrograma de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Rio Grande do Sul (RS), Brazil.

^bLaboratório de Nanocarreadores e Impressão 3D em Tecnologia Farmacêutica (Nano3D), Faculdade de Farmácia – UFRGS, Porto Alegre, RS, Brazil

^cLaboratório de Análises Bioquímicas e Citológicas (LABC), Faculdade de Farmácia – UFRGS, Porto Alegre, RS, Brazil

^dLaboratório de Imunobioquímica do Câncer (LIBC), Departamento de Bioquímica – UFRGS, Porto Alegre, RS, Brazil

^eDepartamento de Patologia Bucal, Faculdade de Odontologia – UFRGS, Porto Alegre, RS, Brazil

^fPrograma de Pós-Graduação em Biociências, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), Porto Alegre, RS, Brazil

Abstract: Glioblastoma presents significant challenges in neuro-oncology due to its aggressive nature, drug resistance and restrictions imposed by the blood-brain barrier. Ivermectin (IVM), known due to its antiparasitic properties, has been highlighted as a promising treatment for tumors and a special alternative for glioma besides its low oral bioavailability. Therefore, we investigated the *in vivo* effect of IVM encapsulation in organic and inorganic nanosystems on glioma treatment in rats after their intranasal administration. IVM-loaded poly(ϵ -caprolactone) nanocapsules (IVM-NC) were produced using the interfacial deposition method, while IVM-loaded nanostructured silica particles (IVM-MCM) were prepared by loading IVM into commercial MCM-41 silica using the incipient wetness method. IVM-NC had a nanometric size (190 nm), unimodal size distribution (span < 2) and high encapsulation efficiency (100% at 1 mg/mL). IVM-MCM exhibited a well-organized hexagonal mesoporous structure and high drug loading (0.12 mg/mg). Both nanoencapsulated IVM significantly reduced cell viability in various cancer cell lines, particularly in glioma cells, whose data led us to evaluate them in a preclinical model. Adult male *Wistar rats* were implanted with C6 cell. The intranasal IVM-NC treatment (60 μ g/rat/10-days) resulted in a three-fold decrease in tumor size in rats compared to non-treated animal's group, along with histopathological improvements. IVM-MCM led to a significantly lesser decrease in the tumor size than IVM-NC. Both treatments were well-tolerated, with no adverse effects on weight, biochemical, hematological parameters or lung histology. Furthermore, the effective equivalent dose of IVM (~42 μ g/kg) in the rat glioma model was lower than the approved human dose for parasitic infections. This study marks the first exploration of IVM delivery to the brain. In summary, nasal administration of nanoencapsulated IVM via nanocapsules or silica nanosystems presents a promising avenue for targeted therapy against glioblastoma, with potential implications for clinical application.

Keywords: cancer; glioblastoma; ivermectin; nose-brain; nanocapsules; mesoporous silica;

7. DISCUSSÃO GERAL

A evolução do panorama científico com os crescentes estudos sobre o reposicionamento da ivermectina levantaram questões sobre as limitações de suas formulações convencionais. Usualmente, a ivermectina é utilizada em dose única ($\leq 200 \mu\text{g}/\text{kg}$), sendo relatada sua baixa biodisponibilidade oral, embora não tenha impacto significativo na eficácia antiparasitária em humanos.

Por outro lado, para novas aplicações, devem ser considerados novos regimes de dosagem. As características biofarmacêuticas restritivas da ivermectina dificultam sua viabilidade como candidato a reposicionamento para tratamento do câncer e limitam sua aplicação clínica. Conseqüentemente, é necessária uma seleção precisa e otimização da formulação e via de administração para o alvo de tratamento.

Além disso, há escassez de dados sobre a segurança da ivermectina em altas e múltiplas doses. Embora sua eficácia e segurança sejam amplamente reconhecidas no tratamento antiparasitário, ao considerar sua aplicação como fármaco antitumoral, é provável que o regime de tratamento proposto exceda o padrão convencional. Portanto, é crucial que as investigações sobre o potencial terapêutico da ivermectina no tratamento do câncer levem em consideração doses clinicamente viáveis e toleráveis, com um acompanhamento sistemático dos efeitos colaterais tóxicos durante o desenho experimental.

Durante a construção das nossas hipóteses, o estudo de revisão sobre novas formulações contendo ivermectina foi fundamental para compreender as limitações de suas apresentações farmacêuticas convencionais e os desafios farmacocinéticos ao considerar novos alvos terapêuticos. Sendo assim, nossos esforços de pesquisa se concentraram no desenvolvimento de estratégias tecnológicas para aprimorar as propriedades biofarmacêuticas da ivermectina, visando alcançar uma eficácia terapêutica antitumoral em concentrações de fármaco clinicamente viáveis e toleráveis.

Para alcançar esse objetivo, desenvolvemos de forma satisfatória sistemas nanoestruturados distintos carregados com ivermectina – inorgânicos (partículas de sílica nanoestruturadas) e orgânicos (nanocápsulas de poli- ϵ -caprolactona). A nanoencapsulação da ivermectina permitiu aprimorar sua solubilidade intrínseca em água, resultando em distintos perfis de liberação/dissolução do fármaco. Enquanto as

nanocápsulas poliméricas oferecem uma liberação controlada e sustentada, as partículas de sílica mesoporosa promovem uma taxa de dissolução aumentada da ivermectina. As características únicas de cada nanosistema, como tamanho e organização estrutural, oferecem diferentes perspectivas para aplicação biológica.

Nossa investigação demonstrou o impacto dos diferentes nanomateriais na eficácia antitumoral *in vitro* e *in vivo* da ivermectina. Na triagem celular inicial, os nanocarreadores inorgânicos (IVM-MCM) demonstraram uma maior capacidade de redução da viabilidade celular em comparação com os nanocarreadores orgânicos (IVM-NC), atribuída ao seu perfil de dissolução mais rápido e à capacidade de atingir concentrações extracelulares inibitórias. Nos estudos *in vivo* utilizando um modelo de glioma, a dinâmica mudou: o tratamento intranasal com IVM-NC resultou em uma significativa redução do tamanho do glioma em ratos, enquanto o IVM-MCM não apresentou efeito significativo na supressão tumoral. Essa diferença de desempenho foi associada à distribuição de tamanho das partículas, onde os nanocarreadores orgânicos apresentam uma faixa nanométrica favorável para atravessar a barreira hematoencefálica e alcançar a eficácia antitumoral.

