



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLOGIA
CURSO DE FARMÁCIA**



BEATRIZ REBELO RODRIGUES

**INOVAÇÕES TECNOLÓGICAS NO SETOR FARMACÊUTICO: A
NANOTECNOLOGIA E SUAS APLICAÇÕES NO TRATAMENTO DA
DOENÇA DE ALZHEIMER.**

Itacoatiara – Amazonas
Julho – 2021

BEATRIZ REBELO RODRIGUES

**INOVAÇÕES TECNOLÓGICAS NO SETOR FARMACÊUTICO: A
NANOTECNOLOGIA E SUAS APLICAÇÕES NO TRATAMENTO DA
DOENÇA DE ALZHEIMER.**

Monografia apresentada ao Instituto de Ciências Exatas e Tecnologia da Universidade Federal do Amazonas como parte dos requisitos necessários para a obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientador(a): Giana Thaís Kaufmann

Itacoatiara – Amazonas
Julho – 2021

Ficha Catalográfica

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

R696i Rodrigues, Beatriz Rebelo
Inovações tecnológicas no setor farmacêutico: a nanotecnologia e suas aplicações no tratamento da doença de Alzheimer / Beatriz Rebelo Rodrigues . 2021
29 f.: il. color; 31 cm.

Orientadora: Giana Thaís Kaufmann
TCC de Graduação (Farmácia) - Universidade Federal do Amazonas.

1. Nanotecnologia. 2. Doença de Alzheimer. 3. Barreira Hematoencefálica. 4. Nanotecnologia aplicada a terapia farmacológica. I. Kaufmann, Giana Thaís. II. Universidade Federal do Amazonas III. Título

“À minha família e professores que foram fundamentais para a minha formação acadêmica.”

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus que foi meu alicerce nos dias difíceis, e a minha família que foi minha fortaleza nestes cinco anos de graduação, e sempre me encorajaram a seguir esta jornada árdua de estudos.

Sou extremamente grata à minha orientadora Giana Kaufmann que foi fundamental para a entrega deste trabalho. A professora Cristiane Vizioli que me direcionou na decisão mais difícil da minha vida e é uma das responsáveis pela finalização deste projeto.

Também agradeço aos meus amigos principalmente a Anyele Ramos que estava comigo nas horas mais improváveis, e meus companheiros de caminhada Rafaela Rolim e Thalison Castro.

ABSTRACT

Alzheimer's disease is considered the degenerative disease with the highest incidence in Brazil. It is responsible for social and economic damages to patients with the disease and their caregivers and family members. Characterized by neuronal atrophy and synapse loss, due to unknown pathophysiology, current medications are responsible for slowing the progression of the disease, since high dosages are required to obtain the therapeutic effect, a factor responsible for several adverse effects, and consequently abandonment of therapy. Nanotechnology is a promising tool for the pharmaceutical industry to improve current and future drugs for the treatment of various neurological disorders. This study aimed to describe the main nanotechnologies applied in the treatment of Alzheimer's disease, through a descriptive and qualitative bibliographic survey, in the main scientific platforms. The entire investigation was carried out in the English language from 2015 to 2021, the search terms were: "Nanoparticles", "Drug delivery system", "Alzheimer's disease", "treatment of Alzheimer's disease". 10 articles were selected with *in vitro* and *in vivo* applications, aiming at the use of biomaterials as a tool for pharmacodynamic and pharmacokinetic improvement. The aforementioned studies have optimized the delivery of drug to the target of action and showed good neuronal activity.

Keywords: Nanoparticles. Alzheimer's disease. Nanotechnology. Pharmaceutical industry.

RESUMO

A doença de Alzheimer é uma enfermidade multifatorial considerada a doença degenerativa de maior incidência no Brasil, sendo responsável por danos sociais e econômicos para o portador da patologia e seus familiares. Caracterizada pela atrofia neuronal e perda de sinapses, sua fisiopatologia não foi elucidada completamente e os medicamentos atuais são responsáveis por retardar a progressão da doença. Entre os medicamentos empregados, os inibidores de acetilcolinesterase são responsáveis por diversos efeitos adversos e, conseqüentemente, o abandono da terapêutica. A nanotecnologia mostra-se um instrumento promissor para a indústria farmacêutica no aperfeiçoamento dos medicamentos atuais e futuros para o tratamento de diversos distúrbios neurológicos, aumentando a biodisponibilidade e diminuindo os efeitos adversos. O presente estudo teve como objetivo descrever as principais nanotecnologias aplicadas no tratamento da doença de Alzheimer, por meio de levantamento bibliográfico descritivo e qualitativo, nas principais plataformas científicas. Toda investigação foi realizada no idioma inglês no período de 2015 a 2021, os termos de pesquisa foram: “Nanoparticles”, “Drug delivery systems”, “Alzheimer's disease”, “treatment of Alzheimer's disease” acompanhados da conjunção “and” com variação de termos. Foram selecionados 10 artigos científicos com aplicações *in vitro* e *in vivo*, visando o emprego de biomateriais como uma ferramenta para melhoramento farmacodinâmico e farmacocinético. Os estudos supracitados otimizaram a entrega de fármaco ao alvo de ação e apresentaram boa atividade neuronal.

Palavras-Chave: Nanopartículas. Doença de Alzheimer. Nanotecnologia. Indústria farmacêutica.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Medicamentos utilizados no tratamento da doença de Alzheimer aprovados pela FDA.	18
Tabela 2. Principais nanotecnologias com fármacos sintéticos aplicadas a doença de Alzheimer	24
Tabela 3. Principais nanotecnologias desenvolvidas para melhoramento dos novos medicamentos e sistema de bloqueio de agregação de beta amiloide a partir de compostos derivados de plantas.	25

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Alterações microscópica no cérebro de pessoas com doença de Alzheimer.....	15
Figura 2. Esquema de clivagem proteolítica da proteína precursora de amiloide ilustrando o processo de agregação e formação do peptídeo insolúvel.....	16
Figura 3. Processo de desestabilização do microtúbulos por hiperfosforilação da proteína Tau	17
Figura 4. Vantagens e desvantagens do emprego de nanotecnologia no tratamento de doenças.	21

