

ELUCIDAÇÕES SOBRE A NANOTECNOLOGIA NA DOENÇA DO ALZHEIMER: REVISÃO DA LITERATURA

ELUCIDATIONS ON NANOTECHNOLOGY IN ALZHEIMER'S DISEASE: A REVIEW OF THE LITERATURE

Anna Heloísa Lemos Barbosa¹

Caroline dos Santos Novais²

Francielen Letícia Silva Ribeiro³

Hudson Holanda de Andrade⁴

RESUMO: A doença do Alzheimer (DA), é uma condição neurodegenerativa que tem como característica a presença de placas fibrilares amiloides extracelulares, composta por um peptídeo conhecido por β -amilóide. Ao longo dos anos, diversos pesquisadores vêm se dedicando a encontrar novos métodos de diagnóstico e tratamento para a DA, no entanto as diligências não apresentaram resultados significativos em relação à doença. Porém com o avanço da tecnologia e sua inserção no meio da pesquisa e saúde, é possível obter novas expectativas, através do uso da nanotecnologia como forma de combate à doença. Desta forma, o presente artigo apresenta informações bibliográficas com base nos principais artigos científicos associados a nanotecnologia e Alzheimer, visando levar conhecimento e informação para profissionais da saúde e a comunidade interessada. Este trabalho tem como objetivo identificar o potencial da utilização de nanopartículas no tratamento da doença de Alzheimer e identificar tratamentos promissores e quais são seus possíveis efeitos colaterais conduzindo uma Revisão narrativa da literatura baseada em consulta a repositórios como Science Direct, Web of Science, PubMed e Scielo. Como resultado se observou que as nanopartículas são capazes de atravessar a barreira hematoencefálica (BHE) e transportar os medicamentos necessários para a inibição da agregação de peptídeos $A\beta$, resolvendo fibrilas preexistentes. Polímeros biodegradáveis e biocompatíveis, como polilactida de polietilenoglicol (PLGA), representa uma abordagem promissora e segura e tem sido amplamente utilizada. As melhores tecnologias são aquelas que incluem nanopartículas, capaz de atravessar a barreira hematoencefálica (BHE) para atingir alvos terapêuticos e garantir que essas moléculas não causem efeitos nocivos, tóxico para o corpo. Embora as nanopartículas sejam eficazes no tratamento de algumas doenças, pouco se sabe sobre os seus efeitos secundários, estes medicamentos podem ou não ser mais prejudiciais ao organismo do que a doença que pretendem tratar. Conclui-se que existem muitos tratamentos promissores, mas ainda não foram aprovados devido à dificuldade de manter concentrações adequadas do medicamento no espaço intraneural. A determinação da dose tóxica é necessária para aprovar o uso de nanopartículas no tratamento, mas é quase impossível, pois seus efeitos citotóxicos em regiões extraneural são imprevisíveis, sendo necessário mais estudos com os nanomateriais para tratamento de Alzheimer.

3219

Palavras-chave: Doenças Neurodegenerativas. Neurobiologia. Nanoestruturas. Microquímica. Tratamento.

¹Graduanda em biomedicina pelo Centro Universitário UniLs.

²Graduanda em biomedicina pelo Centro Universitário UniLs.

³Graduanda em biomedicina pelo Centro Universitário UniLs.

⁴Mestre em Saúde Animal UnB Docente e Mestre em Microbiologia (UnB). UniLS - Centro Universitário.

ABSTRACT: Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative condition characterized by the presence of extracellular fibrillar amyloid plaques, composed of a peptide known as β -amyloid. Over the years, several researchers have dedicated themselves to finding new methods of diagnosis and treatment for AD, but their efforts have not yielded any significant results in relation to the disease. However, with the advancement of technology and its inclusion in the research and health sector, new expectations can be raised through the use of nanotechnology as a way of combating the disease. In this way, this article presents bibliographic information based on the main scientific articles associated with nanotechnology and Alzheimer's, with the aim of bringing knowledge and information to health professionals and the interested community. The aim of this work is to identify the potential for using nanoparticles in the treatment of Alzheimer's disease and to identify promising treatments and their possible side effects by conducting a narrative review of the literature based on consultation of repositories such as Science Direct, Web of Science, PubMed and Scielo. As a result, it was observed that nanoparticles are able to cross the blood-brain barrier (BBB) and transport the drugs needed to inhibit the aggregation of $A\beta$ peptides, resolving pre-existing fibrils. Biodegradable and biocompatible polymers, such as polyethylene glycol polylactide (PLGA), represent a promising and safe approach and have been widely used. The best technologies are those that include nanoparticles, capable of crossing the blood-brain barrier (BBB) to reach therapeutic targets and ensuring that these molecules do not cause harmful, toxic effects on the body. Although nanoparticles are effective in treating some diseases, little is known about their side effects; these drugs may or may not be more harmful to the body than the disease they are intended to treat. It is concluded that there are many promising treatments, but they have not yet been approved due to the difficulty of maintaining adequate concentrations of the drug in the intraneural space. Determining the toxic dose is necessary to approve the use of nanoparticles in treatment, but it is almost impossible, as their cytotoxic effects in extraneural regions are unpredictable, and more studies are needed on nanomaterials for Alzheimer's treatment.

Keywords: Neurodegenerative Diseases. Neurobiology. Nanostructures. Microchemistry. Treatment.

1. INTRODUÇÃO

A nanotecnologia é uma das tecnologias mais promissoras do século XXI. É a capacidade de converter a teoria da nanociência em aplicações úteis, observando, medindo, manipulando, montando, controlando e fabricando matéria em escala nanométrica. A Iniciativa Nacional de Nanotecnologia (NNI) nos Estados Unidos define Nanotecnologia como “uma ciência, engenharia e tecnologia conduzida em nanoescala (1 a 100 nm), onde fenômenos únicos permitem novas aplicações em uma ampla gama de campos, desde química, física e biologia, até medicina, engenharia e eletrônica” (BHUSHAN, 2017)

A nanotecnologia tem por objetivo manipular a matéria em nanômetros (nm – unidade de medida que corresponde à bilionésima 10^{-9} parte do metro), para criar estruturas com uma organização molecular diferenciada. O princípio dessa ciência é que os

componentes na escala nanométrica podem apresentar propriedades físico-químicas e comportamentais diferenciadas daquelas conhecidas em escalas maiores, justamente pelo seu tamanho que pode permitir o acesso ou a aplicação de maneira facilitada (HULLA; SAHU; HAYES, 2015).

Esta definição sugere a presença de duas condições para a nanotecnologia. A primeira é uma questão de escala: a nanotecnologia preocupa-se em utilizar estruturas controlando a sua forma e tamanho à escala nanométrica. A segunda questão tem a ver com novidade: a nanotecnologia encarrega-se de manusear em pequenas escalas, uma forma que aproveite algumas propriedades por causa da nanoescala (RAMSDEN, 2016).