O estudo de sistemas de administração baseados em nanotecnologia emerge como uma abordagem fundamental para avançar no tratamento de medicamentos pouco solúveis em água, como a ivermectina. Esta avaliação destaca as amplas implicações e a versatilidade dos nanomateriais, oferecendo perspectivas diversas e até vantagens multiplicadas, se ousarmos combiná-los. Esta pesquisa representa um marco inovador ao ser o primeiro relatório sobre o uso de nanomateriais de sílica como transportadores para a entrega de ivermectina. Além disso, o potencial das formulações nanotecnológicas contendo ivermectina para o tratamento do câncer permanece inexplorado, o que ressalta a relevância e a inovação deste trabalho na área da nanomedicina oncológica.

7.1. Comunicação Visual Científica: Traduzindo Ciência em Imagens

A comunicação científica depende fortemente da linguagem escrita, tendo documentos da literatura primária, como artigos, livros e monografias, como principais fontes de informação.

Na atual era da ciência global, estamos submersos em um influxo de informações, com aproximadamente 5 milhões de artigos científicos sendo publicados anualmente (CURCIC, 2023). A rápida disseminação do conhecimento e dos avanços científicos é promissora; entretanto, a complexidade e o caráter interdisciplinar das pesquisas, juntamente com a sobrecarga de informal, resultam em uma alta demanda cognitiva para assimilação de extensa literatura, dificultando o reconhecimento dos achados mais relevantes para nossas pesquisas (CHENG et al., 2022).

Há uma necessidade crescente entre os cientistas de apresentar de forma concisa e atrair a atenção de outros leitores para suas pesquisas. A demanda por recursos visuais no discurso científico está em alta, exigindo gráficos mais avançados para comunicar descobertas científicas. Visuais bem elaborados têm o potencial de facilitar o acesso e melhorar a compreensão do impacto dos dados científicos, não apenas na comunidade acadêmica, mas também entre o público em geral. Isso contribui para uma divulgação mais ampla do conhecimento científico e potencializa o impacto dos artigos de pesquisa (KHOURY et al., 2019).

Apesar da eficácia das abordagens de comunicação visual na transmissão de conceitos complexos e no aumento do impacto das publicações científicas, persistem desafios na sua implementação, particularmente na promoção da colaboração entre os diferentes campos da ciência e da arte/design. A avaliação crítica deste cenário levou-nos a apostar na ideação e desenvolvimento da Linear, uma *Startup* especializada em comunicação visual científica, com a missão de transformar a forma como a ciência é transmitida, tornando os resultados da investigação mais acessíveis e melhorando o seu impacto visual.

Desde a sua implementação em 2021, a Linear realizou 76 projetos de design em consonância com pesquisas nas áreas das ciências naturais e das ciências da saúde, dos quais 50% dos recursos visuais criados foram publicados em revistas científicas.

No ano de 2024, a Linear foi pré-incubada no CEI – Centro de Empreendimentos em Informática – UFRGS, e conta com dois sócios: a fundadora Maiara Callegaro Velho e o co-fundador João Vitor Raupp. Além disso, é uma das empresas apoiadoras do Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Impressão 3D e Materiais Avançados Aplicados à Saúde Humana e Animal (INCT_3D-Saúde). Seus principais colaboradores incluem os pesquisadores Dr. Ruy Carlos Ruver Beck, Dra. Aline Ferreira Ourique e Dra. Monique Deon.

A participação ativa da Linear em projetos de pesquisa, assim como seu engajamento em parcerias estratégicas com instituições de renome, ressalta o potencial transformador da integração entre ciência e design na comunicação científica. Além disso, o desenvolvimento da Linear proporcionou o alcance de novos conhecimentos em empreendedorismo e inovação. Estratégias como essa devem ser incentivadas e valorizadas dentro dos programas de pós-graduação.

Por fim, a comunicação visual científica, alinha-se com as necessidades modernas de difusão do conhecimento, tem a capacidade de traduzir as pesquisas científicas, disseminar conhecimento e valorizar a ciência. É evidente que investir nesse campo não apenas aprimora a compreensão pública da ciência, mas também fortalece os vínculos entre a academia e a sociedade, promovendo uma cultura de inovação e progresso.

8. CONCLUSÕES

A seguir, reiteramos as principais conclusões experimentais alcançadas neste trabalho de tese:

- Foram desenvolvidos com sucesso sistemas nanoestruturados orgânicos (nanocápsulas poliméricas) e inorgânicos (partículas de sílica mesoporosa) contendo ivermectina, com características nanométricas e físico-químicas adequadas.
- As partículas de sílica nanoestruturada demonstraram alta eficiência de carregamento da ivermectina, permitindo a amorfização do fármaco.
- As nanocápsulas de poli(ϵ -caprolactona) apresentaram distribuição uniforme de tamanho nanométrico e alta eficiência de encapsulamento da ivermectina, embora com menor capacidade de carga de medicamento.
- Ambos os nanocarreadores apresentam vantagens promissoras na melhoria da taxa de dissolução da ivermectina.
- As partículas de sílica nanoestruturada possibilitaram uma taxa mais rápida de dissolução da ivermectina.
- Os resultados *in vitro* sugeriram um efeito aumentado das partículas de sílica nanoestruturada carregadas com ivermectina na redução da viabilidade de células tumorais em comparação aos tratamentos com nanocápsulas.
- Os resultados *in vivo* indicam que as nanocápsulas carregadas com ivermectina alcançam biodisponibilidade do fármaco no tecido cerebral em concentrações eficazes para suprimir o crescimento tumoral no modelo de glioma de rato.
- A eficácia antitumoral foi demonstrada em doses de ivermectina inferiores às clinicamente usuais em humanos.
- Os tratamentos com ivermectina em ratos implantados com glioma demonstraram boa segurança e tolerabilidade.

9. PERSPECTIVAS

Os sistemas nanoestruturados desenvolvidos demonstraram eficácia na entrega da ivermectina, abrindo possibilidades para aplicações terapêuticas em uma ampla gama de doenças, abrangendo infecções parasitárias, virais e diversos tipos de câncer. Ademais, destaca-se uma perspectiva promissora de aplicação no contexto da Saúde Única (*One Health*), alinhando-se com as necessidades globais de saúde tanto de seres humanos quanto de animais.

