

**UNIVERSIDADE DO VALE DO PARAÍBA  
FACULDADE DE ENGENHARIAS, ARQUITETURA E URBANISMO  
CURSO DE ENGENHARIA BIOMÉDICA**

VIRGINIA REZENDE FERREIRA

**NANOPARTÍCULAS DE ÓXIDO DE FERRO REVESTIDAS COM CURCUMINA  
COMO FERRAMENTA DE TERAPIA PARA O CÂNCER DE MAMA**

Trabalho de Graduação apresentado no Curso de Bacharel em Engenharia Biomédica da Faculdade de Engenharias, Arquitetura e Urbanismo - Univap como parte dos requisitos para obtenção do título de Engenheiro Biomédico.

Orientador: Prof. Dr. José Leandro Raniero

SÃO JOSÉ DOS CAMPOS  
2025

## AGRADECIMENTOS

Ao longo desta jornada acadêmica, desde o início do curso até a conclusão deste trabalho, enfrentei muitos desafios. No entanto, tive a felicidade de contar com o apoio de pessoas incríveis que tornaram esse caminho mais leve e significativo.

Em primeiro lugar, agradeço a Deus, cuja presença constante me sustentou, guiou e fortaleceu, especialmente nos momentos em que a motivação parecia se esvaír.

Manifesto minha gratidão ao meu orientador, Dr. Leandro Raniero, pela orientação excepcional e por todo seu apoio durante todo o processo de pesquisa. Igualmente, agradeço a Marcela Aparecida Cândido, por me ensinar as atividades do laboratório e por sua orientação valiosa e super didática.

Agradeço à Fapesp pelo suporte e financiamento ao projeto 2022/05419-9, cuja contribuição foi fundamental para a condução e conclusão deste trabalho, assim como de outros projetos associados. Minha gratidão também se estende ao IP&D/UNIVAP, que forneceu toda a infraestrutura de laboratórios e equipamentos indispensáveis para a realização deste estudo.

Aos meus colegas do LNS, Paula Vieira, Viviane Jesus, Thais Veriato, Giovanna Faria, Tiffany Ferruccio, Vitor Luca Marmov, expresso minha gratidão pela colaboração e companheirismo. Um agradecimento especial à Lívia de Paula Lima e Luz Stefany Murcia Correa, que se tornaram grandes amigas e estiveram ao meu lado em cada etapa.

Sou extremamente grata à minha família, especialmente aos meus pais, Luzia Cândida de Rezende Ferreira e Magno Ferreira, por acreditarem em mim e me proporcionarem a oportunidade de concluir esta etapa. Sem seu apoio, eu sequer teria iniciado este curso. Agradeço também aos meus irmãos, cujo apoio, muitas vezes inconsciente, foi essencial.

Não posso deixar de mencionar meus amigos, que estiveram ao meu lado nos momentos difíceis e alegres, nesta cidade que me ensinou a viver e a me adaptar longe da família.

Ao longo do curso e desta pesquisa eu adquiri muito conhecimento técnico e acadêmico, mas também levarei para sempre comigo os aprendizados valiosos proporcionados por cada um de vocês. Muito obrigada!

## RESUMO

Neste trabalho, é abordado o câncer de mama, neoplasia de alta incidência e o subtipo triplo negativo (TNBC), particularmente agressivo, como desafios globais na saúde, apresentando a Terapia Fotodinâmica (TFD) como uma alternativa promissora aos tratamentos tradicionais que causam efeitos adversos significativos. Neste estudo, nanopartículas de óxido de ferro (IONPs) foram sintetizadas e revestidas com curcumina (IONPs@curcumina), buscando avaliar o potencial citotóxico e de TFD desse nanocomplexo na linhagem celular MDA-MB-468 (TNBC). A metodologia empregada consistiu na síntese das IONPs por co-precipitação química e posterior revestimento com curcumina, utilizando etanol como solvente mais adequado após testes de solubilidade. O nanocomplexo foi caracterizado por DLS, UV-Visível e FT-IR, e a otimização da estabilidade foi determinada em  $1 \text{ mmol.L}^{-1}$  de curcumina e pH 9, condições que resultaram no melhor revestimento e menor diâmetro hidrodinâmico. Os ensaios de citotoxicidade *in vitro* mostraram que as IONPs@curcumina não são citotóxicas na ausência de luz (viabilidade celular  $> 70\%$ ), mas a TFD induziu morte celular significativa (atividade mitocondrial  $< 70\%$ ) sob irradiação de LED 450 nm. A concentração de  $0,5 \text{ } \mu\text{g.mL}^{-1}$  resultou na menor viabilidade celular (41%), confirmando o potencial terapêutico do nanocomplexo e sugerindo a importância de pesquisas futuras que alinhem o comprimento de onda do LED à absorção máxima da curcumina para otimizar a eficácia.

**Palavras-chave:** CÂNCER DE MAMA. CURCUMINA. NANOPARTÍCULAS DE ÓXIDO DE FERRO. TERAPIA FOTODINÂMICA. CITOTOXICIDADE.

## ABSTRACT

This work addresses breast cancer, a highly prevalent neoplasm, and the particularly aggressive triple-negative subtype (TNBC) as global health challenges, presenting Photodynamic Therapy (PDT) as a promising alternative to traditional treatments that cause significant adverse effects. In this study, iron oxide nanoparticles (IONPs) were synthesized and coated with curcumin (IONPs@curcumin), seeking to evaluate the cytotoxic and PDT potential of this nanocomplex in the MDA-MB-468 cell line (TNBC). The methodology consisted of synthesizing IONPs by chemical co-precipitation and subsequent coating with curcumin, using ethanol as the most suitable solvent after solubility tests. The nanocomplex was characterized by DLS, UV-Visible, and FT-IR, and stability optimization was determined at 1 mmol.L<sup>-1</sup> curcumin and pH 9, conditions that resulted in the best coating and smallest hydrodynamic diameter. *In vitro* cytotoxicity assays showed that IONPs@curcumin are not cytotoxic in the absence of light (cell viability > 70%), but PDT induced significant cell death (mitochondrial activity < 70%) under 450 nm LED irradiation. The concentration of 0.5 µg.mL<sup>-1</sup> resulted in the lowest cell viability (41%), confirming the therapeutic potential of the nanocomplex and suggesting the importance of future research that aligns the LED wavelength with the maximum absorption of curcumin to optimize efficacy.

**Keywords:** BREAST CANCER. CURCUMIN. IRON OXIDE NANOPARTICLES. PHOTODYNAMIC THERAPY. CYTOTOXICITY.

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	5
1.1. Sobre o câncer .....	5
1.2. Câncer de mama .....	5
1.3. Desafios terapêuticos e abordagens promissoras .....	7
1.4. Justificativa e objetivo .....	8
2. MATERIAIS E MÉTODOS.....	9
2.1. Síntese das IONPs .....	9
2.2. Diluição da curcumina .....	11
2.3. Síntese das IONPs@curcumina .....	12
2.4. Caracterização das nanopartículas .....	13
2.5. Cultivo celular .....	14
2.6. Ensaio de citotoxicidade e de terapia fotodinâmica (TFD) .....	14
3. DISCUSSÕES E RESULTADOS.....	16
3.1. Síntese das IONPs .....	16
3.2. Diluição da curcumina .....	17
3.3. Síntese das IONPs@curcumina .....	20
3.3.1. Análise da incorporação de curcumina .....	20
3.3.2. Estabilidade da solução coloidal em função da concentração .....	24
3.3.3. Estabilidade da solução coloidal em função do pH .....	25
3.3.4. Ensaio de citotoxicidade e de terapia fotodinâmica (TFD) .....	26
4. CONCLUSÃO.....	29
REFERÊNCIAS .....	30
APÊNDICE .....	36
ANEXO .....	35

## **1. INTRODUÇÃO**

O presente trabalho está estruturado para abordar o câncer como uma urgência global de saúde, com foco especial no desafio terapêutico imposto pelo agressivo câncer de mama triplo negativo (TNBC).

### **1.1. Sobre o câncer**

O câncer, cuja etimologia remonta à palavra grega Karkínos (caranguejo) e foi primeiramente empregada por Hipócrates por volta de 400 a.C. [1], é uma denominação para um conjunto de mais de 100 doenças caracterizadas pela rápida e desordenada proliferação de células anormais. Esse crescimento celular descontrolado, que se origina de mutações nas informações genéticas de células saudáveis, confere à neoplasia maligna a capacidade de invadir e se espalhar para órgãos vizinhos ou distantes do tumor primário [2].

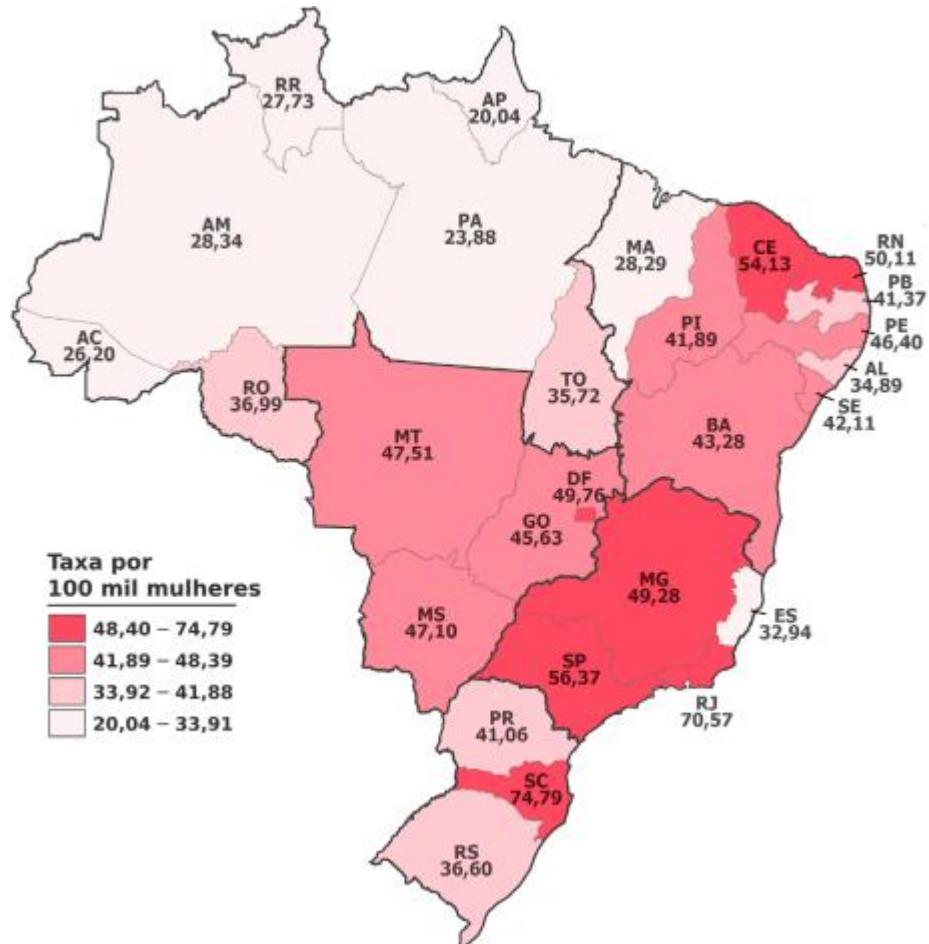
Essa patologia é caracterizada por um conjunto de doenças de grande mortalidade mundial [3], e a previsão é que se torne a maior causa de morte até 2030 [4]. Análises da Organização Mundial da Saúde estimam que em 2040 ocorrerá cerca de 27,5 milhões de novos casos e 16,3 milhões de mortes por câncer [5].

### **1.2. Câncer de mama**

Dentre as neoplasias, o câncer de mama é o mais recorrente em mulheres no Brasil e no mundo, excluindo o câncer de pele não melanoma [6]. Embora o envelhecimento seja o principal fator de risco, outros elementos como histórico familiar, obesidade, estilo de vida, uso de contraceptivos orais, estágio da menopausa, tabagismo e consumo de álcool também estão relacionados ao seu desenvolvimento [7-8].

No cenário brasileiro, o Instituto Nacional de Câncer (INCA) estima 73.610 novos casos anuais para o triênio 2023-2025, o que representa uma taxa ajustada de incidência de 41,89 casos por 100 mil mulheres (Figura 1), sendo a neoplasia de maior incidência. Globalmente, a doença afeta cerca de 12% da população feminina mundial [9].