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DA	Doença de Alzheimer
BHE	Barreira Hematoencéflica
PT	Porção Terapêtica
SNC	Sistema Nervoso Central
FDA	Food and Drug Administration
ACHE	Enzima acetilcolinesterase

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
2. OBJETIVOS	13
2.1 OBJETIVO GERAL	13
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	13
3. METODOLOGIA	13
4. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	14
4.1 Doença de Alzheimer (DA)	14
4.2 Hipótese Amiloide	15
4.3 Hipótese da proteína Tau	16
4.4 Hipótese Colinérgica	17
4.5 Tratamento Farmacológico Doença de Alzheimer	18
4.6 Limitações no tratamento de Doença de Alzheimer	19
4.6.1 Barreira Hematoencefálica (BHE)	19
4.7 Nanotecnologia Farmacêutica	19
4.7.1 Nanotecnologia aplicada na Terapêutica	20
4.8 Principais nanotecnologias aplicadas ao tratamento da doença de Alzheimer	22
4.8.1 Emprego de nanopartículas no doença de Alzheimer	22
5. CONCLUSÃO	26
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	26

1. INTRODUÇÃO

A demência afeta cerca de 47 milhões de indivíduos em todo mundo, estudos apontam que este número deve triplicar até o ano de 2030, em virtude do avanço significativo nas últimas duas décadas na medicina, e conseqüentemente o aumento na expectativa de vida (YIANNOPOULOU *et al.*, 2020).

A doença de Alzheimer (DA) é a forma mais comum de demência, caracterizada pela perda de memória progressiva e comprometimento cognitivo. Acredita-se que fatores ambientais (doenças cardiovasculares, diabetes, dieta inadequada) e genéticos (mutação genética dominante) estão envolvidos com a patogênese da DA. Embora não haja fisiopatologia delineada, existem três hipóteses que norteiam os estudos de novos fármacos baseados em achados histológicos, bioquímicos e macromoleculares (GOATE *et al.*, 1991; LEVY-LAHAD *et al.*, 1995). Atualmente os medicamentos para esse distúrbio neurodegenerativo apresentam como principal limitação a barreira hematoencefálica (BHE), considerada como peneira seletiva cerebral tem como função impedir a passagem de substâncias tóxicas advindas da corrente sanguínea, assim como agentes farmacológicos para região cerebral (KARTHIVASHAN *et al.*, 2018).

A nanociência é o estudo de estruturas e moléculas em escala nanométrica que varia de 1 a 100 nm. O prefixo “nano” dá-se pelo nomenclatura grega que significa anão ou algo diminuto. A nanotecnologia refere-se a aplicação prática do uso de estruturas medidas em nanoescalas em determinada área de interesse científico (MANSOORI *et al.*, 2005). A ciência e tecnologia em nanoescala tem atraído atenção de várias áreas pela expectativa para solução de problemas que décadas atrás era inimaginável, que afetam a economia, saúde e educação (ROCO *et al.*, 2001). O uso dessa tecnologia na área da medicina tem como objetivo a saúde e bem-estar do ser humano tornando as aplicações terapêuticas como diagnóstico e tratamento eficiente e seguro para os indivíduos (FOND *et al.*, 2013).

A aplicação da nanotecnologia no tratamento da doença de Alzheimer pode ser visto por duas razões: o aumento da população idosa nas próximas décadas, o que torna importante o estudo de novos fármacos, tanto para impedir a progressão da doença como para atenuar os sintomas com intuito de estabelecer qualidade de vida para as pessoas deste grupo etário. (MAHMOUDI *et al.*, 2021)

Na área da saúde, há inúmeros estudos sobre aplicação desta nova tecnologia evidenciando a eficácia em ensaios *in vitro*, sendo considerada uma possível ferramenta para diagnóstico e tratamento de patologias. Desta forma, este estudo teve como objetivo compilar pesquisas científicas sobre a nanotecnologia e suas aplicações no tratamento da doença de Alzheimer durante o período de 2015 a 2021.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Apresentar as principais nanotecnologias como ferramenta de aperfeiçoamento de medicamentos no tratamento da doença de Alzheimer.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever fisiopatologia e terapia medicamentosa;
- Apresentar os obstáculos enfrentados no tratamento da Doença de Alzheimer;
- Conceituar a nanotecnologia aplicada no setor farmacêutico;
- Abordar as principais nanotecnologias empregadas no tratamento de Doença de Alzheimer.

3. METODOLOGIA

Trata-se de um levantamento bibliográfico descritivo e qualitativo, fundamentado nas bases de dados: Pub Med, Med Line e Periódicos CAPES. Toda investigação foi realizada no idioma inglês, com delimitação de publicação no período de 2015 a 2021. Os termos de pesquisa foram: “Nanoparticles”, “Drug delivery system”, “Alzheimer’s disease”, “Treatment of Alzheimer disease” em associação com a conjunção “and” para a maior variabilidade dos resultados.

O critério de inclusão foram estudos que realizaram ensaios pré-clínicos *in vitro* ou em casos raros ensaios *in vivo*, no total foram selecionados 77 (setenta e sete) artigos científicos com base na leitura do resumo. Em consequente, foram selecionados 10 (dez) artigos com leitura integral para apresentar as principais aplicações da nanotecnologia no tratamento da doença de Alzheimer, sendo excluído artigos repetidos e com emprego de nanopartículas similares com modificação apenas da porção terapêutica, tendo em vista o objetivo geral deste trabalho.

4. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

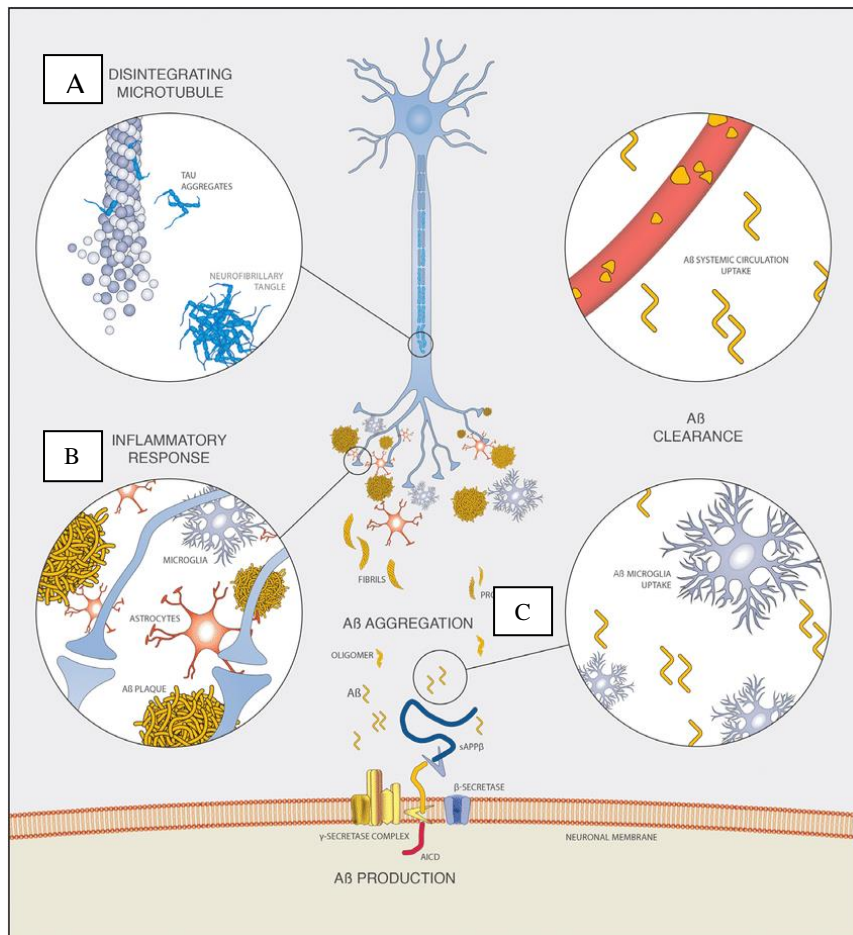
4.1 Doença de Alzheimer (DA)

Em 1907 Aloisius Alzheimer foi o primeiro a descrever o caso de demência pré-senil, sobre uma mulher de 56 anos de idade, que apresentou perda de memória, dificuldade na comunicação e até delírios após cinco anos a paciente veio a óbito (FILHO *et al.*, 2017).

Entre os fatores para desenvolver esta patologia podem estar critérios genéticos e esporádicos, sendo comum a maioria dos casos serem de cunho esporádico caracterizado por doenças preexistentes ou maus-hábitos por exemplo: diabetes, doenças cardiovasculares, traumatismo, estresse e dieta inadequada (LEVY-LAHAD *et al.*, 1995).

Esta doença é silenciosa nos primeiros anos de desenvolvimento e os principais sintomas aparecem quando a neurodegeneração está instalada. Na análise histológica são observadas as placas senis de β amiloide e emaranhado de proteína Tau responsáveis pela atrofia neuronal (Figura 1). (KARTHIVASHAN *et al.*, 2018)

Figura 1: Alterações microscópica no cérebro de pessoas com doença de Alzheimer.



Legenda: A. Desintegração dos microtúbulos; B. Resposta inflamatória; C. Agregação de β amiloide.

Fonte: PANZA *et al.*, 2019

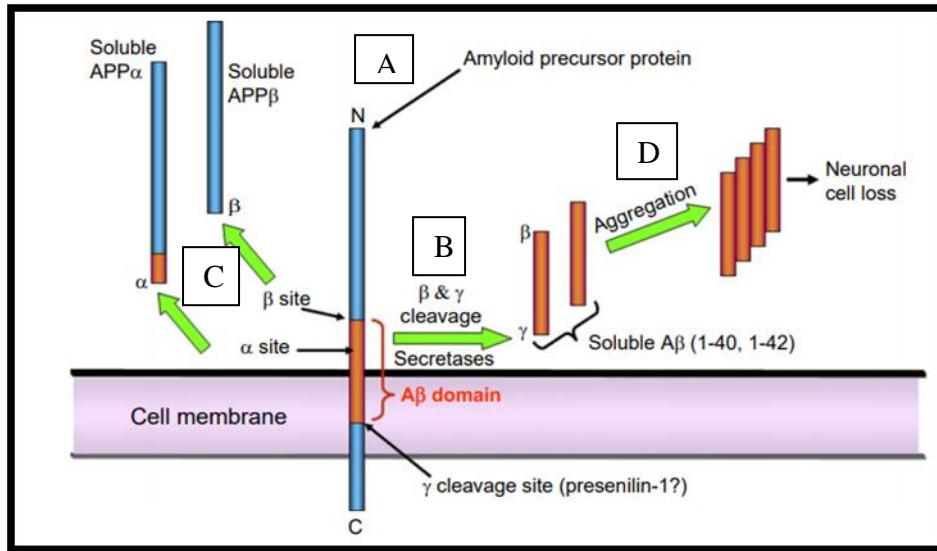
Esta enfermidade não apresenta fisiopatologia elucidada. Entretanto existem três hipóteses principais que sustentam os alvos de pesquisas para futuros medicamentos com intuito de deter a progressão desta patologia ou mesmo prevenir seu desenvolvimento. São elas: hipótese amiloide, hipótese da proteína Tau e hipótese colinérgica e serão discutidas seus mecanismos e características na próxima sessão (BURNS *et al.*, 1990).

4.2 Hipótese Amiloide

A proteína precursora da amiloide (APP) não possui função estabelecida na região neuronal, mas sua clivagem proteolítica pelas enzimas beta e gama secretases promove a

produção anormal de um peptídeo insolúvel denominado beta-amiloide, responsável pela cadeia de eventos causador dos danos sinápticos e morte de neurônios (HARDY *et al.*, 2002).

Figura 2. Esquema de clivagem proteolítica da proteína precursora de amiloide ilustrando o processo de agregação e formação do peptídeo insolúvel.



Legenda: A. Proteína precursora da amiloide; B. Clivagem proteolítica; C. Peptídeos solúveis; D. Agregação de peptídeo insolúvel.