O aprimoramento da solubilidade e da biodisponibilidade da ivermectina por meio desses sistemas pode ser explorado para o desenvolvimento de novas formulações farmacêuticas com maior eficácia e menor toxicidade. Além disso, a compreensão mais aprofundada do mecanismo de ação dos nanocarreadores e seu impacto nas propriedades antitumorais da ivermectina pode abrir novas oportunidades para a pesquisa de tratamentos contra o câncer. Essas perspectivas ressaltam a importância contínua deste trabalho, a fim de fornecer uma base sólida para futuras investigações clínicas.

Embora haja avanços promissores, ainda enfrentamos desafios significativos, especialmente no que diz respeito ao perfil de segurança das novas formulações de ivermectina. É imperativo conduzir estudos adicionais para determinar com precisão a dose segura e o regime posológico adequado.

Com base nas perspectivas apresentadas, novas etapas poderiam ser incluídas para o enriquecer este trabalho:

- Investigação dos mecanismos de morte celular promovidos pelas formulações nanoestruturadas contendo ivermectina em linhagens tumorais;
- Avaliação da segurança e citotoxicidade das formulações nanoestruturadas contendo ivermectina em células mononucleadas de sangue periférico humano e células neurais;
- Avaliação farmacocinética *in vivo* das formulações nanoestruturadas contendo ivermectina, visando compreender melhor sua distribuição, metabolismo e excreção no organismo.
- Avaliação da toxicidade *in vivo* das formulações contendo ivermectina, utilizando protocolos de tratamento e doses não convencionais;

REFERÊNCIAS

- ABOUREHAB, M. A. S. et al. Sesame oil-based nanostructured lipid carriers of nicergoline, intranasal delivery system for brain targeting of synergistic cerebrovascular protection. **Pharmaceutics**, v. 13, n. 4, p. 581, 2021.
- AHMADPOUR, E. et al. Nanostructured lipid carriers of ivermectin as a novel drug delivery system in hydatidosis. **Parasites & vectors**, v. 12, n. 1, p. 469, 2019.
- ALI, M. et al. Therapeutic efficacy of poly (lactic-co-glycolic acid) nanoparticles encapsulated ivermectin (nano-ivermectin) against brugian filariasis in experimental rodent model. **Parasitology Research**, v. 113, n. 2, p. 681–691, 2014.
- ALMEIDA, H. **Métodos para o Incremento da Solubilidade de Substâncias Activas Pouco Solúveis (BCS – Classe II)**. [s.l.] Universidade de Lisboa, 2009.
- ALSHAREEDA, A. T.; KHATIJAH, M. Z. N.; AL-SOWAYAN, B. S. Nanotechnology : A revolutionary approach to prevent breast cancer recurrence. **Asian Journal of Surgery**, v. 46, n. 1, p. 13–17, 2022.
- ANTOSZCZAK, M. et al. Old wine in new bottles: Drug repurposing in oncology. **European Journal of Pharmacology**, v. 866, n. July 2019, 2020.
- ARRIAGADA, F.; NONELL, S.; MORALES, J. Silica-based nanosystems for therapeutic applications in the skin. **Nanomedicine**, v. 14, n. 16, p. 2243–2267, 2019.
- ASAD, S.; JACOBSEN, A. C.; TELEKI, A. Inorganic nanoparticles for oral drug delivery: opportunities, barriers, and future perspectives. **Current Opinion in Chemical Engineering**, v. 38, p. 100869, 2022.
- ASHOUR, D. S. Ivermectin: From theory to clinical application. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 54, n. 2, p. 134–142, 2019.
- ASHRAF, S. et al. In vitro activity of ivermectin against Staphylococcus aureus clinical isolates. **Antimicrobial Resistance and Infection Control**, v. 7, n. 1, p. 7–12, 2018.
- AYOOB, F. A. et al. Preparation, characterization and in vitro toxicity study of antiparasitic drugs loaded onto functionalized MWCNTs. **Egyptian Journal of Chemistry**, v. 63, n. 10, p. 3829–3836, 2020.
- BAE, Y. H.; PARK, K. Targeted drug delivery to tumors: Myths, reality and possibility. **Journal of Controlled Release**, v. 153, n. 3, p. 198–205, 2012.
- BARON, L. F. et al. Toltrazuril-Loaded Polymeric Nanocapsules as a Promising Approach for the Preventive Control of Coccidiosis in Poultry. p. 1–20, 2022.
- BARZAMAN, K. et al. Breast cancer: Biology, biomarkers, and treatments. **International Immunopharmacology**, v. 84, p. 106535, Jul. 2020.
- BEGINES, B. et al. Polymeric Nanoparticles for Drug Delivery : Recent Developments and Future Prospects. **Nanomaterials**, v. 10, n. 1403, p. 1–38, 2020.

BERNARDO, P. S. **GLIOBLASTOMA: O EFEITO DE NOVOS COMPOSTOS COM ATIVIDADE ANTITUMORAL E AVALIAÇÃO DE MOLÉCULAS ENVOLVIDAS COM A RADIORRESISTÊNCIA.** [s.l.] INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2012.

BORS, L. A. et al. Modulation of nose-to-brain delivery of a P-glycoprotein (MDR1) substrate model drug (quinidine) in rats. **Brain Research Bulletin**, v. 160, n. January, p. 65–73, 2020.

BRUINSMANN, F. A. et al. Nose-to-brain delivery of simvastatin mediated by chitosan-coated lipid-core nanocapsules allows for the treatment of glioblastoma in vivo. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 616, n. January, 2022.

BRUM, T. L. DE et al. Polymeric Nanocapsules and Lipid-Core Nanocapsules Have Diverse Skin Penetration. **Journal of Nanoscience and Nanotechnology**, v. 15, n. 1, p. 773–780, 2015.

CALY, L. et al. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. **Antiviral Research**, v. 178, p. 104787, 2020.

CARDWELL, L. A. et al. Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology New developments in the treatment of rosacea-role of once-daily ivermectin cream. **Clinical, Cosmetic and investigational Dermatology**, v. 2016, p. 9–71, 2016.