Novos estudos evidenciaram o enorme potencial que as nanotecnologias desempenham na biomedicina para o diagnóstico e terapia de muitas doenças humanas. Ao operar em escalas manométricas elas oferecem precisão na detecção de biomarcadores e na visualização de processos celulares, auxiliando no diagnóstico mais preciso (SILVA; PINTO, 2020).

A bio-nanotecnologia é considerada por muitos especialistas como um dos campos de aplicação mais intrigantes da nanociência. Durante as últimas décadas, as aplicações da nanotecnologia em muitas áreas relacionadas à biologia, como diagnóstico, administração de medicamentos e imagens moleculares, estão sendo intensamente pesquisadas e seus resultados estão bem satisfatórios (FIGUEIRAS; COIMBRA; VEIGA, 2014).

Observa-se uma infinidade de produtos médicos contendo nanomateriais que estão atualmente no mercado nos EUA de “nanofármacos” incluem nanomateriais para administração de medicamentos e medicina regenerativa, bem como nanopartículas com atividades antibacterianas ou nanoestruturas funcionais usadas para detecção de biomarcadores, como nanobiochips, nanoeletrodos ou nanobiossensores (KANG; LEE, 2022; BANSAL et al., 2017). Como por exemplo o Doxorubicina Lipossomal (Doxil), que é um medicamento usado no tratamento de câncer de mama e outros tipos de câncer de ovário. Abraxane, utilizado no tratamento de diversos tipos de câncer, Nanopartículas de prata, algumas pomadas e curativos contêm nanopartículas de prata, que são utilizadas para prevenir infecções em feridas. Nanopartículas de ferro, usado em imagem por ressonância magnética e Nanopartículas de lipídios para RNA, mensageiro (mRNA) as vacinas de nRNA COVID-19, como Pfizer-BioNtech e a Moderna, utilizam das nanopartículas (WEISSIG; PETTINGER; MURDOCK, 2014).

A doença de Alzheimer (DA) é a condição neurodegenerativa mais comum relacionada à idade, cujos sintomas cognitivos e neuropsiquiátricos levam a uma progressiva limitação e, eventualmente, incapacitação. A DA é classificada como uma forma de demência neurodegenerativa, e sua característica mais proeminente é a acumulação de placas amiloides fora das células nervosas, acompanhado de emaranhados neurofibrilares dentro das células nervosas. Estudos indicam que a presença dessas placas contribui para um declínio cognitivo gradual (SINGH et al., 2016).

Na maioria dos casos, o primeiro sinal clínico é a perda de memória recente, enquanto as memórias antigas permanecem intactas até uma fase posterior da doença. Além disso, o paciente enfrenta dificuldades com atenção, expressão verbal, bem como a deterioração de outras habilidades cognitivas à medida que a doença avança. Isso inclui a capacidade de realizar cálculos, competência visuoespacial e a habilidade de lidar com objetos comuns e ferramentas. A vigilância e a lucidez do paciente não são afetadas até que a doença esteja em estágios muito avançados. A fraqueza motora não é uma característica observada, embora contraturas musculares se tornem quase universais em estágios avançados da doença (FALCO et al., 2016).

Diante os expostos, o presente trabalho tem como objetivo elucidar as aplicações da nanotecnologia e seu funcionamento como ferramenta de aprimoramento no diagnóstico e tratamento da Doença de Alzheimer, abordando assuntos como, aspectos fisiológicos da DA e formas como a nanotecnologia pode ser aplicada na área da biomedicina em busca da evolução acerca desta doença.

2. METODOLOGIA

Esse estudo trata-se de uma revisão da literatura efetuando uma investigação em plataformas digitais de busca científica como PubMed, Biblioteca Virtual da Saúde (BVS), *Scientific Electronic Library Online* (Scielo), Literatura LatinoAmericana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs) e Google Acadêmico (Google Scholar).

Numa primeira fase, efetuou-se a pesquisa dos artigos científicos contidos nas plataformas científicas previamente citadas para definir e desenvolver os aspectos relacionados ao tema a ser apresentado: ELUCIDAÇÕES SOBRE A NANOTECNOLOGIA NA DOENÇA DO ALZHEIMER, incluindo as nanopartículas desenvolvidas, as técnicas mais promissoras e a toxicidade dos nanomateriais. A pesquisa

fez-se através da análise de palavras-chave presentes nos títulos, nos resumos e nos termos indexados que descrevem os artigos.

A busca dos artigos foi realizada empregando palavras chaves como: “Doença de Alzheimer”, “*Alzheimer’s disease*”, “Nanotecnologia”, “*Nanotechnology*” sendo realizadas buscas com as palavras-chaves separadas e mescladas. Os critérios de inclusão utilizados neste trabalho foram artigos científicos completos relacionados ao tema ligado a nanotecnologia e Alzheimer, publicados entre os anos de 2013 e 2023, com exceção de documentos históricos, de língua portuguesa e inglesa. Os critérios de exclusão foram artigos incompletos, duplicados, artigos que fogem do tema principal e que não respondessem à questão norteadora.

3. Desenvolvimento

Primeiras evidências da Doença de Alzheimer

A Doença de Alzheimer (DA) foi descoberta pelo médico psiquiatra Alois Alzheimer, em 1906, ao descrever pela primeira vez uma forma de demência presente em uma paciente de 51 anos que apresentou problemas de linguagem e memória com piora progressiva, falecendo poucos anos depois do início das consultas. Na autópsia, foi observado acúmulo de placas amiloides no espaço extracelular e lesões neurofilamentares dentro dos neurônios por todo o córtex cerebral, características marcantes da doença de Alzheimer, que assim foi apelidada tempos depois por um professor de psiquiatria, alemão, chamado Emil Kraepelin (POIRIER; GAUTHIER, 2016).

A diminuição da habilidade intelectual é a causa mais frequente da perda de qualidade de vida em idosos. Declínios cognitivos que dificultam a velocidade de aprendizagem em um período de tempo relativamente curto não fazem parte do curso normal do envelhecimento. Esse declínio intelectual é caracterizado por doenças cerebrais que envolvem a morte e a destruição de células neuronais, provocando privação de energia, anormalidades metabólicas e desestabilização de neurotransmissores (FALCO et al., 2016).

Manifestação e Neurobiologia da Doença de Alzheimer

Em 1907, é publicado um caso de demência pré-senil do ponto de vista anatomopatológico e clínico. O autor Aloysius Alzheimer relata que a paciente apresentava um quadro clínico diferente das doenças conhecidas como insanidade, e que, do ponto de

vista anatômico houve achados diversos, diferentes dos processos patológicos já descritos antes (ALZHEIMER, 1907).