**Figura 1:** Representação espacial das taxas de incidência de neoplasia maligna da mama, por 100 mil mulheres, ajustadas por idade, estimadas para cada ano do triênio de 2023 a 2025, segundo Unidade da Federação do Brasil



**Fonte:** Instituto Nacional de Câncer, 2025 [10]

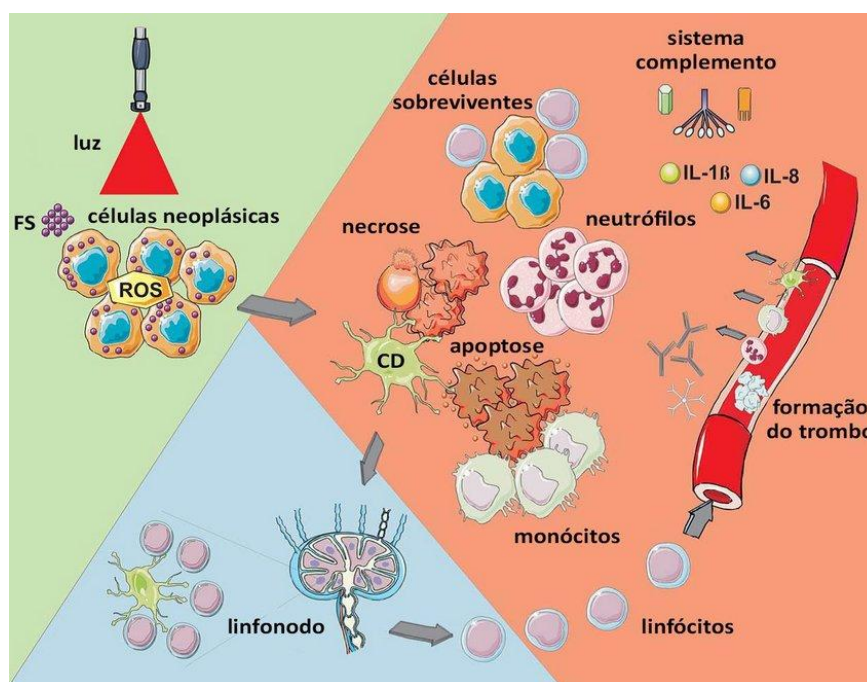
Apesar da possibilidade de diagnóstico precoce, o câncer de mama é um dos mais mortais entre as mulheres [11]. A gravidade da doença é formalizada em sua classificação em cinco estágios, dos quais o Estágio IV é particularmente crítico, caracterizado pela invasão de órgãos distantes, sendo conhecido como câncer de mama metastático [12-13]. Dentre os subtipos, o câncer de mama triplo negativo (TNBC) é particularmente desafiador, pois carece de opções de tratamento direcionadas e apresenta comportamento agressivo, o que resulta em um maior risco de recorrência [14-15].

### 1.3. Desafios terapêuticos e abordagens promissoras

Os tratamentos tradicionalmente utilizados para o câncer combinam terapias a fim de atingir melhores resultados [16]. No entanto, eles impõem aos pacientes efeitos adversos significativos, como anemia, trombocitopenia, neutropenia e complicações cardíacas [17-18]. Essas terapias tradicionais frequentemente induzem efeitos colaterais graves, necessitando da exploração de modalidades alternativas [19].

Diante dessas limitações, a Terapia Fotodinâmica (TFD) surge como um método terapêutico promissor e não invasivo, que apresenta efeitos adversos mínimos [20]. A TFD é reconhecida por sua seletividade no direcionamento de células cancerígenas, preservando o tecido saudável [21]. O mecanismo dessa terapia envolve a aplicação de um fotossensibilizador (FS) de baixa toxicidade que se acumula preferencialmente no tecido tumoral. Uma vez ativado por um comprimento de onda de luz, o FS gera espécies reativas citotóxicas de oxigênio (ROS), as quais levam à destruição da área cancerosa, desencadeando a apoptose celular e danificando os tumores [22-25]. Esse tipo de tratamento apresenta alta seletividade de destruição tumoral, é minimamente invasivo e exibe baixa toxicidade no organismo [26-30]. O princípio de funcionamento desta técnica terapêutica é apresentado na Figura 2.

**Figura 2:** Ilustração da resposta imunológica produzida pela terapia fotodinâmica (TFD)



Neste contexto, a Curcumina, o principal componente do açafrão da terra (*Curcuma Longa* Linn) [32-33], é um fotoquímico natural reconhecido por apresentar diversas propriedades medicinais, incluindo atividades antioxidantes, anti-inflamatórias e, notavelmente, anticancerígenas [34-36]. A curcumina é capaz de atuar contra o câncer ao inibir a invasão de tumores e interferir no ciclo celular [37]. Por sua eficácia, a US Food and Drug Administration (FDA) reconheceu os curcuminóides como "produtos geralmente seguros" (GRAS) [38].

Apesar do seu potencial terapêutico, a curcumina apresenta limitações, como baixa bioavaliabilidade e baixa estabilidade, bem como baixa solubilidade em água e outros solventes apolares, resultando em má absorção pelo organismo [39-43]. A nanotecnologia, reconhecida como uma das tecnologias mais importantes do século, oferece um caminho promissor para superar essas limitações, facilitando o desenvolvimento de sistemas avançados de liberação para aumentar a eficácia terapêutica e a biodisponibilidade da curcumina [44-46].

As Nanopartículas de Óxido de Ferro (IONPs) recebem muita atenção do campo biomédico [47], sendo adequadas para aplicações de liberação de fármacos devido à sua biocompatibilidade [48] e propriedades únicas, como o superparamagnetismo, a baixa toxicidade e a possibilidade de modificação de superfície [49]. A nanotecnologia torna possível o envio da concentração desejada do agente terapêutico para locais alvos, minimizando danos em células normais [50]. A adição de outras drogas anticâncer aumenta o potencial antitumoral das IONPs [51].

#### **1.4. Justificativa e objetivo**

O uso de nanopartículas de óxido de ferro revestidas com curcumina (IONPs@curcumina) apresenta-se como uma solução inovadora para ampliar as opções terapêuticas no TNBC, um subtipo agressivo de câncer de mama [51-52].

Ao associar o efeito fotossensibilizador da curcumina às propriedades das IONPs, o presente estudo busca avaliar o potencial da TFD e citotóxico desse nanocomplexo na linha celular TNBC, MDA-MB-468. Desse modo, ao compreender a eficácia dessa nova abordagem

terapêutica, esta pesquisa contribui para o avanço das estratégias de tratamento do câncer fornecendo subsídios para novas abordagens clínicas mais eficazes e acessíveis.

## **2. MATERIAIS E MÉTODOS**

Todas as etapas procedimentais e experimentais foram realizadas no Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento da Universidade do Vale do Paraíba da Universidade do Vale do Paraíba (IP&D/UNIVAP). Os locais frequentados foram, Laboratório de Nanossensores (LNS), Central Analítica Multiusuários (CLM), Laboratório de Fotobiologia Aplicada à Saúde (PhotoBioS), Laboratório de Biologia Celular/Dinâmica de Compartimentos Celulares, Laboratório de Biologia Celular e Tecidual-Dinâmica de Compartimentos Celulares e Laboratório de Bionanotecnologia.

### **2.1. Síntese das IONPs**

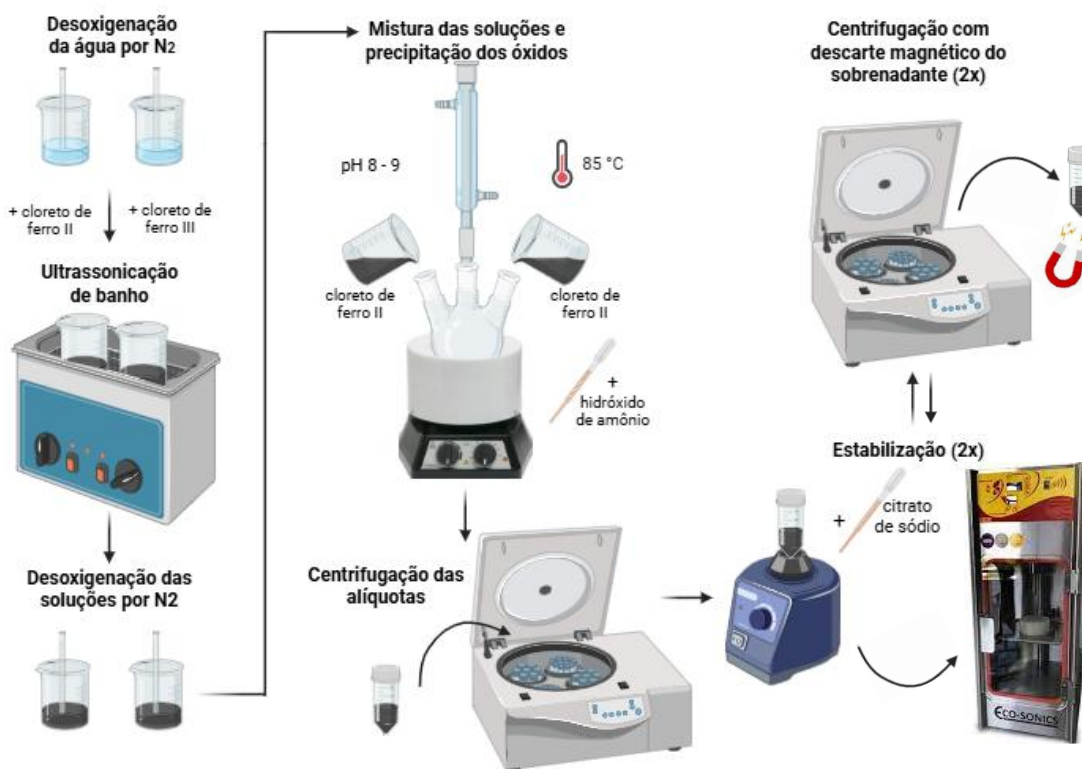
Para o processo de síntese foram adquiridos reagentes da empresa Sigma-Aldrich. A metodologia foi adaptada do método de co-precipitação química descrito por Massart (1981) e Mérida (2015) [53-54], sendo todas as soluções e diluições executadas com água ultrapura tipo I (ISO 3696:1995). A utilização dessa água justifica-se por sua baixa concentração de íons, presença mínima de partículas e microrganismos, reduzido teor de substâncias orgânicas e baixo índice de carbono orgânico total, fatores essenciais para garantir o controle qualidade dos produtos formados e a conformidade com as boas práticas de fabricação [55-56].

Para o procedimento, 100 mL de água previamente desoxigenada sob atmosfera de N<sub>2</sub> durante 30 min, utilizou-se para preparar soluções individuais de cloreto de ferro II (FeCl<sub>2</sub>·4H<sub>2</sub>O) a 0,2 mol·L<sup>-1</sup> e cloreto de ferro III (FeCl<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O) a 0,4 mol·L<sup>-1</sup>, solubilizadas por ultrassonicação em banho. Posteriormente, nova desoxigenação foi conduzida e as soluções foram misturadas sob pH controlado entre 8 e 9, agitação constante de 250 rpm e aquecimento a 85 °C. A precipitação dos óxidos ocorreu após a adição de 35 mL de hidróxido de amônio (NH<sub>4</sub>OH). Após o arrefecimento do sistema, alíquotas da síntese foram centrifugadas com descarte do sobrenadante. Em seguida, para a estabilização, adicionou-se citrato de sódio dihidratado (Na<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>O<sub>7</sub>·2H<sub>2</sub>O), realizando-se homogeneização em vórtex por 30 s, seguido de sonicação com ponteira ultrassônica em banho gelado por 30 min. Por fim, foi realizada a

centrifugação das amostras à 1800 rpm por 10 min, sendo o sobrenadante descartado magneticamente por meio de um ímã. O protocolo foi repetido com nova adição de citrato, mais 30 min de sonicação em banho gelado e centrifugação por 10 min a 2500 rpm, seguido do descarte por ímã do sobrenadante. O esquema apresentado na Figura 3, exemplifica a metodologia utilizada.

Todas as vidrarias utilizadas nesta fase, são exclusivas de sínteses de IONPs. Para que o processo não sofresse interferências químicas reativas, essas vidrarias foram previamente lavadas com água régia, a fim de eliminar todos os íons presentes, principalmente os íons metálicos residuais de sínteses anteriores.

**Figura 3:** Esquema da metodologia utilizada na síntese das IONPs



Fonte: A autora (BioRender)

## 2.2. Diluição da curcumina

Foram estudadas algumas condições de diluição da curcumina com diferentes solventes, a fim de se determinar o melhor cenário para a obtenção de partículas nanométricas. Durante todo o processo, a curcumina foi manipulada na ausência de luz, uma vez que o composto é

sensível à iluminação e pode se degradar. A Figura 4 apresenta, de forma esquemática, os passos do procedimento, seguido durante a execução do experimento.

Primeiramente, pequenas quantidades do pó de curcumina foram pesadas em tubos opacos, utilizando uma balança analítica de alta precisão, para o preparo das soluções na concentração de  $3 \times 10^{-3} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ . Essas soluções foram preparadas em três diferentes solventes: etanol, metanol e DMSO.

Após o preparo, cada solução foi diluída em água ( $\text{H}_2\text{O}$ ) na proporção 1:1 (v/v) e analisada por espectroscopia UV-Visível, com o objetivo de verificar possíveis alterações em seu espectro. Também foram preparadas soluções em concentração final de  $1,36 \times 10^{-2} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$  em duas condições experimentais:

- Metanol + NaOH (1:1 v/v), sendo o NaOH a 0,1 M;
- Etanol + NaOH (1:1 v/v), também com NaOH a 0,1 M.

A caracterização das soluções foi realizada por Espectroscopia UV-Visível e os resultados obtidos foram plotados para análise. Por fim, o pH de cada solução foi mensurado com o auxílio de um titulador automático.

**Figura 4:** Esquema da metodologia utilizada no estudo da diluição da curcumina



Fonte: A autora

### 2.3. Síntese das IONPs@curcumina

Para a síntese das IONPs@curcumina foram estudadas quatro condições experimentais, variando-se a concentração de solução curcumina utilizada de  $1 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$  a  $4 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ , com

incremento de 1 mmol.L<sup>-1</sup>, para o revestimento subsequente das IONPs. Os outros parâmetros foram mantidos constantes, sendo eles definidos em estudos realizados anteriormente.

Quanto aos parâmetros configurados no sonificador de ponteira ultrassônico, a potência de 35% corresponde a 192 watts e o pulso 2 corresponde a frequência de 20 kHz. As condições experimentais estudadas estão apresentadas na Tabela 1.