CERBU, C. et al. Fate of biodegradable engineered nanoparticles used in veterinary medicine as delivery systems from a one health perspective. **Molecules**, v. 26, n. 3, 2021.

CHANG, L. et al. Breast cancer treatment and its effects on aging Effects of Cytotoxic Therapy. **Journal of Geriatric Oncology**, v. 10, n. 2, p. 346–355, 2018.

CHARNAY, C. et al. Inclusion of ibuprofen in mesoporous templated silica: drug loading and release property. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 57, p. 533–540, 2004.

CHEN, J. The Cell-Cycle Arrest and Apoptotic and Progression. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v. 6, n. 3, p. 1–16, 2016.

CHENG, K. et al. Proving the value of visual design in scientific communication. **Information Design Journal**, v. 23, n. 1, p. 80–95, 2022.

CHENG, R. et al. Advanced liposome-loaded scaffolds for therapeutic and tissue engineering applications. **Biomaterials**, v. 232, n. December 2019, p. 119706, 2020.

CLEMENTINO, A. R. et al. Structure and Fate of Nanoparticles Designed for the Nasal Delivery of Poorly Soluble Drugs. **Molecular Pharmaceutics**, v. 18, n. 8, p. 3132–3146, 2021.

COLOMBO, M. et al. Kaempferol-loaded mucoadhesive nanoemulsion for intranasal administration reduces glioma growth in vitro. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 543, n. 1–2, p. 214–223, 2018.

CORADINI, K. et al. Co-encapsulation of resveratrol and curcumin in lipid-core

nanocapsules improves their in vitro antioxidant effects. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 88, n. 1, p. 178–185, 2014.

CORADINI, K. et al. A novel approach to arthritis treatment based on resveratrol and curcumin co-encapsulated in lipid-core nanocapsules: In vivo studies. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 78, p. 163–170, 2015.

CORBO, C. et al. The impact of nanoparticle protein corona on cytotoxicity, immunotoxicity and target drug delivery. **Nanomedicine**, v. 11, n. 1, p. 81–100, 2016.

CROCI, R. et al. Liposomal Systems as Nanocarriers for the Antiviral Agent Ivermectin. **International Journal of Biomaterials**, v. 2016, 2016.

CRUMP, A. Ivermectin: Enigmatic multifaceted “wonder” drug continues to surprise and exceed expectations. **Journal of Antibiotics**, v. 70, n. 5, p. 495–505, 2017.

CURCIC, D. **Number of Academic Papers Published Per Year**. Disponível em: <<https://wordstrated.com/number-of-academic-papers-published-per-year/>>.

DE ANDRADE, D. F. et al. Redispersible Spray-Dried Powder Containing Nanoencapsulated Curcumin: the Drying Process Does Not Affect Neuroprotection In vitro. **AAPS PharmSciTech**, v. 20, n. 7, 2019.

DE OLIVEIRA, R. S. et al. Bioadhesive 3D-Printed Skin Drug Delivery Polymeric Films: From the Drug Loading in Mesoporous Silica to the Manufacturing Process. **Pharmaceutics**, v. 15, n. 1, p. 20, 2023.

DE OLIVEIRA, T. V. et al. Preclinical studies of the antitumor effect of curcumin-loaded polymeric nanocapsules: A systematic review and meta-analysis. **Phytotherapy Research**, v. 36, n. 8, p. 3202–3214, 2022.

DHAS, A. et al. Review on nanoemulsion: A novel drug delivery system. **European Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences**, v. 3, n. 2, p. 243–251, 2016.

DIMER, F. A. et al. Impact of nanotechnology on public health: production of medicines. **Química Nova**, v. 36, n. 10, p. 1520–1526, 2013.

DIN, F. U. et al. Effective use of nanocarriers as drug delivery systems for the treatment of selected tumors. **International Journal of Nanomedicine**, v. 12, p. 7291–7309, 2017.

DOS SANTOS, J. et al. 3D Printing and Nanotechnology: A Multiscale Alliance in Personalized Medicine. **Advanced Functional Materials**, v. 31, n. 16, p. 1–35, 2021.

DOS SANTOS, R. B. et al. In vivo and in vitro per se effect evaluation of Polycaprolactone and Eudragit® RS100-based nanoparticles. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, v. 153, p. 113410, 2022.

DOU, Q. et al. Ivermectin induces cytostatic autophagy by blocking the PAK1/Akt Axis in breast cancer. **Cancer Research**, v. 76, n. 15, p. 4457–4469, 2016.

DRAGANOV, D. et al. Modulation of P2X4/P2X7/Pannexin-1 sensitivity to extracellular

ATP via Ivermectin induces a non-apoptotic and inflammatory form of cancer cell death. **Scientific Reports**, v. 5, n. 1, p. 16222, 10 Nov. 2015.

ERRECALDE, J. et al. Safety and Pharmacokinetic Assessments of a Novel Ivermectin Nasal Spray Formulation in a Pig Model. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, p. 1–7, 2021.

ESFAHANI, M. K. M. et al. Application of Mesoporous Silica Nanoparticles in Cancer Therapy and Delivery of Repurposed Anthelmintics for Cancer Therapy. **Pharmaceutics**, v. 14, p. 1579, 2022.

FENG, Y. et al. Breast cancer development and progression: Risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis. **Genes and Diseases**, v. 5, n. 2, p. 77–106, 2018.

FENG, Y. et al. Ivermectin accelerates autophagic death of glioma cells by inhibiting glycolysis through blocking GLUT4 mediated JAK/STAT signaling pathway activation. **Environmental Toxicology**, v. 37, n. 4, 2022.

FENGA, C. Occupational exposure and risk of breast cancer (Review). **Biomedical Reports**, p. 282–292, 2016.

FERLAY, J. et al. **Global Cancer Observatory: Cancer Today**. Disponível em: <<https://gco.iarc.who.int/today>, accessed>. Acesso em: 5 may. 2024.

FIGUEIRO, F. et al. Pharmacological improvement and preclinical evaluation of methotrexate-loaded lipid-core nanocapsules in a glioblastoma model. **Journal of Biomedical Nanotechnology**, v. 11, n. 10, p. 1808–1818, 2015.

FIGUEIRÓ, F. et al. Resveratrol-loaded lipid-core nanocapsules treatment reduces in vitro and in vivo glioma growth. **Journal of Biomedical Nanotechnology**, v. 9, n. 3, p. 516–526, 2013.