Em seu relato, Alzheimer descreve:

Aos 51 anos, uma mulher apresentou ciúmes do marido como primeiro sintoma evidente de sua doença. Logo uma rápida deterioração progressiva da memória tornou-se aparente; ela não conseguia se orientar na própria casa. Mudava objetos de lugar, e muitas vezes acreditava que alguém queria matá-la e gritava. No hospital psiquiátrico, seu comportamento era marcado pela perplexidade. Ela estava desorientada no tempo e espaço. Ocasionalmente, salientava que não conseguia compreender coisa alguma e nada lhe era familiar [...]. Sua capacidade de memória estava profundamente prejudicada. Se alguém lhe mostrava objetos, ela em geral era capaz de nomeá-los corretamente, mas logo depois esquecia tudo. Ao ler, confundia linhas, lia soletrando as palavras ou sem entonação, sem fazer sentido. Escrevendo, muitas vezes repetia sílabas ou as omitia e perdia a concentração rapidamente. Ao falar, frequentemente usava frases confusas ou parafraseias (“jarro de leite” em vez de “xícara”). Algumas vezes notava-se que ela ficava travada. Algumas questões, ela claramente não compreendia. Parecia não mais saber o modo de usar alguns objetos. Após quatro anos e meio de doença, ocorre a morte. No estágio final, a paciente apresentava completo estupor e permanecia com as pernas dobradas junto de si, estava incontinente e, apesar de todo o cuidado, havia desenvolvido escaras de decúbito (ALZHEIMER, 1907).

Na primeira descrição das alterações histopatológicas clássicas da DA no ano de 1907, o Dr. Alzheimer descreve:

[...] Dentro de células aparentemente normais, uma ou algumas fibrilas destacam-se nitidamente por sua espessura e impregnação [foi usado o método de prata de Bielschowsky]. Mais à frente, muitas fibrilas paralelas com as mesmas mudanças aparecem. Essas fibrilas agregam-se em feixes densos e eventualmente emergem na superfície da célula. Finalmente, o núcleo e a célula fragmentam-se, e apenas um feixe emaranhado de fibras indica onde antes havia uma célula ganglionar. Como essas fibras podem ser coradas por corantes diferentes dos usados para corar neurofibrilas normais, uma mudança química na substância fibrilar deve ter ocorrido. Essa pode ser a razão para as fibrilas sobreviverem ao desaparecimento da célula [...] por todo o córtex, particularmente nas camadas superiores, encontra-se tex cerebral, que pode ser reconhecida sem coloração e é bastante resistente à coloração. No último parágrafo do texto, são identificadas as poucas alterações vasculares observadas, reforçando a ideia de que se trata de uma doença não descrita anteriormente: [...] tudo considerado, obviamente estamos diante de um processo patológico peculiar [...]. Estas observações deveriam fazer com que não nos satisfizéssemos em tentar, com grande esforço, enquadrar um quadro clinicamente obscuro em uma categoria de doença que conhecemos. Eventualmente conseguiremos isolar doenças individuais das grandes categorias de doenças de manuais, e definir essas doenças de modo clinicamente mais claro (ALZHEIMER, 1907).

As demências são caracterizadas por, no mínimo, dois déficits cognitivos, como o de memória, associados a, pelo menos, outro comprometimento de funções cotidianas do indivíduo. Por isso se considera que a perda das habilidades intelectuais é a causa mais frequente que promove a perda da qualidade de vida nos pacientes acometidos com a doença, principalmente os idosos (GOMIDE et al., 2022).

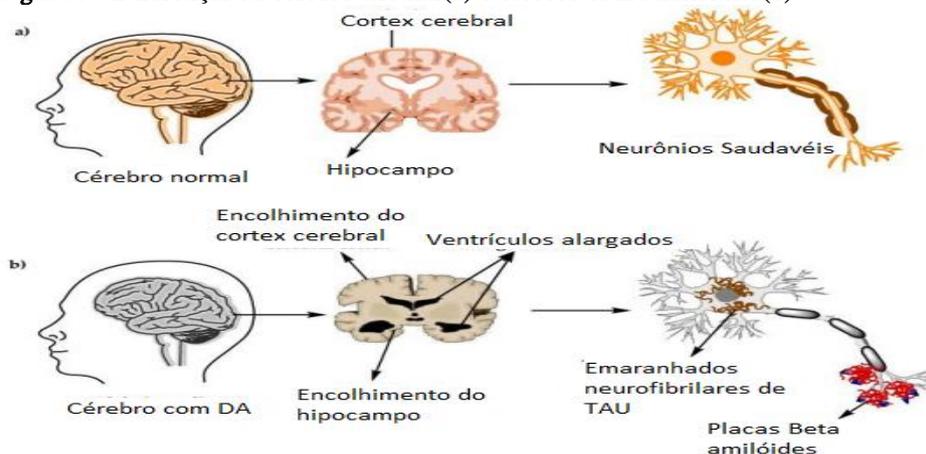
O declínio cognitivo em um curto período de tempo impacta profundamente as habilidades mais fundamentais de um indivíduo e interrompe o processo fisiológico normal do envelhecimento. Esse declínio intelectual é frequentemente associado a doenças cerebrais específicas que causam a morte e a destruição de células neuronais, resultando em uma série de efeitos adversos, como privação de energia, anormalidades metabólicas e desestabilização de neurotransmissores. No Alzheimer, por exemplo, ocorre a formação de placas de proteína beta-amiloide e emaranhados de proteína tau, que levam à morte progressiva das células nervosas. Isso resulta na perda irreversível de neurônios em áreas-chave do cérebro envolvidas na memória e no pensamento (TALMELLI *et al.*, 2013; GOMIDE *et al.*, 2022).

A deterioração das células nervosas reduz a capacidade do cérebro de receber e processar energia de maneira eficaz, causando privação. Isso resulta em uma diminuição do suprimento de glicose e outros nutrientes essenciais, prejudicando a função cerebral. Além de que o declínio cognitivo muitas vezes está ligado a anormalidades metabólicas, como disfunções na regulação do açúcar no sangue e na metabolização de lipídios. Essas irregularidades contribuem para a progressão da doença, além da desestabilização de neurotransmissores (LOPES *et al.*, 2018; FERREIRA; ESTEVES, 2020; DE OLIVEIRA ANDRADE *et al.*, 2022).

Patogenicidade nas doenças neurodegenerativas

A principal distinção entre um cérebro normal e um cérebro com Alzheimer é a presença dessas placas e emaranhados (figura 1). Essas anormalidades interferem nas funções cerebrais normais e desencadeiam a degeneração progressiva das células cerebrais, resultando na perda gradual das funções cognitivas (CONCEIÇÃO; BURZYNSKI, 2021).

Figura 1 – Diferenças do cérebro normal(a) e cérebro com Alzheimer(b)



Fonte: Conceição; Burzynski, 2021.

A) Cérebro normal: Este não apresenta doenças degenerativas e exhibe estruturas bem preservadas e corretamente delimitadas. B) Cérebro afetado pela doença de Alzheimer: Neste caso, há evidências de encolhimento do córtex cerebral e do hipocampo, com o alargamento dos ventrículos cerebrais. Essas mudanças são resultadas do acúmulo de placas de proteína beta-amiloide e emaranhados de proteína tau nos neurônios.