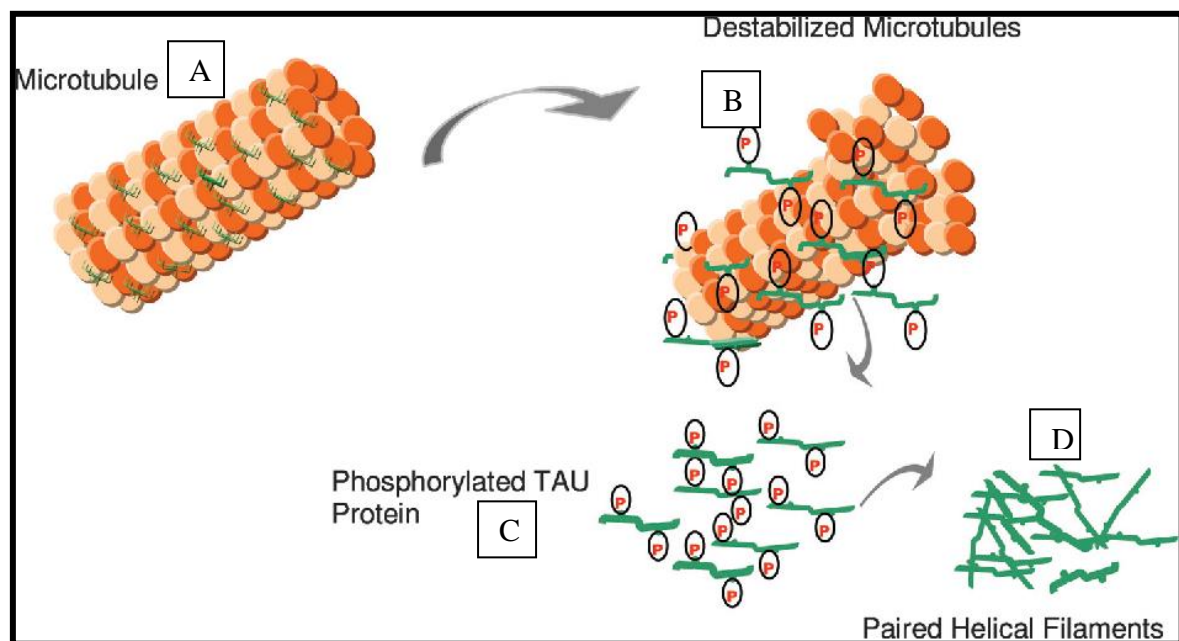
Fonte: SKAPER, 2012

Na fisiologia cerebral existem duas vias de síntese de beta amiloide, a não amiloidogênica e a amiloidogênica. Na primeira a clivagem é feita pelas enzimas alfa-secretase e gama-secretase gerando peptídeos solúveis e com depuração maior do que a síntese protéica. Já na via amiloidogênica ocorre a clivagem por beta e gama secretases e leva a produção exacerbada e incorreta do peptídeo com depuração diminuída. Este fato contribui para a formação das placas senis nos axônios e interfere no transporte neuronal promovendo danos cerebrais (ROCO *et al.*,2001). Quando a concentração de beta-amiloide é alta, as fibras amiloides insolúveis podem se associar a metais como cobre, ferro e tornar maior a toxicidade cerebral (LOVELL *et al.*,1998).

4.3 Hipótese da proteína Tau

A proteína Tau tem como papel principal atuar em conjunto com a tubulina para manter a estrutura e a estabilidade do citoesqueleto neuronal e proporcionar o transporte de micronutrientes. A hiperfosforilação desta proteína promove a citotoxicidade advinda de perda de função, ganho de função ou localização incorreta, pois os microtúbulos se desagregam, acumulando-se no corpo celular e formando filamentos intracelulares que impedem o transporte de micromoléculas intracelular (SKAPER *et al.*, 2012). A hiperfosforilação é iniciada por um processo de eventos advindos da produção de beta amiloide. Há evidências que a proteína Tau sem dobramento pode aumentar a síntese de beta amiloide como um mecanismo de *feedback* (LOVELL *et al.*, 1998; BINDA *et al.*, 2020).

Figura 3. Processo de desestabilização do microtúbulos por hiperfosforilação da proteína Tau



Legenda: A. Microtúbulo; B. Desestabilização dos microtúbulos; C. Fosforilação da proteína Tau; D. Emaranhado neurofibrilares.

Fonte: PAULA *et al.*, 2009

4.4 Hipótese Colinérgica

As primeiras teorias por volta de 1970 sobre o evento causador da doença de Alzheimer foram envolvendo o sistema colinérgico. Estudos demonstraram que a redução de

acetilcolina na fenda sináptica no cérebro de pacientes acometidos por essa doença, poderiam ser responsáveis pelo início da morte de células cerebrais. Os neurônios do prosencéfalo basal exibem anormalidades nos primeiros efeitos patogênicos atividade reduzida da enzima colina acetilcolinesterase e, conseqüentemente, acúmulo de beta amiloide (NOBLE et al., 2011).

4.5 Tratamento Farmacológico Doença de Alzheimer

A terapia farmacológica nos dias atuais constitui-se, em sua maioria, nos inibidores de acetilcolinesterase e antagonistas do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA). São considerados paliativos nas fases iniciais pois retardam o processo degenerativo. Devido a não elucidação da patogênese desta enfermidade não existe no mercado farmacêutico um medicamento que atue no alvo da patologia. Na tabela estão expostas informações sobre os cinco medicamentos empregados no tratamento da DA (GELDMACHER *et al.*, 2007).

Tabela 1. Medicamentos utilizados no tratamento da doença de Alzheimer aprovados pela FDA.