A solução curcumina foi preparada em balão volumétrico utilizando álcool etílico 95% (P.A./ACS) como solvente. A massa de fotossensibilizante adicionada variou conforme a concentração previamente estabelecida, conforme Tabela 1, para cada solução.

**Tabela 1:** Condições experimentais estudadas quanto à concentração

<b>Concentração da curcumina /solubilização</b>	<b>Proporção em volume IONPs: Água</b>	<b>Volume da solução curcumina (µL)</b>	<b>Parâmetros do Sonicador ultrassônico Tempo/Potência/Pulso</b>
<b>1 mmol.L<sup>-1</sup></b>	1:4	10	45 min/ 35% /2
<b>2 mmol.L<sup>-1</sup></b>	1:4	10	45 min/ 35% / 2
<b>3 mmol.L<sup>-1</sup></b>	1:4	10	45 min/ 35% /2
<b>4 mmol.L<sup>-1</sup></b>	1:4	10	45 min/ 35% / 2

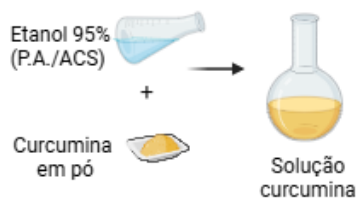
No protocolo estabelecido para a síntese das IONPs@curcumina, foram adicionados 500 µL de IONPs a 5 mL de solução de curcumina, submetendo a mistura a sonicação com ponteira ultrassônica. Esse processo, ao aplicar vibrações de alta intensidade, promove a fragmentação das partículas em dimensões menores, favorecendo as interações superficiais e a formação de estruturas em escala nanométrica.

As amostras passaram por um processo de purificação, a fim de remover a curcumina não aderida às IONPs. Para isso, empregou-se inicialmente a centrifugação, seguida do descarte do sobrenadante e da ressuspensão no solvente.

Por fim, as IONPs recobertas com curcumina (IONPs@curcumina) foram ressuspensas em água ultrapura, de modo a ampliar suas possibilidades de aplicação. Todo esse processo metodológico está esquematizado na Figura 5.

**Figura 5:** Esquema da metodologia utilizada na síntese das IONPs@curcumina

**ETAPA 1: Preparação da solução curcumina**



**ETAPA 2: Síntese das IONPs@Curcumina**



Fonte: A autora (BioRender)

## 2.4. Caracterização das nanopartículas

As sínteses das nanopartículas de óxido de ferro (IONPs) e sua subsequente funcionalização com curcumina foram caracterizadas por espectroscopia UV-Visível, utilizando um espectrofotômetro DeNovix DS-11. O procedimento de medição foi iniciado com a obtenção de um background (branco), realizado com a pipetagem de 2  $\mu$ L de água no pedestal. Em seguida, as amostras foram quantificadas, utilizando o mesmo volume. Todas as análises foram conduzidas em um ambiente com iluminação reduzida para evitar a degradação da amostra.

O diâmetro hidrodinâmico e Potencial Zeta das amostras foram avaliados por meio da técnica de Espalhamento Dinâmico da Luz (DLS, do inglês Dynamic Light Scattering), com o equipamento ZetaSizer Nano ZS90 da Malvern. A distribuição de tamanho das partículas foi verificada no modo "Size", utilizando cubetas de poliestireno. Os resultados foram obtidos a partir da média de três análises por amostragem. Os dados gerados foram exportados e plotados com o auxílio do *software* OriginPro 8.5.

A espectroscopia FT-IR foi realizada em um equipamento Perkin Elmer Spectrum 400, acoplado a um acessório de Reflectância Total Atenuada (ATR) com cristal de diamante. Os espectros foram adquiridos com 10 varreduras, na faixa espectral de 4000 a 450  $\text{cm}^{-1}$ , com uma resolução de 4  $\text{cm}^{-1}$ . Para a análise, as amostras foram pipetadas no pedestal do ATR e secas com um jato de ar purificado, isento de vapor de água e  $\text{CO}_2$ . O background foi obtido em atmosfera ambiente com a superfície do ATR limpa.

## **2.5. Cultivo celular**

A linhagem celular MDA-MB-468, um adenocarcinoma mamário humano triplo-negativo proveniente do Banco de Células do Rio de Janeiro (BRCJ), foi cultivada em meio de cultura apropriado, em frascos estéreis de polipropileno de 25  $\text{cm}^2$ . A cultura foi mantida em uma estufa de crescimento a 37 °C, com 95% de umidade e sem a adição de  $\text{CO}_2$ . O meio foi renovado a cada dois dias, e as células foram subcultivadas a cada 25 dias, após a tripsinização com solução de Tripsina-EDTA 0,25%. Todos os experimentos com a linhagem MDA-MB-468 foram realizados em triplicata.

## **2.6. Ensaio de citotoxicidade e de terapia fotodinâmica (TFD)**

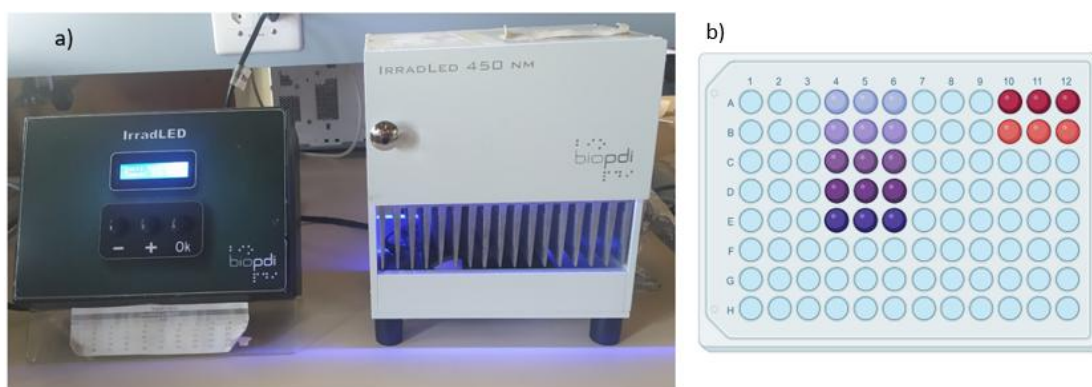
A viabilidade celular da linhagem MDA-MB-468 foi determinada pelo método colorimétrico com o reagente MTT (brometo de 3-(4,5-dimetil) tiazol-2-il-2,5-difenil tetrazólio; Sigma Aldrich, M5655). O método avalia a atividade mitocondrial através da redução do sal de tetrazólio e da subsequente formação de cristais de Formazan, que apresentam absorção em 570 nm. A absorbância foi mensurada em triplicata utilizando um espectrofotômetro Synergy HT Multi-Detection Microplate Reader (BioTek Instruments, EUA), localizado no Laboratório de Bioquímica Aplicada à Engenharia Biomédica (IP&D/UNIVAP).

Para o ensaio de TFD,  $1 \times 10^5$  células. $\text{mL}^{-1}$  da linhagem MDA-MB-468 foram plaqueadas em uma placa de 96 poços contendo meio de cultura completo. Após 24 horas, o meio foi substituído por uma solução de IONPs@curcumina, que permaneceu em contato com as células por 2 horas, em condições de cultivo padrão. Após a incubação, o meio foi removido e os poços lavados com solução salina tamponada (PBS). Um novo meio de cultura completo foi adicionado. A irradiação foi conduzida no Laboratório de Terapia Fotodinâmica (IP&D/UNIVAP) com o equipamento Irrad-LED (Biopdi), que emite luz no comprimento de

onda de 450 nm, com potência de 25 mW e dose de 25 J/cm<sup>2</sup>. A placa de 96 poços foi posicionada a uma distância de 1,5 cm da fonte luminosa.

A Figura 6 ilustra o arranjo experimental da TFD, mostrando o equipamento utilizado (a) e o esquema de preenchimento da placa de 96 poços (b). As condições experimentais, incluindo as concentrações de IONPs@curcumina em cada poço e o grupo controle (C), estão detalhadas na Tabela 2. Para a leitura da placa e a posterior análise estatística, foi adicionado DMSO ao final do experimento.

**Figura 6:** TFD: a) equipamento utilizado para irradiação da placa; b) Modelo de como a placa de 96 poços foi preenchida



**Fonte:** A autora

**Tabela 2:** Esquema da placa 96 poços utilizada nos ensaios de citotoxicidade e TFD

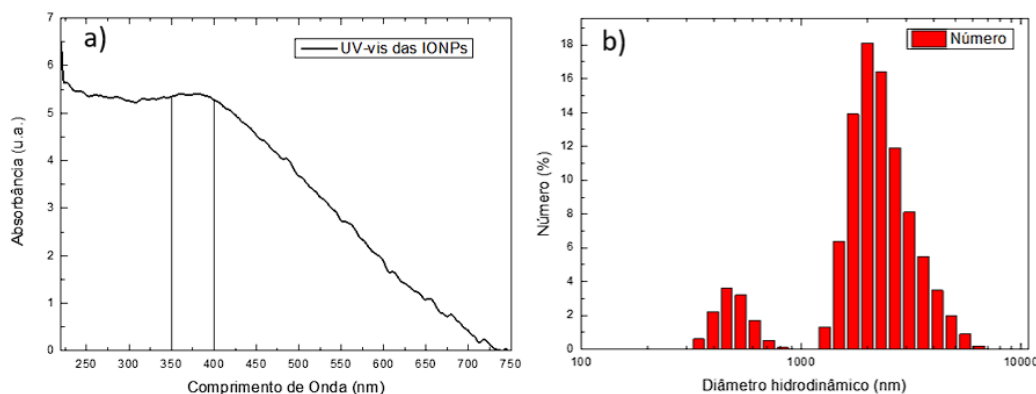
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A				0,5	0,5	0,5				C	C	C
B				2	2	2				DMSO	DMSO	DMSO
C				3,5	3,5	3,5						
D				5	5	5						
E				20	20	20						
F												
G												
H												

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

#### 3.1. Síntese das IONPs

A caracterização das nanopartículas de óxido de ferro foi realizada por meio de duas técnicas complementares, conforme Figura 7. A espectroscopia UV-visível foi empregada para identificar a banda de absorção característica das nanopartículas, enquanto a técnica de DLS foi utilizada para determinar o tamanho hidrodinâmico e avaliar sua distribuição em suspensão.

**Figura 7:** Caracterização das IONPs: a) espectro UV-visível, b) DLS



**Fonte:** A autora

A Figura 7a evidencia que a banda de absorção característica das IONPs está centrada entre 350 e 400 nm, indicando que é neste intervalo que as nanopartículas absorvem maiores quantidades de luz. A maneira como as nanopartículas interagem com a luz é determinada por suas características, como o formato e o diâmetro. Isso provoca uma variação em sua Ressonância Plasmônica de Superfície, alterando os comprimentos de onda que elas conseguem absorver a luz [57].

A análise por DLS, por sua vez, revelou uma distribuição bimodal dos tamanhos hidrodinâmicos, indicando a presença de duas populações distintas de partículas com diâmetros aproximados de 400 nm e 2000 nm. Essa bimodalidade sugere uma fraca estabilidade coloidal, possivelmente devido à tendência das nanopartículas em formar agregados, o que compromete sua dispersão uniforme em meio líquido [58]. A predominância de partículas na faixa micrométrica indica que o material obtido não se enquadra na definição de nanopartículas, uma vez que, segundo Kumar et al. (2010), as IONPs devem apresentar dimensões inferiores a 300 nm [59].

Dessa forma, para garantir que as partículas permaneçam em escala nanométrica e apresentem comportamento coloidal estável, torna-se essencial a aplicação de um processo de

estabilização. Esse procedimento evita a aglomeração e o crescimento das partículas, preservando suas propriedades físico-químicas e funcionais. No presente estudo, a estabilização foi realizada por meio do revestimento com curcumina.

### 3.2. Diluição da curcumina

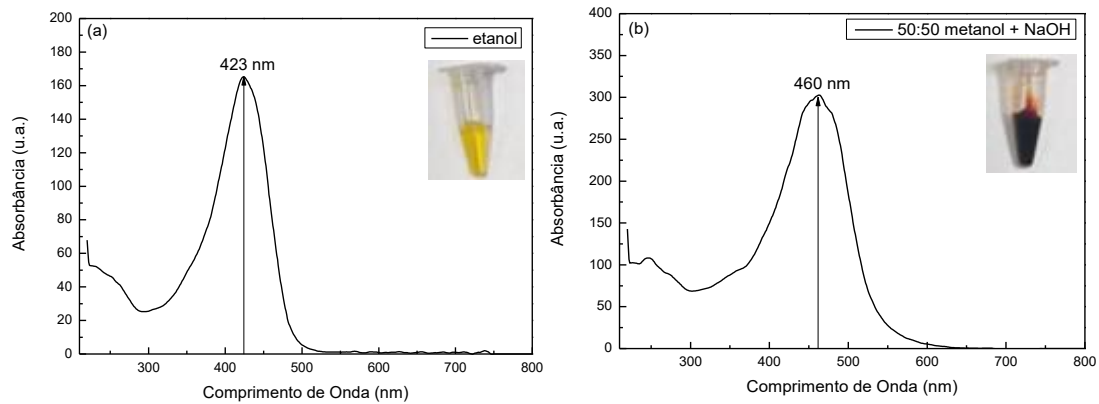
Antes da determinação da concentração de curcumina por curva de calibração, foram realizados testes preliminares com o objetivo de identificar o solvente mais adequado para a diluição do pó. Para isso, a curcumina foi solubilizada em diferentes meios: etanol, metanol, DMSO, etanol+água, metanol+água, DMSO+água, etanol+NaOH e metanol+NaOH.