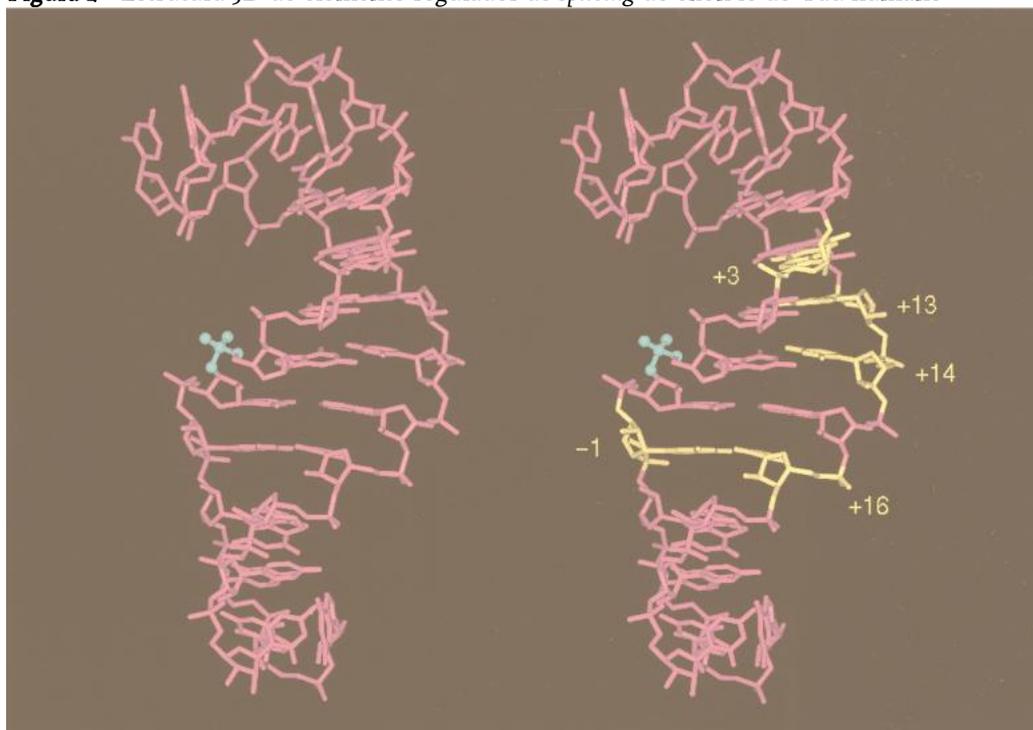
O cérebro acometido pelo Alzheimer também apresenta uma redução no tamanho e no peso, especialmente em áreas como o hipocampo, que é fundamental para a formação de novas memórias. Conforme a doença progride, outras regiões do cérebro também são afetadas. Estudos destacam que a redução no tamanho do cérebro em pacientes com Alzheimer é progressiva e varia entre 2,0 a 3,1% no volume cerebral total anualmente, fatores como idade do paciente, a gravidade da doença influenciar (DE MELO et al., 2019).

O acúmulo das proteínas Beta-amiloide e Tau, são descritas como fatores etiológicos da doença de Alzheimer, elas formam placas e emaranhados em regiões pontuais do cérebro que inibem as sinapses neuronais que são necessárias para o correto funcionamento do sistema nervoso central (COSTA et al., 2021).

A beta amiloide (β A) trata-se de um peptídeo de comprimento variável (39-43 aminoácidos), é um produto natural do metabolismo da proteína precursora de amiloide (APP). A APP é expressa em muitas células e tecidos do corpo, incluindo neurônios, células musculares lisas da parede vascular e plaquetas. Sabe-se também que sua expressão está aumentada durante fenômenos de estresse celular, embora sejam desconhecidos os mecanismos que induzem esse aumento ou sua relação com o desenvolvimento da doença (RODRIGUES; SOARES, 2022).

O gene que codifica a proteína Tau está localizado no cromossomo 17 e produz um mRNA que é processado dando origem a até 6 isoformas diferentes. Essas isoformas diferem entre si na presença ou ausência dos éxons 2, 3 e 10; as combinações desses éxons são aquelas que originam as 6 isoformas (figura 2). O tipo de isoforma que se agrega em cada tipo de doença neurodegenerativa é relativamente específico; assim, enquanto na DA as 6 isoformas fazem parte dos emaranhados neurofibrilares, na PSP são observadas apenas as isoformas que contêm o éxon 10.

Figura 2 - Estrutura 3D do elemento regulador de *splicing* do éxon 10 do Tau humano



Fonte: Varane et al., 1999.

O local onde essas proteínas se encontram apontam os indícios que determinam as características expressas – sinais e sintomas – da Doença de Alzheimer, ocasionando lesões irreversíveis em nível celular, como a degeneração neurofibrilar que diz respeito ao espessamento e torção das neurofibrilas localizadas no núcleo perinuclear dos neurônios, podendo alterar os constituintes celulares gerais (COSTA et al., 2021).

A beta-amiloide está associada à ajuda do sistema imunológico e do sistema nervoso central, que atua na captura de microrganismos que atravessam a barreira hematoencefálica. Formas deficientes dessa proteína, que ocorrem quando a beta amiloide se aglomeram e começam a criar placas senis, ao contrário de permanecerem livres no corpo, causando alterações significativas nas células nervosas, principalmente a destruição dos dendritos, que é a comunicação nos neurônios (JAQUES et al., 2023).

Em células nervosas saudáveis, a proteína TAU ajuda a formar e estabilizar os microtúbulos, que são essenciais para a comunicação entre os neurônios. Em pacientes com doença de Alzheimer, a proteína tau para de funcionar adequadamente quando se separa dos microtúbulos e produz uma forma desorganizada que os obstrui. As células cerebrais degeneram e morrem diante da inibição das sinapses neuronais, levando à perda de memória e de certas funções (COSTA et al., 2021; JAQUES et al., 2023).

Terapêuticas adotadas na doença de Alzheimer

Existem inúmeras limitações associadas à terapia atual, e a estratégia intranasal tem se demonstrado uma rota promissora para a entrega de drogas ao cérebro. Os medicamentos atualmente aprovados para o tratamento das deficiências cognitivas na DA são baseados na modulação de neurotransmissores ou enzimas. Os inibidores da acetilcolinesterase (AChE) estão associados a efeitos adversos gastrointestinais, como náuseas e vômitos, que mais comumente levam à descontinuação do tratamento (DOS SANTOS et al., 2018).