FORMICA, M. L. et al. On a highway to the brain: A review on nose-to-brain drug delivery using nanoparticles. **Applied Materials Today**, v. 29, p. 101631, 2022.

GENNIGENS, C. et al. Recurrent or primary metastatic cervical cancer: current and future treatments. **ESMO Open**, v. 7, n. 5, p. 100579, Oct. 2022.

GHITTONI, R. et al. Role of human papillomaviruses in carcinogenesis. **Ecancermedicalscience**, v. 9, p. 1–9, 2015.

GODONE, R. L. N. et al. Clinical and molecular aspects of breast cancer: Targets and therapies. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, v. 106, n. January, p. 14–34, 2018.

GRIFONI, L. et al. Promising Nanocarriers to Enhance Solubility and Bioavailability of Cannabidiol for a Plethora of Therapeutic Opportunities. **Molecules**, v. 27, n. 18, p. 6070, 2022.

GROCHANS, S. et al. Epidemiology of Glioblastoma Multiforme—Literature Review. **Cancers**, v. 14, n. 10, p. 2412, 13 May 2022.

GUO, D. et al. Ivermectin-loaded solid lipid nanoparticles: preparation, characterisation, stability and transdermal behaviour. **Artificial Cells, Nanomedicine and Biotechnology**, v. 46, n. 2, p. 255–262, 2017.

HANAHAN, D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. **Cancer Discovery**, v. 12, n. 1, p. 31–46, 2022.

HANAHAN, D.; WEINBERG, R. A. The Hallmarks of Cancer Review Douglas. **Cell**, v. 100, n. 7, p. 57–70, 2000.

HANAHAN, D.; WEINBERG, R. A. Hallmarks of cancer: The next generation. **Cell**, v. 144, n. 5, p. 646–674, 2011.

HARRINGTON, K. J. Biology of cancer. **Medicine**, v. 39, n. 12, p. 689–692, 2011.

HASHIMOTO, H. et al. Ivermectin inactivates the kinase PAK1 and blocks the PAK1-dependent growth of human ovarian cancer and NF2 tumor cell lines. **Drug discoveries & therapeutics**, v. 3, n. 6, p. 243–246, 2009.

HOUILLIER, C. et al. IDH1 or IDH2 mutations predict longer survival and response to temozolomide in low-grade gliomas. **Neurology**, v. 75, n. 17, p. 1560–1566, 26 Oct. 2010.

HUA, Y. et al. Metformin and cancer hallmarks: shedding new lights on therapeutic repurposing. **Journal of Translational Medicine**, v. 21, n. 1, p. 403, 21 Jun. 2023.

HULVAT, M. C. Cancer Incidence and Trends. **Surgical Clinics of North America**, v. 100, n. 3, p. 469–481, Jun. 2020.

HUNG, C. F. et al. The effect of oil components on the physicochemical properties and drug delivery of emulsions: Tocol emulsion versus lipid emulsion. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 335, n. 1–2, p. 193–202, 2007.

IARC, I. A. FOR R. ON C. **Cancer today**. Disponível em: <<https://gco.iarc.fr/today/home>>. Acesso em: 11 jul. 2022.

INCA. **Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil**. [s.l.: s.n.].

ISO/TC 229. **Nanotechnologies**. Disponível em: <<https://www.iso.org/committee/381983.html>>. Acesso em: 31 jan. 2024.

JAYARAMUDU, T. et al. Polymers used in green synthesis of nanoparticles and their importance in pharmaceutical and biomedical applications. **Polymeric Biomaterials for Healthcare Applications**, p. 125–163, 2022.

JEONG, S. H.; JANG, J. H.; LEE, Y. B. **Drug delivery to the brain via the nasal route of administration: exploration of key targets and major consideration factors**. [s.l.] Springer Nature Singapore, 2023. v. 53

JIAPAER, S. et al. Potential strategies overcoming the temozolomide resistance for glioblastoma. **Neurologia Medico-Chirurgica**, v. 58, n. 10, p. 405–421, 2018.

JINHYUN HANNAH LEE; YEO, Y. Controlled Drug Release from Pharmaceutical Nanocarriers. **Chem Eng Sci.**, v. 24, n. 125, p. 1–24, 2015.

JOHNSON-ARBOR, K. Ivermectin: a mini-review. **Clinical Toxicology**, v. 60, n. 5, p. 571–575, 2022.

JOURDAN, J.-P. et al. Drug repositioning: a brief overview. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 72, n. 9, p. 1145–1151, 10 Aug. 2020.

JUAREZ, M.; SCHCOLNIK-CABRERA, A.; DUEÑAS-GONZALEZ, A. The multitargeted drug ivermectin: from an antiparasitic agent to a repositioned cancer drug. **American journal of cancer research**, v. 8, n. 2, p. 317–331, 2018.

JUNG, E. et al. Strategies in regulating glioblastoma signaling pathways and anti-invasion therapy. **PLOS ONE**, v. 14, n. 4, p. e0215547, 22 Apr. 2019.

KABIL, M. F. et al. Folic/lactobionic acid dual-targeted polymeric nanocapsules for potential treatment of hepatocellular carcinoma. **Drug Delivery and Translational Research**, 6 Nov. 2023.

KALEPU, S.; NEKKANTI, V. Insoluble drug delivery strategies: Review of recent advances and business prospects. **Acta Pharmaceutica Sinica B**, v. 5, n. 5, p. 442–453, 2015.

KAPOOR, M.; GUPTA, V. **Astrocytoma**. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559042/>>.

KARACHI, A. et al. Temozolomide for immunomodulation in the treatment of glioblastoma. **Neuro-Oncology**, v. 20, n. 12, p. 1566–1572, 2018.

KATSURA, C. et al. Breast cancer: presentation, investigation and management. **British Journal of Hospital Medicine**, v. 83, n. 2, p. 1–7, 2 Feb. 2022.

KHOURY, C. K. et al. Science–graphic art partnerships to increase research impact. **Communications Biology**, v. 2, n. 1, p. 1–5, 2019.

KLAUNIG, J. E.; KAMENDULIS, L. M. Carcinogenicity. **Comprehensive Toxicology**, p. 117–138, 1 Jan. 2010.