Observou-se que, nas tentativas com solução contendo água, não houve solubilidade ou esta foi muito baixa, indicando que esses solventes não eram apropriados. Para os demais sistemas que apresentaram soluções homogêneas, procedeu-se à análise espectrofotométrica em UV-Visível. Os resultados evidenciaram que as melhores condições de solubilização do fotossensibilizador ocorreram em etanol e em metanol+NaOH, ao mostrar ondas com picos estreitos, conforme Figura 8. Esse resultado confirma o que foi dito por Bhat *et al.* [34] e Rathote *et al.* [35], ao afirmarem que a curcumina é uma molécula hidrofóbica que apresenta melhor solubilidade em solventes polares como etanol, metanol e DMSO [34-35].

Apesar do seu potencial terapêutico, a curcumina apresenta limitações, como baixa bioavaliabilidade e baixa estabilidade, bem como baixa solubilidade em água e outros solventes apolares, resultando em má absorção pelo organismo [39-43]. A nanotecnologia, reconhecida como uma das tecnologias mais importantes do século, oferece um caminho promissor para superar essas limitações, facilitando o desenvolvimento de sistemas avançados de liberação para aumentar a eficácia terapêutica e a biodisponibilidade da curcumina [44-46].

De acordo com a Oliveira *et al.* (2021), a curcumina em meio ácido e neutro apresenta coloração amarelada e em meio alcalino coloração avermelhada. Quando a curcumina é solubilizada em meio neutro polar, a sua banda de absorção fica centrada em 420 nm, ao passo que em meio alcalino a banda se aproxima de 463 nm [60-61]. Para compreender a natureza do pH de cada um desses meios, foram realizadas medições, associadas ao comprimento de onda de cada um. Essas medidas mostraram que na diluição em etanol (423 nm) o meio possui um pH de 5,5, ao passo que em metanol+NaOH (460nm) o pH é 10,3.

**Figura 8:** Análise do espectro de UV-visível da curcumina dissolvida em etanol e metanol+NaOH



**Fonte:** A autora

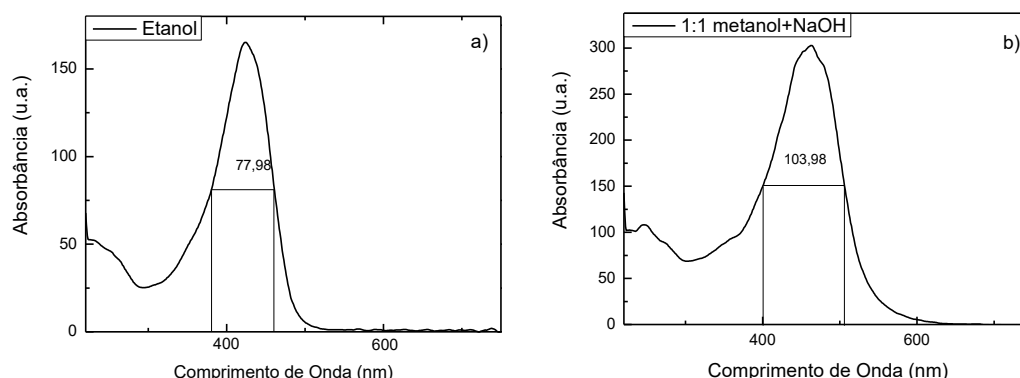
A princípio, essas constatações não esclarecem qual o melhor solvente, porém já norteiam um caminho promissório na decisão ao mostrar que um dos solventes apresentou um menor alargamento da curva, indicando melhor diluição do fotossensibilizador. Isso pode ser melhor observado analisando a largura à meia altura do pico de absorção (FWHM).

A FWHM da curcumina, parâmetro utilizado para avaliar a qualidade da solubilização, foi de 77,98 para o meio contendo etanol e 103,98 para o meio contendo metanol+NaOH, conforme ilustrado na Figura 9. A avaliação da FWHM constitui um parâmetro essencial para avaliar a dispersão e a definição de um sinal espectral, como no caso de espectros de luz. Valores reduzidos de FWHM indicam curvas mais estreitas, o que está associado a maior seletividade espectral e melhor isolamento do sinal, refletindo em maior nitidez, pureza e resolução do sistema analisado [62-63].

Para a construção da curva de calibração, foi empregada a técnica de diluição seriada em dez etapas (10 pontos), utilizando o coeficiente de Pearson.

O coeficiente de correlação de Pearson é amplamente empregado por pesquisadores e cientistas para avaliar a relação entre duas variáveis, permitindo identificar o grau de associação entre elas por meio do valor de  $r$ . Esse coeficiente varia de -1 a 1, de modo que valores próximos de 1 indicam forte correlação positiva, valores próximos de -1 indicam forte correlação negativa e valores próximos de 0 sugerem baixa ou inexistente correlação linear entre as variáveis analisadas [64-65].

**Figura 9:** Largura a meia altura da solução de curcumina com etanol (a) e metanol + NaOH (b)

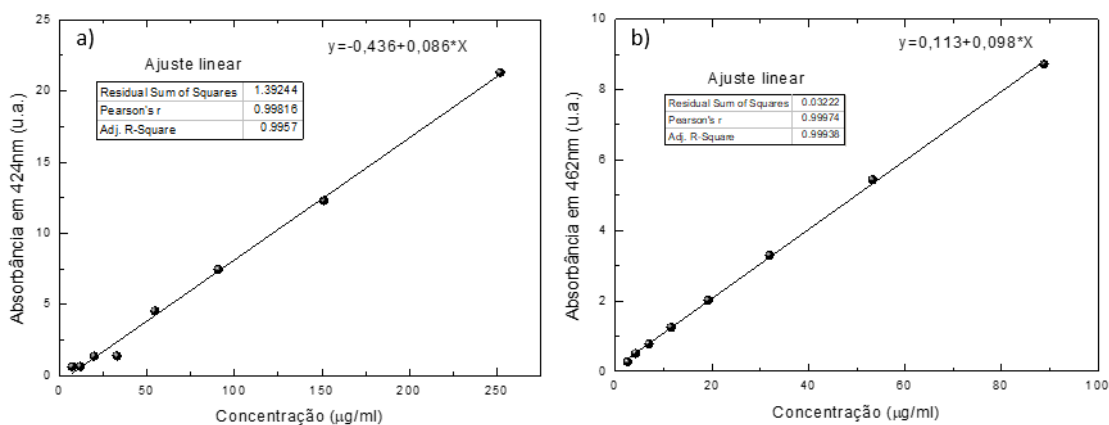


**Fonte:** A autora

A reta obtida utilizando etanol como solvente (Figura 10a) foi construída a partir de uma concentração inicial de  $700 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  de curcumina, enquanto a reta preparada em metanol + NaOH (Figura 10b) teve concentração inicial de aproximadamente  $247 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ . Após a plotagem e o ajuste dos dados experimentais, os dois primeiros pontos foram desconsiderados a fim de melhorar o coeficiente de correlação ( $r$ ), aproximando-o de 1.

A aplicação da Lei de Lambert-Beer foi realizada na região linear da curva, onde há proporcionalidade direta entre absorbância e concentração de curcumina, permitindo sua posterior utilização na quantificação da funcionalização das nanopartículas de óxido de ferro. A partir da equação da reta obtida para cada solvente, é possível identificar qual a concentração de curcumina em um determinado comprimento de onda, e vice-versa.

**Figura 10:** Curvas de calibração da curcumina diluída em etanol (a) e metanol + NaOH (b)



**Fonte:** A autora

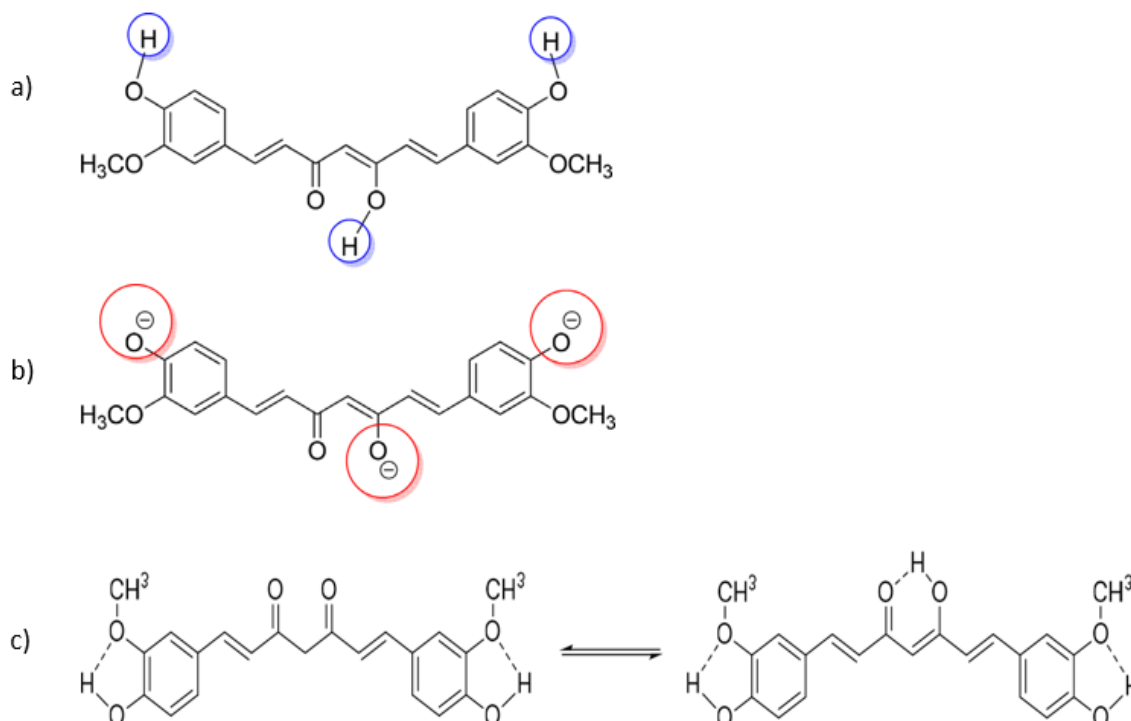
Os resultados evidenciam que a diluição em etanol apresenta uma faixa de correlação linear mais ampla, com a banda de absorção centrada em 424 nm, região característica da curcumina, indicando que esse solvente é o mais adequado para os ensaios. A equação de correlação obtida foi  $y = -0,436 + 0,086x$ , em que  $x$  representa a concentração ( $\mu\text{g.mL}^{-1}$ ) e  $y$  a absorbância no comprimento de onda de 424 nm. O Coeficiente de Pearson ( $r$ ) foi de 0,998.

### 3.3. Síntese das IONPs@curcumina

#### 3.3.1. Análise da incorporação de curcumina

A curcumina exibe tautomeria, existindo em equilíbrio entre as formas ceto-enólica e enólica. O ambiente de síntese influencia esse equilíbrio: o meio alcalino favorece a desprotonação, deslocando o equilíbrio tautomérico para a forma enólica (Figura 11b). Em contraste, a estrutura ceto-enólica (Figura 11c) é mais estável e predominante em meio ácido [60]. A estrutura predominante no momento da conjugação pode influenciar os grupos funcionais que efetivamente se ligam à superfície.

**Figura 11:** Molécula de curcumina - Prótons ionizáveis (a), Tautômeros enólico (b) e ceto-enólico (c)

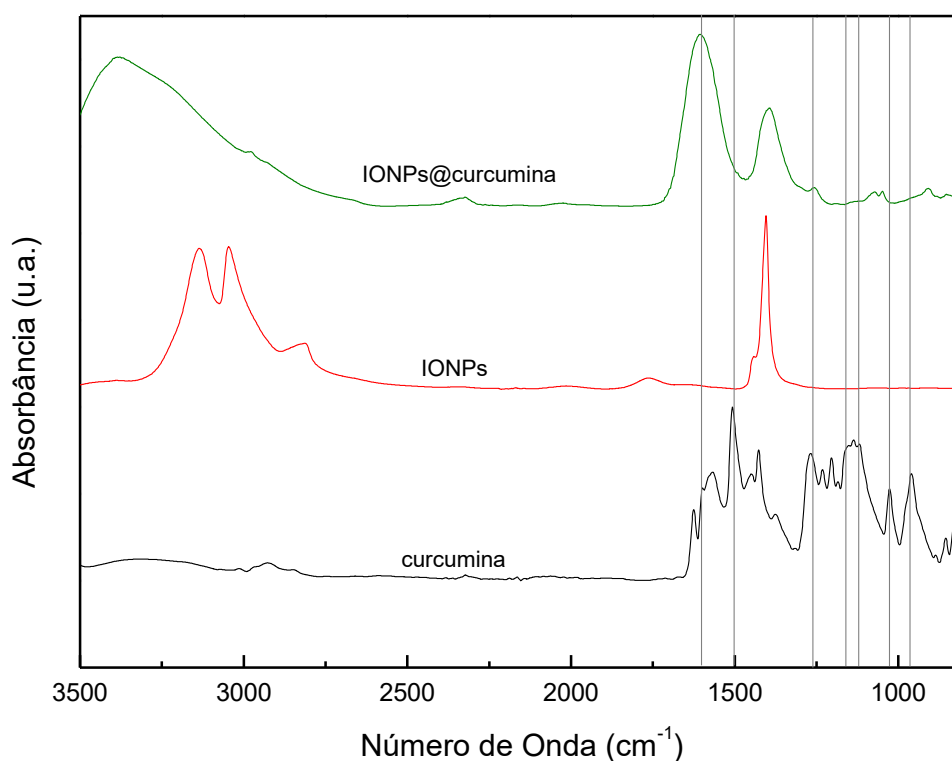


**Fonte:** Adaptado de OLIVEIRA, D. E. T. B. et.al (2021) [60]

A conjugação da curcumina às IONPs é tipicamente mediada pelos grupos funcionais presentes na molécula, como as hidroxilas fenólicas ( $-OH$ ), carbonilas ( $C=O$ ) e grupos metoxi ( $-OCH_3$ ) [66]. Tais grupos permitem interações com a superfície das nanopartículas, englobando ligações de coordenação, forças eletrostáticas e outras interações superficiais.