Os inibidores da colinesterase são prescritos para tratar sintomas relacionados à memória, pensamento, linguagem, julgamento e outros processos de pensamento. Podem ser citados três tipos diferentes. Os inibidores da colinesterase comumente prescritos são: Donepezil, que é aprovado para tratar todas as fases da doença de Alzheimer. Galantamina, aprovado para estágios leves a moderados. Rivastigmina, aprovado também para Alzheimer leve a moderado como demência leve a moderada associada à doença de Parkinson (SOUZA; MENEGUCCI; 2023).

A abordagem farmacológica atual para o tratamento da DA é baseada na prevenção vascular e terapia sintomática com inibidores da colinesterase e antagonistas do N-metil-D-aspartato (NMDA). Os inibidores da colinesterase estão incluídos em drogas como donepezil, rivastigmina, galantamina e tacrina. Essas drogas agem inibindo a ação da AChE e otimizando os níveis de acetilcolina disponíveis para estimulação pós-sináptica (PINTO et al., 2015).

Tabela 1. Esquema de prescrição e estágio da doença

Droga	Estágio da prescrição
Donepezil	Todas as fases da Alzheimer
Galantamina	Estágios leves a moderados
Rivastigmina	Estágios leves a moderados, associados ou não à doença de Parkinson.

Fonte: Própria

Nanotecnologia

O mecanismo convencional de entrega de drogas utilizado para sua distribuição tem se tornado obsoleto, resultando em diminuição da aplicabilidade terapêutica, existem

diversas dificuldades em utilizar produtos, entre elas podem incluir complexidade molecular, solubilidade limitada, reatividade do grupo funcional e instabilidade geral. As restrições limitantes críticas na utilização de medicamentos direcionados ao SNC incluem a Barreira Hematoencefálica (DE SOUSA et al., 2023).

A entrega de drogas usando nanopartículas é uma técnica favorável para aumentar a penetração de inúmeros agentes terapêuticos no SNC, reduzindo as demandas de dose e causando menos efeitos colaterais. Diferentes tipos de nanopartículas podem ser habilitados para entregar a droga às células-alvo no órgão. As nanopartículas estão disponíveis em muitas formas, como emulsões, cristais líquidos, nanobastões e nanopartículas lipídicas sólidas, dentre outras (SBALQUEIRO et al., 2018).

Assim, vincular os fármacos com nanopartículas será uma abordagem promissora em neuro terapêutica. Em um estudo foi demonstrado que a quercetina suprime a agregação do peptídeo beta-amilóide, sugerindo seu potencial considerável como agente neuroprotetor. No entanto, devido à solubilidade limitada da quercetina e metabolismo substancial, alcançar suas vantagens é excepcionalmente desafiador. As nanopartículas que encapsulam a quercetina com nanopartículas lipídicas sólidas e transportadores lipídicos nanoestruturados são funcionalizadas com transferrina, levando as nanopartículas a atravessar a barreira hematoencefálica através dos receptores de transferrina (CRUZ-LOPES et al., 2022).

3229

Esses receptores são mais expressos nas células endoteliais dos vasos sanguíneos do cérebro. Eles também demonstraram a inibição de beta amiloide pelo complexo NLC-transferrina por meio de seus estudos de beta-amilóide (RAJAMANICKAM; MANJU, 2022).

Inúmeros estudos em relação a esses sistemas de tratamento feitos no mundo todo trouxeram a comprovação da possibilidade da utilização da nanotecnologia para administrar a liberação de fármacos dentro do organismo, dando origem aos fármacos de liberação controlada, essa aplicação se torna muito valiosa no que diz respeito à absorção e administração medicamentosa (RAJAMANICKAM; MANJU, 2022). O estudo de Pinheiro et al., (2020) evidenciaram com sucesso o uso de nanopartículas encapsuladas de quercetina para o tratamento da DA.

A nanotecnologia traz inúmeras utilizações no uso de fármacos nanoestruturados em carreadores como nanobastões, nanoesferas, nanopartículas, nanotubos, chips, dendrímeros,

nanorobôs, ou mesmo, em situações onde o próprio agente ativo seja o carreador (VIEIRA; GAMARRA, 2016).

Segundo Rajamanickam e Manju (2022), podemos citar várias vantagens da nanotecnologia aplicada aos fármacos, como, por exemplo:

- Manter o fármaco protegido em casos de alguma instabilidade em potencial do organismo, conservando os níveis plasmáticos em concentração contínua;
- Aumentar a efetividade do tratamento;
- Reduzir consideravelmente a toxicidade, pelo fato de diminuir os picos plasmáticos de concentração máxima;
- Reduzir a instabilidade e deterioração de substâncias altamente sensíveis;
- Permitir a liberação controlada e gradativa do medicamento, por estimular o modo e ambiente que se encontram, como sensibilidade à variação de temperatura ou pH;
- Possibilitar o direcionamento de fármacos a alvos específicos (sítio-especificidade);
- Reduzir a dose de tratamento e a quantidade de administrações;
- Melhorar as taxas de aceitação da terapia medicamentosa pelo paciente. Em contrapartida das grandes e variadas vantagens, alguns pontos negativos devem ser lembrados, tais como custos aumentados em relação às elaborações farmacêuticas convencionais, índices de possibilidade de toxicidade e ausência de biocompatibilidade dos materiais usados.

A utilização de fármacos em nanoplateformas ou nanodispositivos resulta no aprimoramento de sua farmacocinética e farmacodinâmica, bem como podem apresentar toxicidade mínima. Por um lado, um aspecto essencial no desenvolvimento da nanomedicina é a liberação controlada de drogas nos locais da doença. A eficácia de um tratamento pode ser aumentada pela incorporação de sistemas de administração de medicamentos baseados em nanotecnologia (DE SOUSA et al., 2023).