KONTOMANOLIS, E. N. et al. Basic principles of molecular biology of cancer cell-Molecular cancer indicators. **Journal of B.U.ON.**, v. 26, n. 5, p. 1723–1734, 2021.

KRAI, J. et al. Doxazosin nanoencapsulation improves its in vitro antiproliferative and anticlonogenic effects on breast cancer cells. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, v. 94, p. 10–20, 2017.

KUMARI, S.; BARGEL, H.; SCHEIBEL, T. Recombinant Spider Silk–Silica Hybrid Scaffolds with Drug-Releasing Properties for Tissue Engineering Applications. **Macromolecular Rapid Communications**, v. 41, n. 1, 2020.

LAN, K.; ZHAO, D. Functional Ordered Mesoporous Materials: Present and Future. **Nano Letters**, v. 22, n. 8, p. 3177–3179, 27 Apr. 2022.

LEE, E. Y. H. P.; MULLER, W. J. Oncogenes and tumor suppressor genes. **Cold Spring Harbor perspectives in biology**, v. 2, n. 10, p. 1–17, 2010.

LIM, L. E. et al. Anthelmintic avermectins kill mycobacterium tuberculosis, including multidrug-resistant clinical strains. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 57, n. 2, p. 1040–1046, 2013.

LIMA, C. M. et al. Valores de referência hematológicos e bioquímicos de ratos (*Rattus norvegicus* linhagem Wistar) provenientes do biotério da Universidade Tiradentes | Scientia Plena. **Sci. Plena**, v.10, v. 10, p. 1–9, 2014.

LIU, J. et al. Ivermectin induces autophagy-mediated cell death through the AKT / mTOR signaling pathway in glioma cells. **Bioscience Reports**, v. 0, n. December, p. 1–13, 2019.

LIU, Y. et al. Anthelmintic drug ivermectin inhibits angiogenesis, growth and survival of glioblastoma through inducing mitochondrial dysfunction and oxidative stress. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 480, n. 3, p. 415–421, 2016.

LODISH, H.; BERK, A.; ZIPURSKY, L. Proto-Oncogenes and Tumor-Suppressor Genes. In: **Molecular Cell Biology**. 4th. ed. New York: [s.n.]. p. 1–7.

LOUIS, D. N. et al. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: A summary. **Neuro-Oncology**, v. 23, n. 8, p. 1231–1251, 2021.

LOW, Z. Y.; ISRA AHMAD FAROUK; LAL, S. K. Drug Repositioning : New Approaches and Future Prospects for Life-Debilitating Diseases and the. **viruses Review**, v. 12, p. 1058, 2020.

LUNGARE, S.; HALLAM, K.; BADHAN, R. K. S. Phytochemical-loaded mesoporous silica nanoparticles for nose-to-brain olfactory drug delivery. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 513, n. 1–2, p. 280–293, 2016.

MA, P.; MUMPER, R. J. Paclitaxel nano-delivery systems: A comprehensive review. **Journal of Nanomedicine and Nanotechnology**, v. 4, n. 2, p. 6, 2013.

MAHER, R. et al. Intranasal Polymeric and Lipid-Based Nanocarriers for CNS Drug Delivery. **Pharmaceutics**, v. 15, n. 3, 2023.

MAHMOUDI, M. et al. Controlled Release 7 - Methoxytacrine - Polycaprolactone Nanocapsules Drug - Delivery System for Alzheimer ' s Disease Treatment : Synthesis and Physico - Chemical Characterization. **Journal of Polymers and the Environment**, v. 30, n. 6, p. 2280–2290, 2022.

MARKOWSKA, A. et al. Doxycycline, salinomycin, monensin and ivermectin repositioned as cancer drugs. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 29, n. 13, p. 1549–1554, 2019.

MARTIN, R. J.; ROBERTSON, A. P.; CHOUDHARY, S. Ivermectin: An Anthelmintic, an Insecticide, and Much More. **Trends in Parasitology**, v. 37, n. 1, p. 48–64, 2021.

MASTRANGELO, E. et al. Ivermectin is a potent inhibitor of flavivirus replication specifically targeting NS3 helicase activity: New prospects for an old drug. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 67, n. 8, p. 1884–1894, 2012.

MELOTTI, A. et al. The river blindness drug I ivermectin and related macrocyclic lactones inhibit WNT - TCF pathway responses in human cancer . **EMBO Molecular Medicine**, v. 6, n. 10, p. 1263–1278, 2014.

MENEZES DE SOUZA, S. et al. The impact of nanotechnology in health: A review of recent studies and products. **Revista Contexto & Saúde**, v. 23, n. 47, p. e12394, 2023.

MITRA, S.; CHAKRABARTI, J.; GANGULI, S. Introduction: Cancer. In: **Cancer and Noncoding RNAs**. [s.l.] Elsevier Inc., 2018. p. 1–23.

MOSMANN, T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: Application to proliferation and cytotoxicity assays. **Journal of Immunological Methods**, v. 65, n. 1–2, p. 55–63, 1983.

MTUNZI, F. M. et al. Mesoporous SBA-15 Functionalized with G-5 Poly(amidoamine): A Sustainable Adsorbent for Effective Sequestration of an Emerging Aqueous Contaminant. **ACS Applied Nano Materials**, v. 4, n. 3, p. 3052–3061, 2021.

NASCIMENTO, J. et al. Encapsulation of orlistat in biodegradable polymeric nanocapsules improves its cytotoxic effect against cervical cancer cells. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 89, n. September, p. 1–7, 2023.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. **Cancer**. Disponível em: <<https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer>>. Acesso em: 18 sep. 2018.

NATURE CANCER. The global challenge of cancer. **Nature**, v. 1, n. 1, p. 1–2, 2020.

NAVARRO, M. et al. Safety of high-dose ivermectin: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 75, n. 4, p. 827–834, 2020.

NAYAR, R.; WILBUR, D. C.; SOLOMON, D. **The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology**. 3th. ed. [s.l.] Springer, 2015.

OGUNTADE, S.; RAMHARACK, P.; SOLIMAN, M. E. Characterizing the ligand-binding landscape of Zika NS3 helicase-promising lead compounds as potential inhibitors. **Future Virology**, v. 12, n. 6, p. 261–273, 2017.

OKUNADE, K. S. Human papillomavirus and cervical cancer. **Journal of Obstetrics and Gynaecology**, v. 40, n. 5, p. 602–608, 3 Jul. 2020.