A incorporação da curcumina nas IONPs foi confirmada por meio de FT-IR, conforme detalhado no espectro da Figura 12, que permitiu a comparação da composição química das amostras. Para a leitura, foram realizadas 10 varreduras. No FT-IR, o espectro das IONPs@curcumina revelou uma ligeira alteração nas frequências vibracionais em comparação com a curcumina pura, o que sugere a interação entre a molécula e a superfície do óxido de ferro. Esses dados foram representados na Tabela 3.

**Figura 12:** Espectros de FT-IR das amostras de curcumina em pó, das IONPs sem funcionalização e das IONPs@curcumina



**Fonte:** A autora

**Tabela 3:** Desvios das frequências vibracionais entre curcumina pura e IONPs@curcumina

Vibração da Curcumina Pura ( $\text{cm}^{-1}$ )	Vibração de IONPs@curcumina ( $\text{cm}^{-1}$ )	Atribuição Vibracional	Implicação da Mudança	Referência
1591	1586	Alongamento do anel aromático (C-C)	Sugere interação	[67]
1510	1510	Alongamento C=O e curvatura CC=O	Permaneceram inalterados	[67]
1277	1277	Curvatura no plano (C-C-H, C-C-C e C-O-H)	Permaneceram inalterados	[67]
1161	1166	Curvatura fora do plano ( $\text{CH}_3$ ) e C-C-H do anel aromático	Sugere interação	[67]
-	572	Ligação Fe-O do óxido de ferro	Confirma a presença das IONPs	[25]

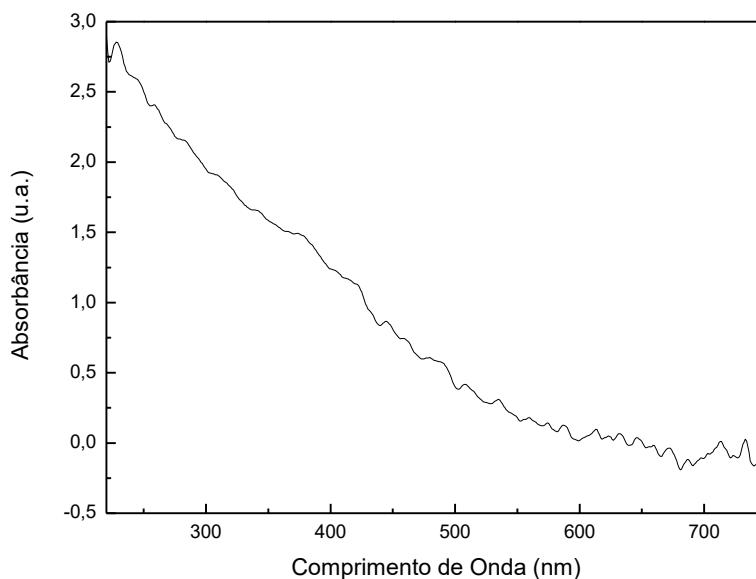
**Fonte:** A autora

A análise espectroscópica de infravermelho revelou que os modos de vibração da curcumina em 1510 e 1277  $\text{cm}^{-1}$  permaneceram inalterados após a funcionalização. Contudo, observou-se uma variação significativa nos modos vibracionais do anel aromático, com alterações nos picos de alongamento e flexão em 1591 e 1161  $\text{cm}^{-1}$ , os quais foram levemente deslocados para 1586 e 1166  $\text{cm}^{-1}$ , respectivamente [67]. Essa modificação nos modos de vibração sugere a ocorrência de interações entre o anel aromático e a superfície da nanopartícula.

Acredita-se que essa interação cause uma redistribuição da densidade eletrônica no anel, o que, por sua vez, altera as forças de ligação e justifica as variações nas frequências vibracionais de alongamento e flexão aromáticas [68]. É relevante notar que a banda em 572  $\text{cm}^{-1}$  é característica da ligação Fe-O do óxido de ferro, tipicamente localizada na faixa de 500–635  $\text{cm}^{-1}$  [25], confirmando a presença das IONPs na formulação.

Adicionalmente, para estimar a eficiência da incorporação do fotossensibilizador às nanopartículas, foi realizada a espectroscopia UV-visível do sobrenadante, obtido após a centrifugação de uma alíquota das IONPs@curcumina. Esse processo de centrifugação atua como uma separação física, isolando as nanopartículas do material não ligado que permanece no sobrenadante [69-70], conforme ilustrado na Figura 13.

**Figura 13:** Espectro na região do UV-vis do sobrenadante das IONPs@curcumina



**Fonte:** A autora

Uma maior absorvância do sobrenadante indicaria uma maior perda de curcumina durante as etapas de lavagem. O espectro obtido, contudo, exibiu baixíssima absorvância, indicando que uma quantidade mínima de curcumina livre permaneceu em solução após as etapas de lavagem. Este resultado evidencia a elevada taxa de conjugação da curcumina às IONPs.

### 3.3.2. Estabilidade da solução coloidal em função da concentração

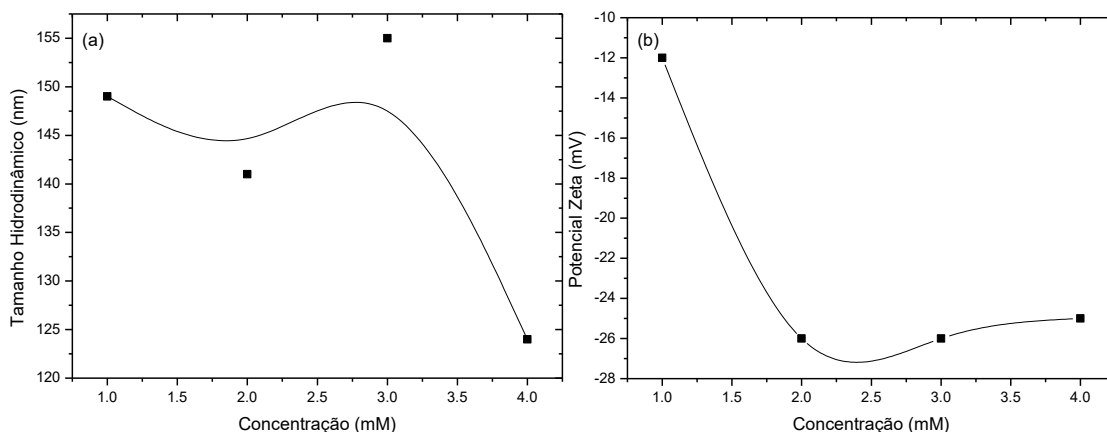
Após confirmação da incorporação da curcumina nas nanopartículas, foi estudada qual a concentração ideal do fotossensibilizador capaz de promover a maior estabilidade das IONPs@curcumina.

Para isso, quatro preparações distintas, variando a concentração de curcumina de 1 a 4 mmol.L<sup>-1</sup>, com incrementos de 1 mmol.L<sup>-1</sup>, foram sistematicamente investigadas, conforme apresentado na Tabela 1. Cada amostra foi submetida a análises de DLS para medir o tamanho hidrodinâmico e o potencial zeta. Os resultados foram apresentados na Figura 14.

A avaliação das diferentes concentrações revelou que o tamanho hidrodinâmico apresentou flutuações em resposta às variações de concentração de curcumina. Em relação ao potencial zeta, todas as amostras se enquadraram na faixa de instabilidade (entre -30 e +30 mV)

[71]. Contudo, ressalta-se que o potencial zeta e o consequente estado de estabilidade podem ser ajustados posteriormente, por meio da otimização do pH do meio.

**Figura 14:** Correlação entre concentração (eixo x), tamanho hidrodinâmico (a) e potencial zeta (b)



**Fonte:** A autora

Dessa forma, o fator determinante para a seleção da concentração ideal foi a eficiência de incorporação do fotossensibilizador ligado às IONPs, estudado em paralelo. A concentração de 1 mmol.L<sup>-1</sup> resultou na maior quantidade de fotossensibilizador presente na suspensão final, um indicativo de maior eficiência de incorporação da curcumina na superfície das nanopartículas.

Considerando o conjunto total dos dados, a concentração de 1 mmol.L<sup>-1</sup> foi identificada como a mais favorável. Nesta condição, embora as dimensões das nanopartículas tenham sofrido flutuações aceitáveis e o potencial zeta estivesse na zona de transição, o ganho significativo na quantidade de fotossensibilizador incorporado/ligado sugere que 1 mmol.L<sup>-1</sup> proporcionou o revestimento ideal das IONPs com curcumina, indicando a maior taxa de funcionalização. Por conseguinte, essa concentração foi selecionada como a condição ótima para as etapas subsequentes do estudo.

### 3.3.3. Estabilidade das IONPs@curcumina em função do pH do meio

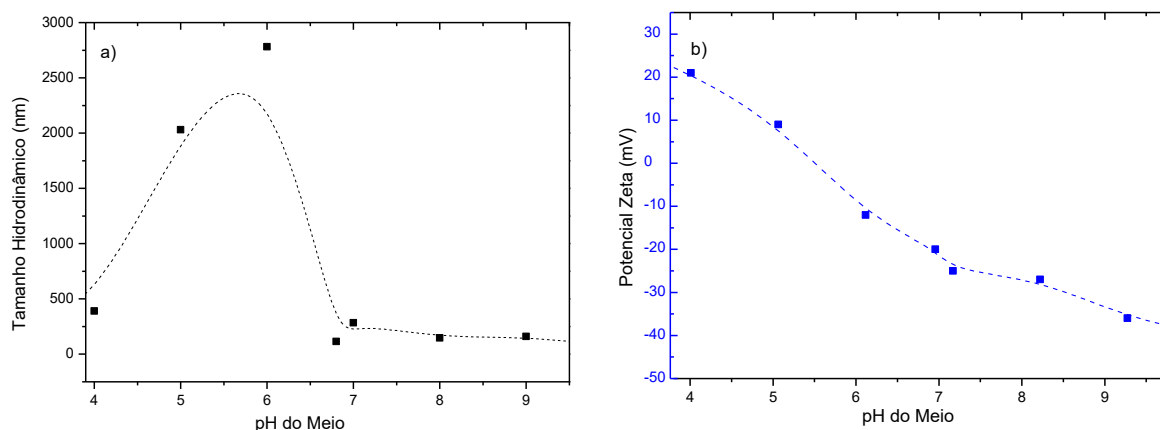
Após a definição da concentração ótima de 1 mmol.L<sup>-1</sup>, o estudo procedeu à determinação do pH ideal do meio, visando mitigar a instabilidade coloidal observada. A investigação foi

realizada mantendo a concentração de  $1 \text{ mmol.L}^{-1}$  e variando o pH do meio em uma faixa de 4 a 9, conforme ilustrado na Figura 15.

A estabilidade coloidal foi avaliada prioritariamente pelo potencial zeta. O gráfico (Figura 15b) tipicamente apresenta uma região de instabilidade coloidal entre  $-30$  e  $+30$  mV, onde a repulsão eletrostática é mínima e a aglomeração das partículas é favorecida [54]. O único ponto que não se encontra dentro dessa região é o de pH 9.

Além do potencial zeta, o tamanho hidrodinâmico da partícula foi um fator crucial na determinação da condição ótima, uma vez que dimensões reduzidas são altamente desejáveis para a adequação das nanopartículas em aplicações diagnósticas e terapêuticas [72].

**Figura 15:** Correlação entre o pH do meio, tamanho hidrodinâmico e potencial zeta para a concentração de  $1 \text{ mmol.L}^{-1}$



**Fonte:** A autora

Na Figura 15a, o intervalo em que o pH estava entre 5 e 6 resultou em maiores aglomerados de IONPs@curcumina. Esse fenômeno pode ser atribuído à aproximação do potencial zeta ao ponto isoelétrico (PEI), em que a carga superficial da nanopartícula é neutra. Os resultados indicaram que a estabilidade das nanopartículas foi notavelmente maior em pH elevados. A manutenção de um pH alcalino, como 9, confere maior estabilidade [73], pois a menor concentração de cátions  $\text{H}^+$  na solução (em contraste com meios ácidos) facilita a estabilização das nanopartículas.

Com a determinação da concentração e do pH mais adequados, a investigação seguiu para a avaliação *in vitro* da citotoxicidade e da TFD das IONPs@curcumina em células de câncer triplo-negativo (TNBC). Para isso, foram empregadas cinco concentrações distintas do

compósito em um tempo de incubação fixo de 2 horas, seguindo a diretriz ISO 10993-5:2009(E0) – norma que trata de ensaios de citotoxicidade *in vitro*.