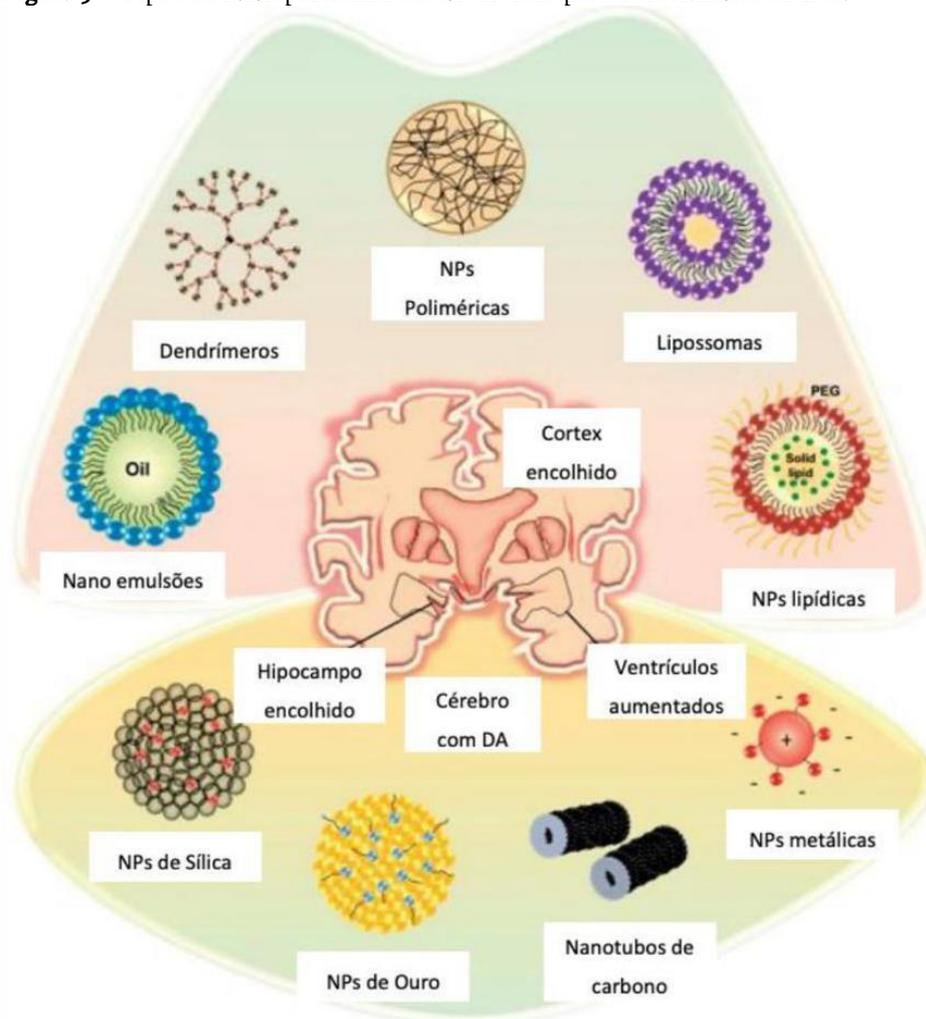
Nanopartículas no tratamento do Alzheimer

Uma nova e promissora abordagem para o tratamento da DA reside no desenvolvimento de nanopartículas capazes de atravessar a BHE e atuar diretamente sobre as causas da doença, como na dissolução de placas senis e emaranhados neurofibrilares (KARTHIVASHAN et al., 2018).

Até à data, já foram realizados diversos estudos promissores, porém, ainda nenhum foi aprovado para testes em humanos, devido à possibilidade de desencadear efeitos colaterais graves e imprevisíveis (KARTHIVASHAN et al., 2018). As propriedades físico-

químicas das nanopartículas encontram-se intimamente relacionadas com o seu tamanho, forma, material, características da superfície, entre outras, nesse sentido foram desenvolvidas várias formulações (Figura 3), que procuram dar resposta a um problema comum - o tratamento da DA (SAJID; PLOTKA-WASYLKA, 2020).

Figura 3 – Tipos de Nanopartículas desenvolvidas para o tratamento da DA.



Fonte: Adaptado de Karthivashan et al., 2018.

Entre as técnicas analisadas, as que mais se realçam são aquelas que têm como alvo terapêutico os monómeros A β e a hiperfosforilação da proteína tau. Além disso, as melhores técnicas são aquelas que garantem que as nanopartículas são capazes de atravessar a barreira hematoencefálica, atingir o seu alvo terapêutico, bem como garantir que estas partículas não induzem efeitos tóxicos no organismo. Atualmente, as nanopartículas mais utilizadas no desenvolvimento de novas terapias para a DA assentam em íons metálicos, como o ouro, e polímeros biodegradáveis, como o PLGA. (CRUZ-LOPES et al., 2022).

Pesquisas revelaram que nanopartículas feitas de PLGA, carregadas com o fator de crescimento vascular endotelial (VEGF-NS), demonstraram a capacidade de reduzir a acumulação do peptídeo β -amilóide. Isso resultou em uma diminuição subsequente na perda de neurônios e na ocorrência de anomalias vasculares cerebrais (HERRÁN et al., 2013; BARANOWSKA-WÓJCIK; SZWAJGIER, 2020).

Uma pesquisa conduzida sobre o impacto das nanopartículas de óxido de zinco (ZnONPs) na inibição da formação de produtos finais de glicólise avançada (AGEs), associados ao desenvolvimento da doença de Alzheimer, revelou que as ZnONPs funcionam como potentes antioxidantes, capazes de prevenir a formação de AGEs. Isso, por sua vez, protege a estrutura proteica e sugere que essas nanopartículas têm potencial promissor na prevenção ou reversão de patologias primárias do sistema nervoso central (ASHRAF et al., 2018; BARANOWSKA-WÓJCIK; SZWAJGIER, 2020).

Outros estudos sobre o impacto de nanolipossomas na agregação de peptídeos β -amilóide (1-42) indicaram que os nanolipossomas contendo curcumina ou seus derivados são capazes de inibir a formação de $A\beta$ fibroso e oligomérico *in vitro*. Isso tem implicações significativas no tratamento da doença de Alzheimer (BARANOWSKA-WÓJCIK; SZWAJGIER, 2020).

3232

Adicionalmente, no que diz respeito ao efeito desses nanomateriais, foi observado que os nanolipossomas derivados de um peptídeo originado do domínio de ligação ao receptor da apolipoproteína E (APOE) conseguem atravessar a barreira hematoencefálica (BHE). Após a administração de nanolipossomas funcionais em ratos transgênicos APOE/presenilina 1, ocorreu a inibição da formação e desagregação de sistemas $A\beta$ *in vitro*. Além disso, a coroa de polietilenoglicol (PEG) em nanopartículas poliméricas de longa circulação (NPs) demonstrou a capacidade de reter $A\beta$ tóxico, tanto em solução quanto no soro sanguíneo (NASR; WAHDAN, 2019; BARANOWSKA-WÓJCIK; SZWAJGIER, 2020).

Uma abordagem notável foi a combinação de polietilenoglicol (PEG), lectina *Solanum tuberosum* (STL) e polilactídeo poliglicólico (PLGA) para criar uma nanopartícula carregada com fator de crescimento de fibroblastos básicos. Este tratamento mostrou resultados significativos no contexto da doença de Alzheimer. Vale ressaltar que as nanopartículas foram administradas por via intranasal, permitindo uma administração

mais eficaz em comparação com a administração intravenosa (ARYA et al., 2019; ZHANG et al., 2019).

DISCUSSÃO

Falco et al., (2016) e Coelho-Filho; Barbosa (2023) citam que a maioria das opções terapêuticas em estudo baseiam-se na sua eficácia na inibição da formação de aglomerados de proteínas β -amilóides e na dissolução de fibrilas pré-formadas. No entanto, a maioria destas tentativas falhou, levantando questões sobre a eficácia desta abordagem.