OLIVEIRA, E. G. DE et al. Phenytoin-loaded lipid-core nanocapsules improve the technological properties and in vivo performance of fluidised bed granules. **Materials Science & Engineering C**, v. 111, p. 110753, 2020.

OLIVEIRA, M. P. DE. **ANÁLISE IN VITRO DA CITOTOXICIDADE E PROLIFERAÇÃO CELULAR EM EQUIVALENTES DE PELE HUMANA**. [s.l.]

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL, 2009.

OMANSEN, T. F. et al. In-vitro Activity of Avermectins against *Mycobacterium ulcerans*. 2015.

OURIQUE, A. F. et al. Lipid-core nanocapsules as a nanomedicine for parenteral administration of tretinoin: Development and in vitro antitumor activity on human myeloid leukaemia cells. **Journal of Biomedical Nanotechnology**, v. 6, n. 3, p. 214–223, 2010.

PAESE, K. et al. Production of Isotonic, Sterile, and Kinetically Stable Lipid-Core Nanocapsules for Injectable Administration. **AAPS PharmSciTech**, v. 18, n. 1, p. 212–223, 2017.

PARK, W. et al. Advanced hybrid nanomaterials for biomedical applications. **Progress in Materials Science**, v. 114, n. May, p. 1–33, 2020.

PATEL, V. P.; LAKKAD, H. A.; ASHARA, K. C. Formulation Studies of Solid Self-Emulsifying Drug Delivery System of Ivermectin. **Folia medica**, v. 60, n. 4, p. 580–593, 2018.

QABBUS, M. BIN et al. Ivermectin-induced cell death of cervical cancer cells in vitro a consequence of precipitate formation in culture media. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 449, p. 116073, 2022.

REAGAN-SHAW, S.; NIHAL, M.; AHMAD, N. Dose translation from animal to human studies revisited. **The FASEB Journal**, v. 22, n. 3, p. 659–661, 2008.

RICE, H. et al. Oncogenes and Tumor Suppressor Genes : An Essential Building Block of Cancer. **Journal of the American Institute of Chemists**, v. 87, n. 2, p. 15–18, 2014.

RICHARDSON, L. G.; CHOI, B. D.; CURRY, W. T. (R)-2-hydroxyglutarate drives immune quiescence in the tumor microenvironment of IDH-mutant gliomas. **Translational Cancer Research**, v. 8, n. S2, p. S167–S170, Mar. 2019.

RÜBBEN, A.; ARAUJO, A. Cancer heterogeneity: Converting a limitation into a source of biologic information. **Journal of Translational Medicine**, v. 15, n. 1, p. 1–10, 2017.

SÁNCHEZ-DENGRÁ, B. et al. Intranasal administration of molecular-gated mesoporous nanoparticles to increase ponatinib delivery to the brain. **Nanomedicine (London, England)**, v. 18, n. 25, p. 1799–1813, 2023.

SANTOS, M. D. O. et al. Estimativa de Incidência de Câncer no Brasil, 2023-2025. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 69, n. 1, p. e-213700, 2023.

SCHINKEL, A. H. et al. Disruption of the mouse *mdr1a* P-glycoprotein gene leads to a deficiency in the blood-brain barrier and to increased sensitivity to drugs. **Cell**, v. 77, n. 4, p. 491–502, 1994.

SCHMIDT, L. M. et al. Drug-loaded mesoporous silica on carboxymethyl cellulose hydrogel: Development of innovative 3D printed hydrophilic films. **International**

Journal of Pharmaceutics, v. 620, p. 121750, 2022.

SCHOLL, J. N. et al. Characterization and antiproliferative activity of glioma-derived extracellular vesicles. **Nanomedicine**, v. 15, n. 10, p. 1001–1018, 2020.

SCHOLL, J. N. et al. Characterization of purinergic signaling in tumor-infiltrating lymphocytes from lower- and high-grade gliomas. **Purinergic Signalling**, n. 0123456789, 2023.

SCHUHMACHER, A. et al. Analysis of pharma R&D productivity – a new perspective needed. **Drug Discovery Today**, v. 28, n. 10, p. 103726, Oct. 2023.

SENAPATI, S. et al. Controlled drug delivery vehicles for cancer treatment and their performance. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, v. 3, n. 1, 1 Dec. 2018.

SHARMEEN, S. et al. The antiparasitic agent ivermectin induces chloride-dependent membrane hyperpolarization and cell death in leukemia cells. **Blood**, v. 116, n. 18, p. 3593–3604, 2019.

SHIM, J. S.; LIU, J. O. Recent advances in drug repositioning for the discovery of new anticancer drugs. **International Journal of Biological Sciences**, v. 10, n. 7, p. 654–663, 2014.

SOLDATELLI, J. S. et al. Gliomas molecular markers: importance in treatment, prognosis and applicability in brazilian health system. **Anais da Academia Brasileira de Ciencias**, v. 94, n. 3, p. 1–32, 2022.

SONG, D. et al. Ivermectin inhibits the growth of glioma cells by inducing cell cycle arrest and apoptosis in vitro and in vivo. **Journal of Cellular Biochemistry**, v. 120, n. 1, p. 622–633, 2019.

SONGOCK, W. K.; KIM, S.; BODILY, J. M. The human papillomavirus E7 oncoprotein as a regulator of transcription. **Virus Research**, v. 231, p. 56–75, Mar. 2017.

SONVICO, F. et al. Surface-modified nanocarriers for nose-to-brain delivery: From bioadhesion to targeting. **Pharmaceutics**, v. 10, n. 1, p. 1–34, 2018.

SRAVANI, A. B.; GHATE, V.; LEWIS, S. Human papillomavirus infection, cervical cancer and the less explored role of trace elements. **Biological Trace Element Research**, v. 201, n. 3, p. 1026–1050, 25 Mar. 2023.

SUNG, H. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 71, n. 3, p. 209–249, 4 May 2021.

TANG, M. et al. Ivermectin, a potential anticancer drug derived from an antiparasitic drug. **Pharmacological Research**, v. 163, p. 105207, 2021.

THOMAS, D. L. 2021 updates to the World Health Organization classification of adult-type and pediatric-type diffuse gliomas: a clinical practice review. **Chinese Clinical Oncology**, v. 12, n. 1, p. 1–16, 2023.