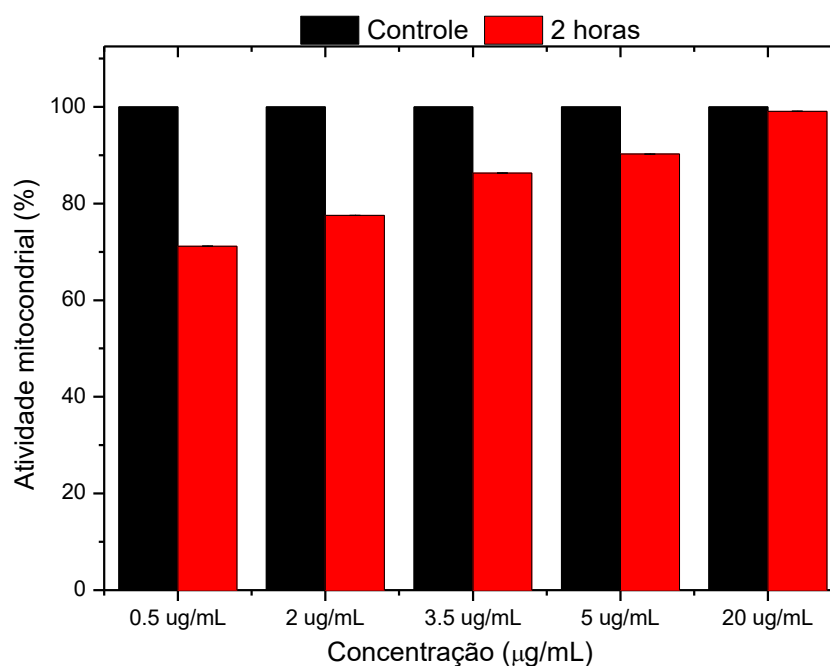
### **3.4. Ensaio de citotoxicidade e de terapia fotodinâmica (TFD)**

Os ensaios de citotoxicidade e TFD foram conduzidos *in vitro* na linhagem celular MDA-MB-468 (TNBC), utilizando placas de 96 poços. Inicialmente, um teste piloto de citotoxicidade foi realizado com duas concentrações distintas de IONPs@curcumina, submetidas a duas horas de incubação. Um grupo controle, composto apenas por células da linhagem MDA-MB-468, foi incluído para fins de comparação. Para uma análise mais precisa, o ensaio foi expandido para cinco concentrações de IONPs@curcumina.

Conforme a norma ISO 10993-5:2009(E) [74], uma viabilidade celular inferior a 70% é considerada indicativa de potencial citotóxico. Este critério está diretamente relacionado ao funcionamento das mitocôndrias, organelas essenciais para a geração de energia metabólica celular [75]. A citotoxicidade ocorre, frequentemente, pela desregulação da homeostase mitocondrial, que leva a um desequilíbrio significativo na produção e eliminação de Espécies Reativas de Oxigênio (ROS). Quando a taxa de produção de ROS excede a capacidade regulatória dos antioxidantes, estabelece-se o quadro de estresse oxidativo, que induz uma série de respostas celulares, culminando na morte celular [76–78]

Os resultados da Figura 16 demonstram que todas as amostras apresentaram viabilidade superior ao limite estabelecido pela ISO 10993-5:2009(E), indicando que as nanopartículas não são citotóxicas nas concentrações e tempo de incubação testados.

**Figura 16:** Ensaio de viabilidade celular das IONPs@curcumina em diferentes concentrações e tempo de incubação de 2 h, grupo sem irradiação. O grupo controle é composto apenas por células.



**Fonte:** A autora

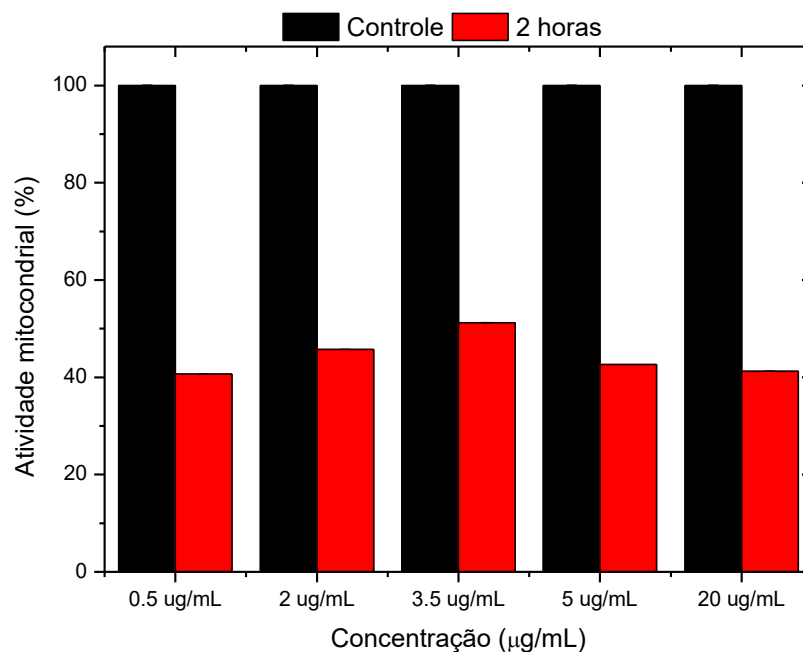
A análise desses resultados sugere que o aumento na concentração de IONPs@curcumina está associado a uma maior viabilidade celular, o que, por sua vez, reflete um menor potencial citotóxico e maior compatibilidade dessa droga com as células.

Além dos estudos de citotoxicidade, a TFD foi investigada utilizando as nanopartículas em diferentes concentrações e com um tempo de incubação fixo de duas horas na mesma linhagem celular. A fonte de luz empregada foi um LED com comprimento de onda de 450 nm.

A determinação do comprimento de onda utilizado baseou-se na banda de absorção característica da curcumina diluída em etanol no espectro UV-vis, que se encontra em 423 nm, conforme ilustrado na Figura 17, bem como na disponibilidade de equipamentos no IP&D/UNIVAP. Portanto, o equipamento selecionado foi aquele que operava com um valor de irradiação mais próximo do pico de absorção da curcumina.

Os resultados apresentados na Figura 17 indicam que a terapia foi eficaz para o tempo de incubação testado, uma vez que a atividade mitocondrial das células irradiadas ficou bem abaixo do limite de 70%, indicando morte significativa das células cancerígenas, de acordo ao estabelecido pela ISO 10993-5:2009(E).

**Figura 17:** Ensaio de viabilidade celular das IONPs@curcumina em diferentes concentrações e tempo de incubação de 2 h, irradiada com LED 450 nm. O grupo controle é composto apenas por células.



Fonte: A autora

#### 4. CONCLUSÃO

A síntese bem sucedida de nanopartículas de óxido de ferro (IONPs) e a mitigação de sua instabilidade intrínseca foram alcançadas neste estudo por meio da estabilização com curcumina. A otimização do processo de enriquecimento das IONPs com curcumina, através de uma investigação sistemática, estabeleceu o etanol como o solvente mais adequado.

A avaliação da concentração da solução etanólica de curcumina para o revestimento das IONPs indicou que  $1 \text{ mmol.L}^{-1}$  é a concentração ideal para promover maior estabilidade, em comparação com outras concentrações testadas. Adicionalmente, a investigação da estabilidade em função da variação do pH do meio, na faixa de 4 a 9, utilizando a caracterização por DLS, demonstrou que as IONPs@curcumina exibiram maior estabilidade no pH mais elevado, ou seja, pH. O aumento no pH foi responsável pela redução do diâmetro hidrodinâmico, um fator que não só indica maior estabilidade, mas também aprimora as características das nanopartículas de ferro.

Os ensaios de citotoxicidade e Terapia Fotodinâmica (TFD) foram conduzidos na linhagem celular de câncer de mama triplo-negativo (TNBC, MDA-MB-468) em conformidade com as diretrizes da ISO 10993-5:2009(E). Na ausência de irradiação, as IONPs@curcumina

não se mostraram citotóxicas. Em contraste, os testes de TFD apresentaram resultados promissores, com a atividade mitocondrial inferior a 70%, indicando indução de morte celular.

De modo mais específico, observou-se que a concentração de 0,5  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  resultou na menor viabilidade celular (41%) após 2 h de incubação, seguida da irradiação, o que demonstra o máximo dano induzido às células cancerígenas. Diante disso, e considerando que neste estudo a irradiação foi feita a 450 nm, sugere-se a aplicação de um LED com comprimento de onda mais alinhado à banda de absorção máxima da curcumina (423 ou 424 nm) para potencializar a eficácia terapêutica.

Embora as descobertas evidenciem o potencial das IONPs@curcumina como um tratamento seguro e eficaz para otimização e investigação adicional no tratamento do câncer, pesquisas futuras são necessárias para a compreensão completa da cinética de captação celular.

## REFERÊNCIAS

[01] MUKHERJEE, S. O imperador de todos os males: uma biografia do câncer. 1. ed. São Paulo: Companhia das Letras, 2012. 634 p.

[02] BUZAD, A. C.; MALUF, F. C. O que é câncer. **Instituto Vencer o Câncer**, 2025. Disponível em: <<https://vencerocancer.org.br/cancer/o-que-e-cancer/#:~:text=Ao%20contr%C3%A1rio%20das%20c%C3%A9lulas%20normais,dos%20tempos%2C%20pois%20s%C3%A3o%20imortais.>>. Acesso em: 19 out. 2025.

[03] LETAI, A. Apoptosis and cancer. **Annual Review of Cancer Biology**, v. 1, p. 275-294, 2017.

[04] MANSOURI, K. et al. Clinical effects of curcumin in enhancing cancer therapy: A systematic review. **BMC Cancer**, v. 20, n. 1, 791, 2020. DOI: 10.1186/s12885-020-07256-8.

[05] FERLAY, J. et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. **International Journal of Cancer**, v. 144, p. 1941-1953, 23 out. 2018.

[06] BRASIL. Ministério da Saúde. **Câncer de mama**. [c. 2025]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/c/cancer-de-mama>. Acesso em: 19 out. 2025.

[07] BREAST CANCER. **Breast cancer facts and statistics**. c2022. Disponível em: <https://www.breastcancer.org/facts-statistics>. Acesso em: 15 out. 2025.

[08] FAKHRI, N. et al. Risk factors for breast cancer in women: na update review. **Medical Oncology**, v. 39, n. 11, 197, 2022. DOI: 10.1007/s12032-022-01804-x.

[09] INCA. INCA estima 704 mil casos de câncer por ano no Brasil até 2025. **INCA**, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/noticias/2022/inca-estima-704-mil-casos-de-cancer-por-ano-no-brasil-ate-2025>. Acesso em: 19 out. 2025.

- [10] INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). Controle do câncer de mama no Brasil: dados e números 2025. Rio de Janeiro: **INCA**, 2025. Disponível em: <https://ninho.inca.gov.br/jspui/handle/123456789/17733>. Acesso em: 19 out. 2025.
- [11] FACINA, T. (ed.). ABC do Câncer: Abordagens básicas para o controle do câncer. Rio de Janeiro: **CEDC**, 2011. 237 p.
- [12] MOREDO, T. F. Entenda o câncer de mama. **Hospital IGESP**, 2021. Disponível em: <https://hospitaligesp.com.br/entenda-o-cancer-de-mama/>. Acesso em: 16 out. 2025.
- [13] Entendendo o câncer de mama em estágio inicial. **FEMAMA**, 2021. Disponível em: < [https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/hematologia-e-oncologia/principios-da-terapia-para-cancer/tratamento-dos-efeitos-adversos-da-terapia-para-cancer](https://femama.org.br/site/noticias-recentes/entendendo-o-cancer-de-mama-em-estagio-inicial/#:~:text=Os%20est%C3%A1gios%20iniciais%20do%20c%C3%A2ncer%20de%20mama&text=Em%20geral%2C%20o%20c%C3%A2ncer%20de,c%C3%A2ncer%20de%20mama%20metast%C3%A1tico%2C%20respectivamente.> . Acesso em: 26 set. 2025.</p><p>[14] CASTILHO, M. L. et al. Chlorin e6-EGF conjugated gold nanoparticles as a nanomedicine based therapeutic agent for triple negative breast cancer. <b>Photodiagnosis and Photodynamic Therapy</b>, v. 33, 102186, 2021. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2021.102186.</p><p>[15] BIANCHINI, G. et al. Treatment landscape of triple-negative breast cancer—Expanded options, evolving needs. <b>Nature Reviews Clinical Oncology</b>, v. 19, n. 2, p. 91–113, 2021. DOI: 10.1038/s41571-021-00565-2.</p><p>[16] HADI, F. et al. Combinatorial effects of radiofrequency hyperthermia and radiotherapy in the presence of magneto-plasmonic nanoparticles on MCF-7 breast cancer cells. <b>Journal of Cellular Physiology</b>, v. 235, n. 1, p. 573-587, 2019. DOI: 10.1002/jcp.28599.</p><p>[17] GALE, R. P. Tratamentos dos efeitos adversos da terapia para câncer. <b>Manual MSD</b>, Versão para profissionais de saúde, c2020. Disponível em: <a href=). Acesso em: 17 out 2025.
- [18] HARBECK, N. et al. Cardiovascular complications of conventional and targeted adjuvant breast cancer therapy. **Annals of Oncology**, v. 22, n. 6, p. 1250-1258, 2011.
- [19] PASHOOTAN, P. et al. Metal-based nanoparticles in cancer therapy: Exploring photodynamic therapy and its interplay with regulated cell death pathways. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 649, 123622, 2024. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2023.123622.
- [20] JIANG, S. et al. Organic Photodynamic Nanoinhibitor for Synergistic Cancer Therapy. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 58, n. 24, p. 8161-8165, 17 abr. 2019.
- [21] BABU, S.; KRISHNAN, M. Photodynamic therapy for oral cancer: Mechanisms, efficacy, and clinical applications. **Oral Oncology Reports**, v. 11, 100608, 2024. DOI: 10.1016/j.oor.2024.100608.
- [22] CHEN, J. et al. Advances in nanomaterials for photodynamic therapy applications: Status and challenges. **Biomaterials**, v. 235, 119735, 1 abr. 2020.
- [23] SHEN, Y. et al. Two-photon excitation nanoparticles for photodynamic therapy. **Chemical Society Reviews**, v. 46, n. 1, p. 210-224, 21 dez. 2016.