Portanto, outra possível abordagem terapêutica citada por Menghani et al., (2021) e Zeng et al., (2021) é atuar na hiperfosforilação da proteína tau. NPs feitos de polímeros biodegradáveis e biocompatíveis como o PLGA são uma abordagem promissora e segura e são amplamente utilizados nesses estudos. A associação com princípios ativos farmacológicos ou naturais, como a cúrcuma, garante a sua biocompatibilidade, biodegradabilidade e a necessária eficácia na redução dos níveis intracelulares de tau hiperfosforilada, inibição da apoptose, entre outras. Reduz o estresse oxidativo, alivia os sintomas da doença de Alzheimer e restaura algumas habilidades cognitivas. Uma característica fundamental da DA é o aumento da produção de ROS. Partículas de ouro e partículas de PLGA aliviaram efetivamente o estresse oxidativo e aumentaram a viabilidade celular como visto nos achados de Gao et al., (2015).

Os estudos realizados mostram-se promissor na reversão dos sintomas associados à DA, enquanto os tratamentos atualmente aprovados apenas atrasam o desenvolvimento da DA como corroboram Cruz-Lopes et al., (2022). A NP tem ainda menos efeitos colaterais do que os tratamentos tradicionais e pode melhorar a qualidade de vida dos pacientes como cita De Sousa et al., (2023), sobre a falha terapêutica ocorre frequentemente devido à farmacocinética e farmacodinâmica desfavoráveis das drogas. A falha da farmacoterapia é o resultado da química física inadequada das drogas (como hidrofobicidade), absorção desfavorável pelas membranas biológicas, parâmetros farmacocinéticos desfavoráveis (como metabolismo intenso e plasmático), instabilidade das drogas (oxidação, hidrólise ou fotólise) e toxicidade aos tecidos (hepatotoxicidade, neurotoxicidade ou toxicidade renal)

No entanto, a potencial toxicidade a longo prazo das NPs é desconhecida, uma vez que o tratamento necessita ser administrado durante um longo período de tempo e pode levar à acumulação de metais pesados, como ouro e ingredientes ativos, como a cúrcuma, no

organismo como observado por Kassem, Ibrahim e Farhana (2020). Nenhum estudo ainda foi capaz de estimar os resultados desses tratamentos.

Para avançar ainda mais no uso seguro de nanopartículas na medicina, é necessário estudos contínuos para avaliar os efeitos inflamatórios e oxidativos das nanopartículas. A maioria dos estudos concentrou-se nos efeitos agudos das nanopartículas, futuramente necessitarão avaliar os riscos associados à exposição a longo prazo às nanopartículas.

A segurança dos nanomateriais é avaliada com base nas diretrizes existentes e não há respostas disponíveis, é necessário obter informação específica e suficiente sobre os riscos que podem surgir da sua utilização. Embora o desenvolvimento de nanopartículas ocorra há mais de 30 anos, os métodos e protocolos padrão necessários para garantir a segurança biológica das nanopartículas ainda não foram desenvolvidos, dificultando a utilização destas terapias em humanos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A eficácia dos medicamentos nanotecnológicos no tratamento da doença de Alzheimer ainda é uma área de pesquisa em desenvolvimento. A nanotecnologia envolve o uso de materiais e técnicas em escala nanométrica para diagnosticar, prevenir e tratar doenças.

Algumas abordagens em desenvolvimento utilizam nanotransportadores para direcionar medicamentos diretamente para as células afetadas pelo Alzheimer, permitindo uma ação mais precisa e reduzindo os efeitos colaterais. Esses transportadores podem ajudar a aumentar a biodisponibilidade e o tempo de permanência do medicamento no cérebro.

Além disso, há pesquisas em andamento para desenvolver nanossensores capazes de detectar e sinalizar a presença de placas amiloides, que são características da doença de Alzheimer. Esses nanossensores poderiam ser usados para diagnóstico precoce e monitoramento da progressão da doença.

No entanto, enquanto os estudos sobre medicamentos nanotecnológicos são promissores, ainda é necessário realizar mais pesquisas e testes clínicos para garantir sua eficácia e segurança. É importante lembrar que cada paciente é único e pode responder de maneira diferente aos tratamentos. Portanto, é essencial consultar um médico especializado para avaliar as opções de tratamento mais adequadas para cada caso.

REFERÊNCIAS

ALZHEIMER, Alois. Uber eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. **All Z Psychiatr**, v. 64, p. 146-148, 1907.

ARYA, M. A. et al. Nanotechnology approaches for enhanced CNS delivery in treating Alzheimer's disease. **Journal of drug delivery science and technology**, v. 51, p. 297-309, 2019.

ASHRAF, Jalaluddin M. et al. Inhibiting effect of zinc oxide nanoparticles on advanced glycation products and oxidative modifications: a potential tool to counteract oxidative stress in neurodegenerative diseases. **Molecular Neurobiology**, v. 55, p. 7438-7452, 2018.

BANSAL, Kuldeep et al. Nanopharmacy: Exploratory Methods for Polymeric Materials. **Pharmaceutical Nanotechnology, 2 Volumes: Innovation and Production**, 2017.

BARANOWSKA-WÓJCIK, Ewa; SZWAJGIER, Dominik. Alzheimer's disease: Review of current nanotechnological therapeutic strategies. Expert review of neurotherapeutics, v. 20, n. 3, p. 271-279, 2020.

BHUSHAN, Bharat. Introduction to nanotechnology. **Springer handbook of nanotechnology**, p. 1-19, 2017.

COELHO FILHO, Lucas Neves; BARBOSA, Maria Fernanda Drumond. Doença de Alzheimer: Novas Abordagens Terapêuticas. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**, v. 5, n. 4, p. 2270-2278, 2023.

CONCEIÇÃO, Isadora; BURZYNSKI, Welington. **Exercício Físico na Memória e Cognição, uma Alternativa de Tratamento na Doença de Alzheimer: Uma Revisão Sistemática**. 2021.

COSTA, Luisy Karen Lemos et al. ALZHEIMER E SUAS BASES FISIOPATOLÓGICAS. **Revista Multidisciplinar em Saúde**, v. 2, n. 3, p. 93-93, 2021.

CRUZ-LOPES, Luísa et al. Nanopartículas no tratamento da doença de alzheimer. **Millenium-Revista de Educação, Tecnologias e Saúde**, v. 2, n. 10 especial, 2022.

DE MELO, Silvana Regina et al. O desafio para compreender a morfologia cerebral: da visualização à quantificação. **Saúde e Pesquisa**, v. 12, n. 1, p. 97-106, 2019.

DE OLIVEIRA ANDRADE, Taynara Matos et al. O processo neuroinflamatório e sintomatologia na doença de Alzheimer: Uma revisão bibliográfica: The neuroinflammatory process and symptomatology in Alzheimer's disease: a literature review. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 5, n. 6, p. 22790-22799, 2022.

DE SOUSA, Wanderson Fortes et al. NANOTECNOLOGIA COMO FERRAMENTA FARMACOCINÉTICA PARA O TRATAMENTO DE DOENÇAS NEUROLÓGICAS. **Revista Contemporânea**, v. 3, n. 07, p. 9008-9029, 2023.