TRINH, V. A.; PATEL, S. P.; HWU, W.-J. The safety of temozolomide in the treatment of malignancies. **Expert Opinion on Drug Safety**, v. 8, n. 4, p. 493–499, 12 Jul. 2009.

TSANG, J. Y. S.; TSE, G. M. Molecular Classification of Breast Cancer. **Advances in Anatomic Pathology**, v. 27, n. 1, p. 27–35, Jan. 2020.

TURANLI, B. et al. Drug repositioning for effective prostate cancer treatment. **Frontiers in Physiology**, v. 9, n. MAY, p. 1–20, 2018.

ULLIO-GAMBOA, G. et al. Ivermectin lipid-based nanocarriers as novel formulations against head lice. **Parasitology Research**, v. 116, n. 8, p. 2111–2117, 2017.

UNGER, K. K. Surface chemistry of porous silica. In: ELSEVIER (Ed.). . **Journal of Chromatography Library**. [s.l.: s.n.]. v. 16p. 57–146.

VALARINI JUNIOR, O. et al. Single step encapsulation process of ivermectin in biocompatible polymer using a supercritical antisolvent system process. **Asia-Pacific Journal of Chemical Engineering**, v. 16, n. e2672, p. 1–14, 2021.

VAN MEIR, E. G. et al. Exciting New Advances in Neuro-Oncology: The Avenue to a Cure for Malignant Glioma. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 60, n. 3, p. 166–193, 2010.

VELHO, M. C. et al. Ivermectin-Loaded Mesoporous Silica and Polymeric Nanocapsules : Impact on Drug Loading , In Vitro Solubility Enhancement , and Release Performance. **Pharmaceutics**, v. 16, p. 325, 2024.

VELHO, M. C.; FONTANA DE ANDRADE, D.; BECK, R. C. R. Ivermectin: recent approaches in the design of novel veterinary and human medicines. **Pharmaceutical Development and Technology**, v. 27, n. 8, p. 865–880, 2022.

VENTURINI, C. G. et al. Co-encapsulation of imiquimod and copaiba oil in novel nanostructured systems: Promising formulations against skin carcinoma. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 79, p. 36–43, 2015.

WAGSTAFF, K. M. et al. Ivermectin is a specific inhibitor of importin α/β -mediated nuclear import able to inhibit replication of HIV-1 and dengue virus. **Biochemical Journal**, v. 443, n. 3, p. 851–856, 2012.

WANG, J. et al. Antibiotic ivermectin selectively induces apoptosis in chronic myeloid leukemia through inducing mitochondrial dysfunction and oxidative stress. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 497, n. 1, p. 241–247, 2018.

WICKSTRM, H. et al. Inkjet printing of drug-loaded mesoporous silica nanoparticles—a platform for drug development. **Molecules**, v. 22, n. 11, p. 1–20, 2017.

WILLIAMS, P. L.; JAMES, R. C.; ROBERTS, S. M. **PRINCIPLES OF TOXICOLOGY: Environmental and Industrial**. 2th. ed. Toronto: JOHNWILEY & SONS, INC, 2000.

WIRSCHING, H. G.; GALANIS, E.; WELLER, M. Glioblastoma. In: BERGER, M. S.; M. WELLER, E. (Eds.). . **Handbook of Clinical Neurology**. [s.l.] Elsevier B.V., 2016. v.

134p. 381–397.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Cancer**. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>>. Acesso em: 25 oct. 2019.

XU, S. et al. Immunotherapy for glioma: Current management and future application. **Cancer Letters**, v. 476, n. February, p. 1–12, 2020a.

XU, Y. et al. Pharmacokinetics of extended-release ivermectin microspheres after oral administration to healthy pigs. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 43, n. 5, p. 485–490, 2020b.

YAN, S. et al. Anti-inflammatory effects of ivermectin in mouse model of allergic asthma. **Inflammation Research**, v. 60, p. 589–596, 2011.

YIN, J. et al. DEAD-box RNA helicase DDX23 modulates glioma malignancy via elevating MIR-21 biogenesis. **Brain**, v. 138, n. 9, p. 2553–2570, 2015.

YUAN YUAN. **Ivermectin and Balstilimab for the Treatment of Metastatic Triple Negative Breast Cancer** ClinicalTrials.gov , 2022.

ZHANG, P. et al. Ivermectin induces cell cycle arrest and apoptosis of HeLa cells via mitochondrial pathway. p. 1–10, 2019.

ZHU, M.; LI, Y.; ZHOU, Z. Antibiotic ivermectin preferentially targets renal cancer through inducing mitochondrial dysfunction and oxidative damage. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 492, n. 3, p. 373–378, 2017.

ANEXO



U F R G S

UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO GRANDE DO SUL

PRÓ-REITORIA DE PESQUISA

Comissão De Ética No Uso De Animais



CARTA DE APROVAÇÃO

Comissão De Ética No Uso De Animais analisou o projeto:

Número: 43058

Título: AVALIACAO DA ATIVIDADE ANTITUMORAL IN VIVO DA IVERMECTINA NANOENCAPSULADA EM MODELO DE GLIOMA

Vigência: 01/09/2022 à 30/03/2024

Pesquisadores:

Equipe UFRGS:

RUY CARLOS RUYER BECK - coordenador desde 01/09/2022

Maiara Callegaro Velho - desde 01/09/2022

EDILSON VALMIR BENVENUTTI - pesquisador de 01/09/2022 até 30/10/2022

DIOGO ANDRE PILGER - pesquisador desde 01/09/2022

Fabício Figueiró - pesquisador desde 01/09/2022

Comissão De Ética No Uso De Animais aprovou o mesmo em seus aspectos éticos e metodológicos, para a utilização de 83 ratos Wistar machos de 50 dias de idade provenientes do CREAL, de acordo com os preceitos das Diretrizes e Normas Nacionais e Internacionais, especialmente a Lei 11.794 de 08 de novembro de 2008, o Decreto 6899 de 15 de julho de 2009, e as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), que disciplinam a produção, manutenção e/ou utilização de animais do filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem) em atividade de ensino ou pesquisa.

Porto Alegre, Segunda-Feira, 12 de Dezembro de 2022

MAITE DE MORAES VIEIRA
Coordenador da comissão de ética