Medicamentos	Mecanismo	Meia vida	Dose	Efeitos adversos
Tacrina	Inibidor Reversível	Curta	10mg quatro vezes ao dia.	Gastrointestinais, Cardiovasculares e outros sintomas.
Rivastigmina	Inibidor pseudo irreversível de AchE	Intermediária	1,5mg 2 vezes ao dia, podendo chegar a 10 mg	
Donepezil	Inibidor reversível de AchE	Longa	5mg ao dia	
Galantamina		Intermediária	4mg 2 vezes ao dia	

Fonte: MASSOUD *et al.*, 2011

A acetilcolina (Ach) é o neurotransmissor responsável por encaminhar informações entre as células nervosas por meio de impulsos nervosos. Este é armazenado nos terminais nervosos e liberado na fenda sináptica após a despolarização da membrana. A meia vida deste neurotransmissor é curta devido a presença da enzima acetilcolinesterase (AchE) que atua na hidrólise das ligações éster da molécula de acetilcolina e conseqüentemente perda da

atividade. A inibição da AChE leva ao prolongamento atividade colinérgica quando a presença de acetilcolina é escassa (SILMAN *et al.* 2005). A memantina é um antagonista do receptor NMDA não competitivo que atua na inibição de glutamato, um neurotransmissor responsável pela entrada de cálcio no cérebro. Durante o processo de patogênese ocorre presença exacerbada de canais de cálcio promovendo a morte de neurônio (KAUR *et al.*, 2020).

4.6 Limitações no tratamento de Doença de Alzheimer

4.6.1 Barreira Hematoencefálica (BHE)

O sistema nervoso central (SNC) é uma zona privilegiada, que normalmente é protegido por três elementos estruturais: a BHE com a interface entre o encéfalo e os vasos sanguíneos; a barreira sangue - líquido cefalorraquidiano (BSLCR), formada pelo plexo coroide e a membrana aracnoide com os vasos sanguíneos e o líquido cefalorraquidiano; e a barreira e sangue – aracnoide (BSA), que é a interface dos vasos sanguíneos com a camada do epitélio da aracnoide subjacente a dura-máter das meninges. Estas barreiras são estruturas especializadas do SNC que controlam e regulam a homeostase do cérebro, medula espinhal, líquido cefalorraquidiano com o resto dos sistemas (ROJAS *et al.*, 2011).

Os vasos sanguíneos que irrigam o sistema nervoso central possuem uma estrutura composta por três células endoteliais, astrócitos e pircilios, que juntas formam um filtro seletivo que impede a entrada de compostos tóxicos advindos da circulação sanguínea bem como compostos terapêuticos. Esta barreira é conhecida como barreira hematoencefálica que permite a entrada e saída da região cerebral de nutrientes essenciais para manter o funcionamento neuronal (DANEMAN *et al.*, 2015).

4.7 Nanotecnologia Farmacêutica

A nanotecnologia é uma das mais promissoras tecnologias do século XXI onde a teoria da nanociência é convertida em aplicações biotecnológica em múltipla áreas do conhecimento com a promessa de facilitar processos e serviços no cotidiano (MANSOORI *et al.*, 2005). O prefixo “nano” empregado na Grécia Antiga significa anão ou algo muito pequeno e representa um milionésimo de um metro (10^{-9}) e devido a suas características podem ser empregadas nos mais diversos setores (GNACH *et al.*, 2015).

O termo nanotecnologia foi apresentado a sociedade através do livro de K.Eric Drexler publicado em 1986 com título “Engines of creation: the coming era of nanotechnology”, sendo o conceito advindo do cientista Richard Feynman em 1959, por meio de uma apresentação intitulada “There's Plenty of Room at the Bottom” (FARJADIAN *et al.*, 2019).

Ao descrever a dimensão de matérias em escala nanométrica de 1 a 100 nm é possível imaginar a quão diminuta é a real dimensão desses sistemas, pois um único fio de cabelo humano possui 60.000 nm de espessura e a dupla hélice do DNA tem um raio de 1 nm (WOLFRAM *et al.*, 2015).

A nanomedicina abrange o emprego de nanopartículas constituídas de lipídeos, metais, polímeros, dentre outros materiais, no diagnóstico e tratamento de uma vasta gama de doenças, desde as infecciosas até as que atuam no sistema nervoso central. Atualmente muitos nanomedicamentos apresentaram resultados positivos nos ensaios clínicos e foram aprovados e regulamentados para utilização no mercado farmacêutico, principalmente nos países EUA, Europa e China (GNACH *et al.*, 2015).

4.7.1 Nanotecnologia aplicada na Terapêutica

A nanotecnologia empregada no tratamento farmacológico é objeto de estudo de vários pesquisadores devido a possibilidade de entregar o fármaco no local de ação transpondo as características físico-químicas e melhorando a performance de futuras drogas, aumentando o leque de possíveis tratamentos bem como aumentando a adesão dos pacientes pela diminuição de efeitos adversos (BAYSAL *et al.*, 2017). A figura 5 (página 20) apresenta as vantagens e desvantagens do emprego da nanotecnologia no tratamento de doenças.

Esses nanosistemas são classificados com base nos constituintes estruturais como orgânicos e inorgânicos. Abaixo será descrita as principais nanotecnologias aplicadas atualmente em terapia farmacológica (SVENSON *et al.*, 2012).

Figura 4. Vantagens e desvantagens do emprego de nanotecnologia no tratamento de doenças.

Vantagens	Desvantagens
Entrega direcionada de medicamentos em células e tecidos Biodisponibilidade Redução da dosagem de fármaco Redução de efeitos adversos	Custo de fabricação Toxicidade

Fonte: TOMA *et al.*, 2016

4.7.1.1 Nanopartículas poliméricas

São definidos como dispersões de partículas ou partículas sólidas com tamanhos variando de 1 a 1.000 nm. A organização estrutural de um nanossistema é baseada em sua composição: a presença de compartimentos dentro das nanocápsulas leva a núcleos oleosos ou aquosos rodeados por membranas poliméricas finas, enquanto que as nanoesferas fornecem uma organização baseada na matriz das cadeias poliméricas (CRUCHO, *et al.*, 2017).

4.7.1.2 Dendrímeros

São polímeros tridimensionais com núcleo central e unidades de grupos funcionais terminais em repetição. Dependendo da composição do núcleo e os ramos é possível classificar os tipos de dendrímeros. O mais conhecido é poliamidoamina (PAMAM), fosfodendrímeros, polipropileno-imina (PPI), carbosilano, poli-L-lisina e triazina, são obtidos por síntese orgânica. Eles podem também ser classificados por gerações, na qual geração entre 0 e 3 apresentam assimetria e estrutura aberta, geração intermediária entre 4 e 6 são estruturas semi-rígidas capaz de interagir com outras moléculas e, por último, geração grande 6 a 8 que são esferas rígidas com grande impedimento estérico (SVENSON *et al.*, 2012).