DOS SANTOS, Picanco et al. Alzheimer's disease: a review from the pathophysiology to diagnosis, new perspectives for pharmacological treatment. **Current medicinal chemistry**, v. 25, n. 26, p. 3141-3159, 2018.

FALCO, Anna De et al. Doença de Alzheimer: hipóteses etiológicas e perspectivas de tratamento. **Química Nova**, v. 39, p. 63-80, 2016.

FERREIRA, João Vitor Gandra Soares; ESTEVES, Ana Paula. DOENÇA DE ALZHEIMER: OS DESAFIOS DO CUIDADO. **Revista de Medicina de Família e Saúde Mental**, v. 2, n. 1, 2020.

FIGUEIRAS, Ana Rita Ramalho; COIMBRA, André Brito; VEIGA, Francisco José Baptista. Nanotecnologia na saúde: aplicações e perspectivas. **Boletim Informativo Geum**, v. 5, n. 2, p. 14, 2014.

GAO, Nan et al. Gold-Nanoparticle-Based Multifunctional Amyloid- β Inhibitor against Alzheimer's Disease. **Chemistry–A European Journal**, v. 21, n. 2, p. 829-835, 2015.

GOMIDE, Maria Eduarda Marini Amante et al. Uma abordagem geral da demência: Doença de Alzheimer e Demência Vascular. **Revista Eletrônica Acervo Médico**, v. 18, p. e11047-e11047, 2022.

HERRÁN, Enara et al. VEGF-releasing biodegradable nanospheres administered by craniotomy: a novel therapeutic approach in the APP/Ps1 mouse model of Alzheimer's disease. **Journal of Controlled Release**, v. 170, n. 1, p. 111-119, 2013.

3236

HULLA, J. E.; SAHU, S. C.; HAYES, A. W. Nanotechnology: History and future. **Human & experimental toxicology**, v. 34, n. 12, p. 1318-1321, 2015.

JAQUES, Uly et al. Possíveis mecanismos fisiopatológicos da doença de Alzheimer: revisão de literatura. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 6, n. 2, p. 6672-6689, 2023.

KANG, Mijeong; LEE, Seunghun. Graphene for nanobiosensors and nanobiochips. In: Multifaceted Biomedical Applications of Graphene. **Singapore: Springer Singapore**, 2022. p. 203-232.

KARTHIVASHAN, Govindarajan et al. Therapeutic strategies and nano-drug delivery applications in management of ageing Alzheimer's disease. **Drug delivery**, v. 25, n. 1, p. 307-320, 2018.

KASSEM, Lamyaa M.; IBRAHIM, Nada A.; FARHANA, Ayesha S. Nanoparticle therapy is a promising approach in the management and prevention of many diseases: does it help in curing Alzheimer disease?. **Journal of Nanotechnology**, v. 2020, p. 1-8, 2020.

LOPES, Cleiton Mendes et al. Diabetes mellitus e a doença de Alzheimer. **Arquivos Catarinenses de Medicina**, v. 47, n. 1, p. 159-168, 2018.

MENGHANI, Yash R. et al. A Review: Pharmacological and herbal remedies in The Management of Neurodegenerative disorder (Alzheimer's). **International Journal of Pharmacognosy and Life Science**, v. 2, n. 1, p. 18-27, 2021.

NASR, Maha; WAHDAN, Sara A. Neuroprotective effects of novel nanosystems simultaneously loaded with vinpocetine and piracetam after intranasal administration. **Life sciences**, v. 226, p. 117-129, 2019.

PINHEIRO, R. G. R. et al. Quercetin lipid nanoparticles functionalized with transferrin for Alzheimer's disease. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 148, p. 105314, 2020.

PINTO, Renato Sousa et al. Doença de Alzheimer: Abordagem farmacoterapêutica. **Boletim Informativo Geum**, v. 6, n. 1, p. 16, 2015.

POIRIER, Judes; GAUTHIER, Serge. **Doença de Alzheimer: o guia completo**. MG Editores, 2016.

RAJAMANICKAM, Gayathri; MANJU, S. L. A review on phyto-nanotechnology for therapy of alzheimer's disease. **Indian Journal of Biochemistry and Biophysics (IJBB)**, v. 59, n. 9, p. 867-872, 2022.

RAMSDEN, Jeremy. **Nanotechnology: an introduction**. William Andrew, 2016.

RODRIGUES, Júlia Morales; SOARES, Luana Silva. Associação entre os aspectos genéticos e imunológicos na patogênese do Alzheimer. **Revista Neurociências**, v. 30, p. 1-19, 2022.

3237

SAJID, Muhammad; PŁOTKA-WASYLKA, Justyna. Nanoparticles: Synthesis, characteristics, and applications in analytical and other sciences. **Microchemical Journal**, v. 154, p. 104623, 2020.

SBALQUEIRO, Giovanni et al. Uso da nanotecnologia para o desenvolvimento de fármacos. **Revista Saúde e Desenvolvimento**, v. 12, n. 10, p. 242-252, 2018.

SINGH, Sandeep Kumar et al. Overview of Alzheimer's disease and some therapeutic approaches targeting A β by using several synthetic and herbal compounds. **Oxidative medicine and cellular longevity**, v. 2016, 2016.

SILVA, Thamilly De Paula; PINTO, Giuliano Scombatti. Nanotecnologia e sua Influência na Evolução da Medicina. **Revista Interface Tecnológica**, v. 17, n. 2, p. 269-280, 2020.

SOUZA, Rondineli S.; MENEGUCCI, Dawn Renee. O DIAGNÓSTICO DE ALZHEIMER E COMPROMETIMENTO COGNITIVO: Julgamento clínico e tratamento. **Biofarma-Multidisciplinary Scientific Journal of Biology, Pharmacy and Health**, v. 3, n. 3, 2023.

TALMELLI, Luana Flávia da Silva et al. Doença de Alzheimer: declínio funcional e estágio da demência. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 26, p. 219-225, 2013.

VARANI, Luca et al. Structure of tau exon 10 splicing regulatory element RNA and destabilization by mutations of frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 96, n. 14, p. 8229-8234, 1999.

VIEIRA, Débora Braga; GAMARRA, Lionel Fernel. Avanços na utilização de nanocarreadores no tratamento e no diagnóstico de câncer. **Einstein (São Paulo)**, v. 14, p. 99-103, 2016.

ZENG, Huihui et al. Nanomaterials toward the treatment of Alzheimer's disease: Recent advances and future trends. **Chinese Chemical Letters**, v. 32, n. 6, p. 1857-1868, 2021.

ZHANG, Lei et al. Sustained release of bioactive hydrogen by Pd hydride nanoparticles overcomes Alzheimer's disease. **Biomaterials**, v. 197, p. 393-404, 2019.