- [24] DICKERSON, E. B. et al. Gold nanorod assisted near-infrared plasmonic photothermal therapy (PPTT) of squamous cell carcinoma in mice. **Cancer Letters**, v. 269, n. 1, p. 57–66, 2008. DOI: 10.1016/j.canlet.2008.04.026.
- [25] WANG, S. et al. Single continuous wave laser induced photodynamic/plasmonic photothermal therapy using photosensitizer-functionalized gold nanostars. **Advanced Materials**, v. 25, n. 22, p. 3055–3061, 2013. DOI: 10.1002/adma.201204623.
- [26] JOSEFSEN, L. B.; BOYLE, R. W. Photodynamic therapy and the development of metal-based photosensitisers. **Metal-Based Drugs**, 2008. DOI: 10.1155/2008/276109.
- [27] LAN, M. et al. Photosensitizers for Photodynamic Therapy. **Advanced Healthcare Materials**, v. 8, n. 19, 1900593, 11 jul. 2019.
- [28] ZHAO, X. et al. Recent progress in photosensitizers for overcoming the challenges of photodynamic therapy: From molecular design to application. **Chemical Society Reviews**, v. 50, n. 6, p. 4185–4219, 21 mar. 2021.
- [29] BROWN, S. B.; BROWN, E. A.; WALKER, I. The present and future role of photodynamic therapy in cancer treatment. **Lancet Oncology**, v. 5, n. 8, p. 497-508, 1 ago. 2004.
- [30] CHENG, Y. et al. Deep Penetration of a PDT Drug into Tumors by Noncovalent Drug-Gold Nanoparticle Conjugates. **Journal of the American Chemical Society**, v. 133, n. 8, p. 2583–2591, 4 fev. 2011.
- [31] SANTOS, G. P. **Uso da terapia fotodinâmica no tratamento do paciente oncológico: revisão de literatura**. 2018. 45 f. Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso em Medicina Veterinária) – Universidade Federal de Goiás, Regional Jataí, Jataí, 2018. Disponível em: <[https://www.researchgate.net/publication/323243112\\_USO\\_DA\\_TERAPIA\\_FOTODINAMICA\\_NO\\_TRATAMENTO\\_DO\\_PACIENTE\\_ONCOLOGICO\\_REVISAO\\_DE\\_LITERATURA](https://www.researchgate.net/publication/323243112_USO_DA_TERAPIA_FOTODINAMICA_NO_TRATAMENTO_DO_PACIENTE_ONCOLOGICO_REVISAO_DE_LITERATURA)>. Acesso em: 19 out. 2025.
- [32] AZHDARI, M.; KARANDISH, M.; MANSOORI, A. Metabolic benefits of curcumin supplementation in patients with metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Phytotherapy Research**, v. 33, p. 1289-1301, 31 jan. 2019.
- [33] SUZUKI, I. L.; CARLOS, S. Viabilização da curcumina natural nanoencapsulada para inativação fotodinâmica. São Carlos: **Instituto de Física de São Carlos**, Universidade de São Paulo, 2015. 60 f.
- [34] BHAT, A. et al. Benefits of curcumin in brain disorders. **BioFactors**, v. 45, n. 5, p. 748-757, set. 2019.
- [35] RATHORE, S. et al. Curcumin: A Review for Health Benefits Kingdom of Saudi Arabia. **International Journal of Research and Review**, v. 7, n. 1, p. 1-10, 2020.
- [36] PATRA, D.; EL KURDI, R. Curcumin as a novel reducing and stabilizing agent for the green synthesis of metallic nanoparticles. **Green Chemistry Letters and Reviews**, v. 14, n. 3, p. 488-500, 2021.
- [37] KASI, P. D. et al. Molecular targets of curcumin for cancer therapy: an updated review. **Tumor Biology**, v. 37, n. 10, p. 13017-13028, 28 jul. 2016.

- [38] SOHN, S. I. et al. Biomedical Applications and Bioavailability of Curcumin—An Updated Overview. **Pharmaceutics**, v. 13, n. 12, 2102, 2021. DOI: 10.3390/pharmaceutics13122102.
- [39] INDIRA PRIYADARSINI, K. The Chemistry of Curcumin: From Extraction to Therapeutic Agent. **Molecular Nutrition & Food Research**, v. 58, n. 6, p. 1278-1292, 2014.
- [40] GIORDANO, A.; TOMMONARO, G. Curcumin and cancer. **Nutrients**, v. 11, n. 10, 2376, 2019. DOI: 10.3390/nu11102376.
- [41] ASHKBAR, A. et al. Treatment of breast cancer in vivo by dual photodynamic and photothermal approaches with the aid of curcumin photosensitizer and magnetic nanoparticles. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, 21206, 2020. DOI: 10.1038/s41598-020-78241-1.
- [42] LIU, C. *et al.* Curcumin activates a ROS/KEAP1/NRF2/miR-34a/b/c cascade to suppress colorectal cancer metastasis. **Cell Death and Differentiation**, v. 30, n. 7, p. 1771–1785, 2023. DOI: 10.1038/s41418-023-01178-1.
- [43] KHARAT, M.; MCCLEMENTS, D. J. Recent advances in colloidal delivery systems for nutraceuticals: A case study—delivery by design of curcumin. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 557, p. 506–518, 2019. DOI: 10.1016/j.jcis.2019.09.045.
- [44] ZAKARIYA, N. A.; JUSOF, W. H. W.; MAJEED, S. Green Approach for Iron Oxide Nanoparticles Synthesis: Application in Antimicrobial and Anticancer- an Updated Review. **Karbala International Journal of Modern Science**, v. 8, n. 4, 2022.
- [45] NADEEM, M. et al. A review of microbial mediated iron nanoparticles (IONPs) and its biomedical applications. **Nanomaterials**, v. 12, n. 1, 130, 2021. DOI: 10.3390/nano12010130.
- [46] GOLDBERG, M.; LANGER, R.; JIA, X. Nanostructured materials for applications in drug delivery and tissue engineering. **Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition**, v. 18, n. 3, p. 241–268, 2007. DOI: 10.1163/156856207779996931.
- [47] BEYENE, A. M. et al. Curcumin nanoformulations with metal oxide nanomaterials for biomedical applications. **Nanomaterials**, v. 11, n. 2, 381, 1 fev. 2021.
- [48] SHESTOVSKAYA, M. V. et al. Iron oxide nanoparticles in cancer treatment: Cell responses and the potency to improve radiosensitivity. **Pharmaceutics**, v. 15, n. 10, 2406, 2023. DOI: 10.3390/pharmaceutics15102406.
- [49] ELBIALY, N. S.; ABOUSHOUSAH, S. F.; ALSHAMMARI, W. W. Long-term biodistribution and toxicity of curcumin capped iron oxide nanoparticles after single-dose administration in mice. **Life Sciences**, v. 230, p. 76–83, 1 ago. 2019.
- [50] MISRA, R.; ACHARYA, S.; SAHOO, S. K. Cancer nanotechnology: application of nanotechnology in cancer therapy. **Drug Discovery Today**, v. 15, n. 19-20, p. 842-850, 2010. DOI: 10.1016/j.drudis.2010.08.006.
- [51] HASHMI, S. S. et al. Potentials of phytofabricated nanoparticles as ecofriendly agents for photocatalytic degradation of toxic dyes and waste water treatment, risk assessment and probable mechanism. **Journal of the Indian Chemical Society**, v. 98, n. 6, 100019, 2021. DOI: 10.1016/j.jics.2021.100019.

- [52] ARIAS, L. S. et al. Iron oxide nanoparticles for biomedical applications: A perspective on synthesis, drugs, antimicrobial activity, and toxicity. **Antibiotics**, v. 7, n. 2, 46, 2018. DOI: 10.3390/antibiotics7020046.
- [53] MASSART, R. Preparation of aqueous magnetic liquids in alkaline and acidic media. **IEEE Transactions on Magnetics**, v. 17, n. 2, p. 1247-1248, mar. 1981. DOI: 10.1109/TMAG.1981.1061188.
- [54] MÉRIDA, F. et al. Optimization of synthesis and peptization steps to obtain iron oxide nanoparticles with high energy dissipation rates. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, v. 394, p. 361-371, 2015. DOI: 10.1016/j.jmmm.2015.06.076.
- [55] MOLLUCE, D. **Estudo da potabilidade da água e a importância de seu controle de qualidade no fluxo de produção das indústrias farmacêuticas**. 2021. 70 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Engenharia Química) – Universidade Federal de Integração Latino-Americana, Foz do Iguaçu, 2021. Disponível em: <https://dspace.unila.edu.br/server/api/core/bitstreams/641ddcb0-668f-46b6-b568-06d945dc8576/content>. Acesso em: 11 out. 2025.
- [56] CUNHA, L. S. et al. Tratamento de água para utilização em processo anti-risco de lentes oftálmicas. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 4, p. 37437-37449, abr. 2021. DOI: 10.34117/bjdv7n4-284. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/28054/22222>. Acesso em: 11 out. 2025.
- [57] CONCEIÇÃO, E. F. Análise da Estabilidade de Nanopartículas de Prata Estabilizadas em Extrato de Ipê-Roxo (*Tabebuia impetiginosa* (Mart. ex DC.) Standl.). **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**, v. 6, p. 2335-2367, 2024.
- [58] SCHWAN, J. et al. Comparing the Colloidal Stabilities of Commercial and Biogenic Iron Oxide Nanoparticles That Have Potential In Vitro/In Vivo Applications. **Molecules**, v. 28, n. 13, 4865, 2023. DOI: 10.3390/molecules28134895.
- [59] KUMAR, P. et al. A review of the characteristics of nanoparticles in the urban atmosphere and the prospects for developing regulatory controls. **Atmospheric Environment**, v. 44, n. 39, p. 5035–5052, dez. 2010.
- [60] OLIVEIRA, D. E. T. B. et al. Curcumina como indicador natural de pH: uma abordagem teórica-experimental para o ensino de química. **Química Nova**, v. 44, n. 2, p. 217-223, 2021.
- [61] TONNESEN, H. H.; KARLSEN, J.; HENEGOUWEN, G. B. Studies on curcumin and curcuminoids VIII. Photochemical stability of curcumin. **Zeitschrift für Lebensmittel-Untersuchung und Forschung**, v. 183, p. 116-122, 1986.
- [62] EUREKA. **FWHM em Óptica, Espectroscopia e Displays: Por que é importante**. 2025. Disponível em: <https://eureka.patsnap.com/blog/what-is-fwhm-in-physics-and-optics/>. Acesso em: 02 out. 2025.
- [63] SYRONOPTICS. **Compreendendo FWHM em filtros passa-banda ópticos - Guia completo**. 2025. Disponível em: <https://syronoptics.com/blogs/optical-filters/what-is-fwhm-for-optical-filters?srsId=AfmBOopsxWMq052SsLCpxJN2020IVV2JcwnxMxzytYHaKlmzcxDpdIOD>. Acesso em: 02 out. 2025.

[64] TEMIZHAN, E.; MIRTAGIOGLU, H.; MENDES, M. Which Correlation Coefficient Should Be Used for Investigating Relations between Quantitative Variables? **American Academic Scientific Research Journal for Engineering, Technology, and Sciences**, v. 8, n. [não informado], p. [não informado], 2021.

[65] CRUZ, M. Correlação: compreendendo conceitos e sua aplicação. **Alura**, 2024. Disponível em: <<https://www.alura.com.br/artigos/correlacao#:~:text=Coeficiente%20de%20Correla%C3%A7%C3%A3o%20de%20Pearson,-O%20coeficiente%20de&text=%E2%80%8B%20O%20valor%20de%20r,pouca%20ou%20nenhuma%20ocorrela%C3%A7%C3%A3o%20linear.>>. Acesso em: 12 out. 2025.

[66] AGGARWAL, B. B. et al. Curcumin: The Indian solid gold. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, v. 595, p. 1-75, 2007. DOI: 10.1007/978-0-387-46401-5\_1.

[67] KOLEV, T. M. et al. DFT and experimental studies of the structure and vibrational spectra of curcumin. **International Journal of Quantum Chemistry**, v. 102, n. 6, p. 1069-1079, 2005. DOI: 10.1002/qua.20469.

[68] PAPP, D. et al. Four faces of the interaction between ions and aromatic rings. **Journal of Computational Chemistry**, v. 38, n. 20, p. 1762-1773, 2017. DOI: 10.1002/jcc.24816.