4.7.1.3. Nanopartículas Lipídicas

Esta classificação engloba os lipossomos, nanopartículas lipídicas sólidas, carreadores lipídicos nanoestruturados e nanoemulsões. Os carreadores lipídicos vêm atraindo grande interesse científico. Em contraste com a maioria dos sistemas de nanopartículas poliméricas,

apresentam um risco citotóxico mais baixo uma vez que sua preparação evita o uso de solventes orgânicos, ainda que alguma sensibilidade ou irritação possa surgir da quantidade de surfactante adicionado. Assim, o desenvolvimento de nanopartículas lipídicas leva a uma maior estabilidade, melhora o direcionamento, aumenta o tempo de circulação e reduz a distribuição corporal indesejada (MISRA *et al.*, 2016).

4.7.1.4 Nanopartículas magnéticas

Estes nanosistemas podem apresentar três classes: metais puros (ouro, platina, paládio, cobalto, níquel e ferro), ligas metálicas (associações de metais) ou óxido de metais. É necessário a verificação dos constituintes e das propriedades magnéticas desses compostos. Apenas as nanopartículas de óxido de ferro são aprovadas pela FDA (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION) devido a facilidade de síntese química e modificação, biocompatibilidade e estabilidade química em condições fisiológica (NIEMIROWICZ *et al.*, 2012).

4.8 Principais nanotecnologias aplicadas ao tratamento da doença de Alzheimer

4.8.1 Emprego de nanopartículas no doença de Alzheimer

Foram selecionados 10 artigos científicos com aplicação de nanosistemas no tratamento da doença de Alzheimer, cinco (5) ensaios pré-clínicos relacionados a medicamentos sintéticos utilizados na terapia atual e cinco (5) nanopartículas aplicados em fitofármacos ou sistemas de bloqueios de agregação de proteínas apresentadas respectivamente na tabela 2 e 3.

Atualmente, a busca por novos medicamentos que podem bloquear a progressão desta patologia movimenta a indústria farmacêutica envolvendo grandes empresas do mercado. Os ensaios são de alto custo e a maioria dos futuros fármacos reprovam nos ensaios pré-clínicos devido ao impedimento fisiológico da barreira hematoencefálica. Para suprir esta demanda, os pesquisadores iniciaram uma corrida para o emprego de nanopartículas para carregar estes fármacos para local de ação ou até mesmo atuar diretamente nos marcadores deste distúrbio. Devido à grande quantidade de estudos científicos, será explanado nesta revisão as principais aplicações de nanotecnologia no tratamento DA e que exibem alternativas de tratamento com melhor desempenho.

Ao verificar a aplicabilidade de dendrímeros com a substância ativa Tacrina *in vivo*, demonstrou resultados significativos quanto a redução da hepatotoxicidade que promoveu o desuso nos dias de atuais. Em contrapartida o uso de nanopartículas poliméricas e nanoemulsão com memantina e donepezil, respectivamente, otimização a liberação controlada de fármaco, estes resultados são favoráveis o emprego destes biomateriais (IGARTÚA *et al.*, 2020; KAUR *et al.*, 2020; KRISHNA *et al.*, 2019).

Quando avaliada a utilização de nanopartículas de metal pela primeira vez, foram sintetizados dois tipos: óxido de ferro e sulfato de cádmio. Este último apresentou efeito terapêutico duplo, inibindo agregação e desagregação da proteína Tau (Sonawane *et al.*, 2019). O emprego de nanopartículas inorgânicas vem aumentando devido as característica físico-químicas favoráveis para atuação no sistema nervoso central. Vimal *et al.* (2020) desenvolveram nanopartículas de ouro para evitar agregação de proteína Tau hiperfosforilada. Em contrapartida Jung *et al.* (2020) utilizaram sílica mesoporosa ultralarga para eliminação de monômeros agregativos. Os dois estudos conseguiram atingir seus objetivos, atuando nos principais marcadores da doença e reduzido apoptose neuronal acometido por beta amiloide e proteína tau. Nestes estudos não foi observada citotoxicidade nas doses utilizadas.

Os benefícios de estudos avaliando outras vias de administração auxilia na biodisponibilidade com redução na dosagem. A rota envolvendo o sistema de nervo olfatório, o qual percorre o cérebro e termina no neuroepitélio olfatório, é uma via não invasiva com a biodisponibilidade de fármaco de 0,1% (Illum L. 2004). Elnaggar e colaboradores (2015) foram os primeiros a desenvolver nanopartículas conjugadas a Piperina (fitoquímico com ação anti apoptose e anti-inflamatória) por administração intranasal. O uso dessa nanotecnologia contornou este problema aumentando a biodisponibilidade no local de ação. Foi comprovada a eficiência e segurança de tais aplicações, contornando a limitação biológica cerebral sendo verificado a redução da dosagem duas vezes menor que o fitofármaco livre, e aumento da biodisponibilidade.

Portanto, os estudos aqui expostos apresentaram resultados de excelência levando em consideração os objetivos propostos, sendo verificado melhorias de transporte de fármaco e, conseqüentemente, maior biodisponibilidade. Com observação de melhora no desempenho desses medicamentos, são necessários ensaios minuciosos para avaliar detalhadamente a forma pela qual essas nanopartículas atuam e principalmente suas toxicidades a longo prazo, tendo em vista que são fármacos de uso contínuo.

Tabela 2. Principais nanotecnologias com fármacos sintéticos aplicadas a doença de Alzheimer

Fármaco	Nanopartículas	Tamanho de partícula	O que fizeram	Resultado	Referência
Tacrina	Dendrímeros PAMAM		Avaliação do perfil de toxicidade deste nanosistemas em glóbulos vermelhos e larvas de peixe zebra. Além da atividade anticolinesterase em culturas de células.	Não apresentou citotoxicidade em glóbulos vermelhos humanos, houve diminuição da hepatotoxicidade em larvas de peixe-zebra sem diminuir sua atividade.	Igartúa <i>et al.</i> , 2020
Galantamina	Nanopartícula Lipídica sólida	Inferior 100nm	Análise da liberação controlada do fármaco <i>in vitro</i> , a partir de célula de difusão de Franz, e efeito terapêutico <i>in vivo</i> .	Apresentou liberação controlada de $83,42 \pm 0,63\%$ com 100% de biodisponibilidade	Misra <i>et al.</i> , 2016
Memantina	Nanoemulsão	11 nm	Avaliação da liberação e potencial antioxidante <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>	Apresentou liberação controlada de 80% de fármaco em fluido.	Kaur <i>et al.</i> , 2020
Donepezil	Nanopartícula polimérica	Menor 200 nm	Avaliação do aumento da biodisponibilidade	Apresentou níveis elevados do fármaco no cérebro.	Krishna <i>et al.</i> , 2019
Rivastigmina	Lipossoma	$343,25 \pm 50,55$ nm	Validação das propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas em amnésia aguda induzida por escopolamina em modelos animais.	Lipossomas de rivastigmina apresentaram características farmacocinéticas ideais com absorção rápida, biodisponibilidade sistêmica aumentada, meia-vida e tempo médio de residência superior a outras formulações	Rompicherla <i>et al.</i> , 2021

Tabela 3. Principais nanotecnologias desenvolvidas para melhoramento dos novos medicamentos e sistema de bloqueio de agregação de beta amiloide a partir de compostos derivados de plantas.

Nanopartículas	AC/PT	Tamanho	O que foi feito	Resultados	Referências
Nanopartículas Lipídica sólida/ Carreadores de Lipícos nanoestruturados	AC: peptídeo RVG29/PEG PT: Quercetina	Abaixo 250nm	Ensaio <i>in vitro</i> conduzidos em células hCMEC/D3 como modelo da BBB. Avaliação da fibrilação do peptídeo beta-amilóide - ensaio de ligação de tioflavina T.	Não apresentou citotoxicidade na linhagem celular hCMEC/D3 e as nanopartículas RVG29 aumentaram em 1,5 vezes a permeabilidade em todo modelo <i>in vitro</i> de barreira hematoencefálica após 4 horas de incubação em comparação com nanopartículas não funcionalizadas.	Pinheiro <i>et al.</i> , 2020
Nanopartículas poliméricas	AC: Membrana de glóbulos vermelhos/T807 PT: Curcumina	Entre 150 a 170 nm	Caracterização físico-química e biológica do T8 07 e membrana de glóbulos vermelhos <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> . Avaliação terapêutica em camundongos com DA, induzido por ácido ocaico	Comprovam a baixa toxicidade e boa biocompatibilidade <i>in vivo</i> ; a concentração de curmarina, após injeção de NPs, foi 6,3 maior comparado a curmarina livre.	Gao <i>et al.</i> , 2020
Nanopartículas poliméricas	AC: Quitosana PT: Piperina	248 nm	A doença de Alzheimer foi induzida em ratos e avaliados por ensaios comportamentais e bioquímicos.	Não apresentaram toxicidade cerebral. Mostrou-se eficaz, segura e não invasiva com redução de 20 vezes na dose oral.	Elnaggar <i>et al.</i> , 2015
Nanopartículas de ouro	AC: PEG		Remodelação de proteína tau	O nível de proteína tau é reduzido após o tratamento com nanopartícula de ouro.	Vimal <i>et al.</i> , 2020

Legenda: AC: Agente carreador, PT: Porção terapêutica

Fonte: Autor (a),2021

5. CONCLUSÃO

Nesta revisão bibliográfica, as principais nanotecnologias aplicadas na doença de Alzheimer foram as nanopartículas poliméricas, carreadores lipídicos nanoestruturados, nanopartículas lipídicas sólidas e as inorgânicas (ouro, sílica, carbono). Todos os estudos expostos otimizaram o processo da entrega de fármacos ou atuaram diretamente no alvo de ação de forma eficiente. No entanto, os mecanismos pelos quais foram obtidas as reduções de placas senis e o emaranhado de proteínas é desconhecido na maioria dos casos, sendo necessário estudos que validem o emprego destas ferramentas de forma segura e eficaz, para diminuir efeitos indesejáveis, visto que as algumas nanopartículas já são aprovados por compêndios oficiais para aplicação em outras patologias.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BAYSAL, Ipek et al. Donepezil loaded PLGA-b-PEG nanoparticles: their ability to induce destabilization of amyloid fibrils and to cross blood brain barrier in vitro. **Journal of Neural Transmission**, v. 124, n. 1, p. 33-45, 2017.
- BINDA, Anna; MURANO, Carmen; RIVOLTA, Ilaria. Innovative therapies and nanomedicine applications for the treatment of Alzheimer's disease: a state-of-the-art (2017–2020). **International Journal of Nanomedicine**, v. 15, p. 6113, 2020.
- BURNS, Alistair et al. Cause of death in Alzheimer's disease. **Age and ageing**, v. 19, n. 5, p. 341-344, 1990.
- CRUCHO, Carina IC; BARROS, Maria Teresa. Polymeric nanoparticles: A study on the preparation variables and characterization methods. **Materials Science and Engineering: C**, v. 80, p. 771-784, 2017.
- CANO, Amanda et al. Current advances in the development of novel polymeric nanoparticles for the treatment of neurodegenerative diseases. **Nanomedicine**, v. 15, n. 12, p. 1239-1261, 2020.
- CANO, Amanda et al. Dual-drug loaded nanoparticles of Epigallocatechin-3-gallate (EGCG)/Ascorbic acid enhance therapeutic efficacy of EGCG in a APPswe/PS1dE9 Alzheimer's disease mice model. **Journal of Controlled Release**, v. 301, p. 62-75, 2019.
- DANEMAN, Richard; PRAT, Alexandre. The blood–brain barrier. **Cold Spring Harbor perspectives in biology**, v. 7, n. 1, p. a020412, 2015.

ELNAGGAR, Yosra SR et al. Intranasal piperine-loaded chitosan nanoparticles as brain-targeted therapy in Alzheimer's disease: optimization, biological efficacy, and potential toxicity. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 104, n. 10, p. 3544-3556, 2015.

FILHO, Ronaldo Pontes Barreira and Barreira, Idalbenia V. Barbosa P. (2017) Doença de Alzheimer: Diagnóstico e Perspectivas, Gramma, p. 168.