[69] LABORDA, F. Detection, characterization and quantification of inorganic engineered nanomaterials: A review of techniques and methodological approaches for the analysis of complex samples. **Analytica Chimica Acta**, v. 904, p. 10-32, 2016. DOI: 10.1016/j.aca.2015.11.008.

[70] WENG, J.; TONG, H. H. Y.; CHOW, S. F. In Vitro Release Study of the Polymeric Drug Nanoparticles: Development and Validation of a Novel Method. **Pharmaceutics**, v. 12, n. 8, 732, 2020. DOI: 10.3390/pharmaceutics12080732.

[71] CACUA, K. et al. Surfactant concentration and pH effects on the zeta potencial values of alumina nanofluidos to inspect stability. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 583, p. 123985, dez. 2019.

[72] BINI, A. R. **Síntese e funcionalização de superfície de óxidos de ferro superparamagnéticos**. 2011. 150 f. Tese (Doutorado em Química) – Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2011. Disponível em: <[https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/102557/bini\\_ra\\_dr\\_araiq.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/102557/bini_ra_dr_araiq.pdf?sequence=1&isAllowed=y)>. Acesso em: 19 set. 2025.

[73] KRUKOWISKI, K. et al. HDAC6 inhibition effectively reverses chemotherapy-induced peripheral neuropathy. **Pain**, v. 158, n. 6, p. 1126-1137, 2017. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000893.

[74] ISO. **Biological evaluation of medical devices – part 5: Tests for in vitro cytotoxicity**. ISO 10993-5:2009(E). Genebra: ISO, 2009.

[75] COOPER, G. M. **The Cell: A Molecular Approach**. 2. ed. Sunderland: Sinauer Associates, 2000. 730 p.

[76] SARNIAK, A. et al. Endogenous mechanisms of reactive oxygen species (ROS) generation. **Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej**, v. 70, p. 1150-1165, 2016. DOI: 10.5604/17322693.1224259.

[77] SINGH, A. et al. Oxidative stress: A key modulator in neurodegenerative diseases. **Molecules**, v. 24, n. 8, 1583, 2019. DOI: 10.3390/molecules24081583.

[78] LI, R. L. et al. Regulation of mitochondrial dysfunction induced cell apoptosis is a potential therapeutic strategy for herbal medicine to treat neurodegenerative diseases. **Frontiers in Pharmacology**, v. 13, 937289, 2022. DOI: 10.3389/fphar.2022.937289.

## APÊNDICE

Modelo dos equipamentos utilizados:

- Cubeta capilar com eletrodos: DTS1070, Malvern
- Cubeta de Poliestireno: ZEN0118, Sarstedt
- Dispersão Dinâmica da Luz: ZetaSizer Nano ZS90, Malvern
- Espectrofotômetro FT-IR: Perkin Elmer Spectrum 400
- Espectrofotômetro UV-visível: DS-11, DeNovix
- Estufa de Crescimento: série 8000, Thermo Scientific
- Leitor de Placas: Synergy HT Multi-Detection, BioTek Instruments
- Sonicador de Ponta Ultra-sônica: QR 500, ECO-SONICS
- Titulador Automático: Titrino Plus 848, Metrohm

## ANEXO

Trabalhos apresentados/ publicados sobre o tema:



### ANÁLISE DA COLORAÇÃO E DA BANDA MÁXIMA DE ABSORÇÃO DA CURCUMINA ELUÍDA COM RELAÇÃO AO PH DO MEIO

Virginia Rezende Ferreira<sup>1</sup>, Leandro José Raniero<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Universidade do Vale do Paraíba/Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento, Avenida Shishima Hifumi, 2911, Urbanova - 12244-000 - São José dos Campos-SP, Brasil, virginia.rezendef@gmail.com, lr raniero@univap.br

#### Resumo

A curcumina é um composto natural derivada dos rizomas da *Cúrcuma longa*, considerada como "produto seguro" pela FDA. É um fotoquímico que possui diversas propriedades associadas na área da saúde, antimicrobianas, anti-inflamatórias, antioxidantes, anticancerígenas e de cicatrização de feridas, são algumas delas. Além disso, também pode atuar como indicador ácido-base por meio da mudança de coloração, ficando amarelada em soluções ácidas e neutras e, avermelhada em soluções alcalinas. O valor de pH de soluções de curcumina está diretamente relacionado à banda de absorção no espectro o UV-visível. Diante disso, o objetivo deste trabalho é determinar os valores de pH e as bandas de absorção da curcumina eluída em soluções polares de etanol, metanol e DMSO puros, em soluções de etanol+água, metanol+água e DMSO+água, todos em uma concentração na proporção de 1:1, e em soluções de etanol+NaOH (0,1M) e metanol+NaOH (0,1M), e assim, verificar se o comportamento das bandas de absorção encontradas estão consistentes com a literatura.

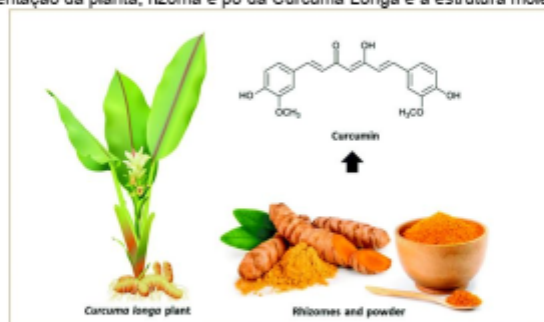
**Palavras-chave:** curcumina, pH, indicador ácido-base, UV-visível

**Área do Conhecimento:** Ciências Exatas e da Terra - Química

#### Introdução

A cúrcuma, também conhecida como açafrão da terra, é derivada dos rizomas da planta *Cúrcuma longa*, que tem como principal componente a curcumina, com estrutura molecular representada na Figura 1. Dentre os inúmeros fotoquímicos de origem natural, a curcumina tem chamado a atenção em estudos por suas atividades antimicrobianas, anti-inflamatórias, antioxidantes, anticancerígenas e de cicatrização de feridas, além de ser considerado como "produto seguro" pela Administração de Alimentos e Medicamentos dos EUA (do inglês, *Food and Drug Administration*, FDA) (ELBIALLY; ABOUSHOUHAH; ALSHAMMARI, 2019).

Figura 1 - Representação da planta, rizoma e pó da *Cúrcuma Longa* e a estrutura molecular da curcumina.



Fonte: MOKGALABONI, et al (2021).

A curcumina pode atuar como um indicador natural de pH, no qual, quando em meios ácidos e neutros possuem coloração amarelada, entretanto, em meios alcalinos torna-se avermelhada (OLIVEIRA et al., 2021). Além disso, a caracterização da curcumina por Espectroscopia de UV-Visível



IV Congresso Digital de Nanobiotecnologia e Bioengenharia  
(IV CDN)  
13 a 16 de junho de 2023

## **Síntese e caracterização da estabilidade coloidal de nanopartículas de óxido de ferro funcionalizadas com curcumina**

Virginia Rezende Ferreira<sup>1\*</sup>, Marcela Aparecida Cândido<sup>2</sup>, Leandro Raniero<sup>3</sup>.  
\*virginia.rezende@gmail.com

As nanopartículas de óxido de ferro possuem muitas aplicações, que são potencializadas pela funcionalização da superfície por meio de moléculas de interesse. Dentre as substâncias biocompatíveis, a curcumina é um composto natural com diversas propriedades terapêuticas, podendo ter efeitos citotóxicos em células tumorais malignas. Neste trabalho, as nanopartículas de óxido de ferro (IONPs) foram sintetizadas e revestidas com curcumina (IONPs@curcumina), seguida da caracterização, mensurando a estabilidade em diferentes concentrações de solução curcumina e pH do meio. As IONPs foram sintetizadas adaptando-se o método de coprecipitação. Enquanto, que as IONPs@curcumina foram sintetizadas em seis concentrações diferentes adicionando alíquotas de IONPs em soluções etanólicas de curcumina. As amostras foram caracterizadas por espectroscopia UV-visível e Espalhamento de Luz Dinâmico, a fim de aferir a condição experimental otimizada de maior estabilidade coloidal. Após esse processo, a estabilidade IONPs@curcumina otimizada foi estudada em função do pH do meio, na faixa de 2 a 10. Os resultados mostraram que as IONPs apresentaram tamanhos micrométricos, sendo necessária sua estabilização para a redução dos aglomerados confirmados por DLS; as IONPs@curcumina apresentaram melhor estabilidade e melhor dispersão do tamanho hidrodinâmico em pH 9 e 10 quando na concentração de 1 mM.

Apoio: IP&D, FAPESP, Univap).

<sup>1, 2, 3</sup> Universidade do Vale do Paraíba

## AVALIAÇÃO *IN VITRO* DA CITOTOXICIDADE E TERAPIA FOTODINÂMICA DAS IONPS@CURCUMINA NA LINHAGEM CELULAR MDA-MB-468

Virginia Rezende Ferreira, Marcela Aparecida Cândido, Leandro José Raniero.

Universidade do Vale do Paraíba/Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento, Avenida Shishima Hifumi, 2911, Urbanova - 12244-000 - São José dos Campos-SP, Brasil, virginia.rezende@gmail.com, lranielero@univap.br

### Resumo

O câncer apresenta grande mortalidade mundial, sendo o de mama o mais mortal entre as mulheres. O seu tratamento, tradicionalmente, envolve a combinação de várias terapias. Entretanto, os pacientes submetidos a esses tratamentos apresentam alguns efeitos prejudiciais, como complicações cardíacas e anemia. Por esse motivo, são estudados novos métodos terapêuticos utilizando Terapia Fotodinâmica e nanotecnologia. Diante disso, o objetivo deste trabalho foi realizar ensaios *in vitro* de citotoxicidade e de terapia fotodinâmica das IONPs@curcumina na linhagem de carcinoma mamário MDA-MB-468, avaliando a sua eficiência.

**Palavras-chave:** Câncer de mama. IONPs. Citotoxicidade. Terapia Fotodinâmica. MDA-MB-468.

**Área do Conhecimento:** Engenharias – Engenharia Biomédica

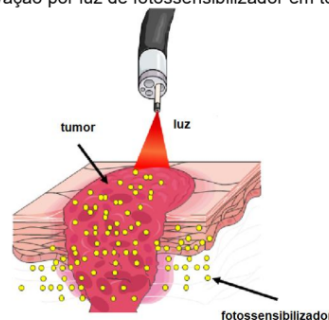
### Introdução

Há algum tempo, o câncer de mama vem preocupando a saúde das mulheres por ser o mais mortal entre elas e por apresentar elevada taxa de morbidade (KASHYAP *et al.* 2022; FACINA, 2011). Esse tipo de câncer é caracterizado por cinco estágios, sendo eles determinados pelo tamanho do tumor e pela quantidade de área atingida (MOREDO, 2021; FEMAMA, 2021).

Para combater/atenuar a doença comumente são aplicados os tratamentos tradicionais que envolvem a combinação de terapias com o intuito de melhorar os resultados atingidos (HADI *et al.*, 2019). Entretanto, isso resulta em efeitos colaterais como complicações cardíacas, neutropenia, trombocitopenia e anemia (GALE, 2020; HARBECK *et al.*, 2011). Por esse motivo, novos métodos terapêuticos estão em estudo, dentre eles a Terapia Fotodinâmica (TFD) e a nanotecnologia.

A TFD funciona por meio de um fotossensibilizador (FS) que quando ativado por um comprimento de onda adequado forma espécies reativas de oxigênio, ocasionando a morte de células de câncer (CHEN *et al.*, 2020). Esse tipo de terapia apresenta pouquíssimos efeitos colaterais e é não invasivo (JIANG *et al.*, 2019).

Figure 1 – Ativação por luz de fotossensibilizador em tecido tumoral



Fonte: RPMC Lasers, c2023

# Curcumin-coated iron oxide nanoparticles for photodynamic therapy of breast cancer

Original Papers | Published: 22 January 2025

Volume 24, pages 181–190, (2025) [Cite this article](#)

[Virginia Rezende Ferreira](#), [Aveline Ventura](#), [Marcela Cândido](#), [Juliana Ferreira-Strixino](#) & [Leandro Raniero](#)



490 Accesses 2 Citations 1 Altmetric [Explore all metrics](#) →

## Abstract

Breast cancer is the deadliest cancer among women and its treatment using traditional methods leads the patient to experience adverse effects. However, photodynamic therapy (PDT) is a non-invasive therapy modality that works through a photosensitizing agent, which treating activated by a suitable light source, releases reactive oxygen species capable of treating cancer. Furthermore, recent research indicates that combining PDT and nanoparticles can enhance therapeutic effects. In this way, the synthesis of IONPs (iron oxide nanoparticles) was carried out, and their subsequent coating was done with curcumin (IONPs@curcumin) so that they could act as therapeutic agents against breast cancer. Curcumin solubility tests were carried out to achieve the best results, with ethanol as a solvent, in different concentrations of ethanolic curcumin solution, with the optimal outcome observed at a concentration of 1 mM. Subsequently, the stability analysis was conducted by adjusting the pH of the medium, revealing that at pH 10, the IONPs@curcumin exhibited the best stability and dispersion conditions. Then, cytotoxicity tests of IONPs@curcumin were carried out on the MDA-MB-468 triple-negative breast cancer cell line, under experimental conditions without irradiation and subjected to PDT. The results revealed a viability greater than 70%, as it did not exhibit cytotoxicity for cells in the dark. After 1 h of incubation, the PDT associated with IONPs@curcumin showed 32% of cell viability at a concentration of 30 mg/mL.

DOI: <https://doi.org/10.1007/s43630-025-00682-2>