FARJADIAN, Fatemeh et al. Nanopharmaceuticals and nanomedicines currently on the market: challenges and opportunities. **Nanomedicine**, v. 14, n. 1, p. 93-126, 2019.

FOND, Guillaume; MACGREGOR, Alexandra; MIOT, Stéphanie. Nanopsychiatry—the potential role of nanotechnologies in the future of psychiatry: a systematic review. **European neuropsychopharmacology**, v. 23, n. 9, p. 1067-1071, 2013.

GNACH, Anna et al. Upconverting nanoparticles: assessing the toxicity. **Chemical Society Reviews**, v. 44, n. 6, p. 1561-1584, 2015.

GOATE, Alison et al. Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. **Nature**, v. 349, n. 6311, p. 704-706, 1991.

GNACH, Anna et al. Upconverting nanoparticles: assessing the toxicity. **Chemical Society Reviews**, v. 44, n. 6, p. 1561-1584, 2015.

GELDMACHER, David S. Treatment guidelines for Alzheimer's disease: redefining perceptions in primary care. **Primary care companion to the Journal of Clinical Psychiatry**, v. 9, n. 2, p. 113, 2007.

HARDY, John; SELKOE, Dennis J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. **science**, v. 297, n. 5580, p. 353-356, 2002.

HUNT, Reid; DE M. TAVEAU, René. On the physiological action of certain cholin derivatives and new methods for detecting cholin. **The British Medical Journal**, p. 1788-1791, 1906.

HU, Ye et al. Nanodevices in diagnostics. **Wiley interdisciplinary reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology**, v. 3, n. 1, p. 11-32, 2011.

IGARTÚA, Daniela E. et al. Combined therapy for alzheimer's disease: tacrine and PAMAM dendrimers co-administration reduces the side effects of the drug without modifying its activity. **AAPS PharmSciTech**, v. 21, n. 3, p. 1-14, 2020.

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.

KRISHNA, Kowthavarapu Venkata et al. Design and biological evaluation of lipoprotein-based donepezil nanocarrier for enhanced brain uptake through oral delivery. **ACS chemical neuroscience**, v. 10, n. 9, p. 4124-4135, 2019.

KAUR, Atinderpal et al. Memantine nanoemulsion: a new approach to treat Alzheimer's disease. **Journal of microencapsulation**, v. 37, n. 5, p. 355-365, 2020.

LEVY-LAHAD, Ephrat et al. Candidate gene for the chromosome 1 familial Alzheimer's disease locus. **Science**, v. 269, n. 5226, p. 973-977, 1995.

LOVELL, M. A. et al. Copper, iron and zinc in Alzheimer's disease senile plaques. **Journal of the neurological sciences**, v. 158, n. 1, p. 47-52, 1998.

MAHMOUDI, Masomeh et al. Preparation and characterization of memantine loaded polycaprolactone nanocapsules for Alzheimer's disease. **Journal of Porous Materials**, v. 28, n. 1, p. 205-212, 2021.

MASSOUD, Fadi; LÉGER, Gabriel C. Pharmacological treatment of Alzheimer disease. **The Canadian Journal of Psychiatry**, v. 56, n. 10, p. 579-588, 2011.

MANSOORI, G. Ali; SOELAIMAN, TA Fauzi. Nanotechnology—an introduction for the standards community. **Journal of ASTM International**, v. 2, n. 6, p. 1-22, 2005.

MISRA, Shubham et al. Galantamine-loaded solid-lipid nanoparticles for enhanced brain delivery: preparation, characterization, in vitro and in vivo evaluations. **Drug delivery**, v. 23, n. 4, p. 1434-1443, 2016.

NIEMIROWICZ, K. *et al.* Magnetic nanoparticles as new diagnostic tools in medicine. **Advances in medical sciences**, v. 57, n. 2, p. 196-207, 2012.

NOBLE, Wendy; POOLER, Amy M.; HANGER, Diane P. Advances in tau-based drug discovery. **Expert opinion on drug discovery**, v. 6, n. 8, p. 797-810, 2011.

PANZA, Francesco et al. Amyloid- β immunotherapy for alzheimer disease: Is it now a long shot?. **Annals of neurology**, v. 85, n. 3, p. 303-315, 2019.

PAULA, Vanessa de Jesus R. de et al. Neurobiological pathways to Alzheimer's disease: Amyloid-beta, TAU protein or both?. **Dementia & neuropsychologia**, v. 3, p. 188-194, 2009.

PINHEIRO, R. G. R. et al. RVG29-functionalized lipid nanoparticles for quercetin brain delivery and Alzheimer's disease. **Pharmaceutical Research**, v. 37, n. 7, p. 1-12, 2020.

ROCO, Mihail C. International strategy for nanotechnology research. **Journal of nanoparticle Research**, v. 3, n. 5, p. 353-360, 2001.

ROSS, Callum et al. Liposome delivery systems for the treatment of Alzheimer's disease. **International journal of nanomedicine**, v. 13, p. 8507, 2018.

SILMAN, Israel; SUSSMAN, Joel L. Acetylcholinesterase: 'classical' and 'non-classical' functions and pharmacology. **Current opinion in pharmacology**, v. 5, n. 3, p. 293-302, 2005.

SKAPER, Stephen D. Alzheimer's disease and amyloid: culprit or coincidence. **Int Rev Neurobiol**, v. 102, p. 277-316, 2012.

TOMA, Henrique Eisi. **Nanotecnologia molecular: materiais e dispositivos**. Editora Blucher, 2016.

VIMAL, Sunil Kumar et al. Self-Therapeutic Nanoparticle That Alters Tau Protein and Ameliorates Tauopathy Toward a Functional Nanomedicine to Tackle Alzheimer's. **Small**, v. 16, n. 16, p. 1906861, 2020.

WOLFRAM, Joy et al. Safety of nanoparticles in medicine. **Current drug targets**, v. 16, n. 14, p. 1671-1681, 2015.

YIANNOPOULOU, Konstantina G.; PAPAGEORGIOU, Sokratis G. Current and future treatments in Alzheimer disease: an update. **Journal of central nervous system disease**, v. 12, p. 1179573520907397, 2020.