

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

**JULIANE SOUZA DE CASTRO**

**NANOTECNOLOGIA NA TERAPIA DE DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS  
ALZHEIMER E PARKINSON**

**ITACOATIARA - AM**

**2024**

**JULIANE SOUZA DE CASTRO**

**NANOTECNOLOGIA NA TERAPIA DE DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS  
ALZHEIMER E PARKINSON**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao  
Curso de Farmácia da Universidade Federal do  
Amazonas (UFAM), como requisito para obtenção  
do título de Bacharel em Farmácia

Orientador: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Giana Thais Kaufmann

**ITACOATIARA - AM**

**2024**

## Ficha Catalográfica

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

C355n Castro, Juliane Souza de  
Nanotecnologia na terapia de doenças neurodegenerativas :  
Alzheimer e Parkinson / Juliane Souza de Castro . 2024  
56 f.: il. color; 31 cm.

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

1. Nanotecnologia. 2. Doenças neurodegenerativas. 3. Doença de  
Alzheimer. 4. Doença de Parkinson. I. Kaufmann, Giana Thais. II.  
Universidade Federal do Amazonas III. Título

**JULIANE SOUZA DE CASTRO**

**NANOTECNOLOGIA NA TERAPIA DE DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS  
ALZHEIMER E PARKINSON**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao  
Curso de Farmácia da Universidade Federal do  
Amazonas (UFAM) como requisito parcial para  
obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Este trabalho foi defendido e aprovado pela banca em 29/07/2024.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Giana Thais Kaufmann - UFAM  
Orientadora

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Cristiane Vizioli de Castro Ghizoni - UFAM  
Avaliadora

---

Prof. Dr. Flavio Nogueira da Costa - UFAM  
Avaliador

*Dedico este trabalho aos meus pais, cuja fé, dedicação e amor guiaram cada passo da minha jornada. Este trabalho é uma celebração do amor e do apoio inabalável que vocês sempre me ofereceram.*

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus, que sempre esteve comigo, guiando-me e fortalecendo-me ao longo de toda a minha jornada acadêmica. Sua presença constante e suas bênçãos iluminaram meu caminho e me deram a coragem necessária para superar os desafios.

Minha gratidão é imensa aos meus pais, Metuzalém Castro e Zilanda Souza, cujos esforços, amor e dedicação foram fundamentais para a realização deste trabalho. Vocês foram verdadeiros pilares de força e inspiração, sacrificaram tempo, energia e recursos para garantir que eu tivesse as melhores condições para crescer e prosperar. Este trabalho não é apenas um reflexo do meu esforço, mas também da imensa dedicação e amor que vocês me proporcionaram ao longo da vida.

Sou grata à minha irmã, Kerolayne, por sua ajuda em orações e encorajamento constantes, e ao meu irmão, Arthur Adriano, cuja presença e alegria foram uma fonte de motivação e força.

Agradeço também à minha família pelo apoio contínuo. Em especial, minha avó Evanda, cujas orações e carinho foram sempre uma fonte de conforto, e minha tia Samanda, que esteve ao meu lado no início da graduação, oferecendo orientação e incentivo.

As amigas que estiveram ao meu lado ao longo desta jornada acadêmica, minha profunda gratidão: Andreina, Áquila, Brenda, Gabriela, Ingrid, Kezia, Márcia, Naissa, Paula, Sarah e Taissa, cada uma de vocês teve um papel fundamental nesta trajetória, suas amizades trouxeram apoio e alegria, oferecendo encorajamento e conforto nos momentos mais difíceis. Muito obrigada por estarem ao meu lado e por contribuírem para que este percurso fosse não apenas possível, mas também memorável e especial.

Finalmente, agradeço à orientadora Dr.<sup>a</sup> Giana Thais Kaufmann, sua orientação, sabedoria e dedicação foram fundamentais para a realização deste trabalho, agradeço sinceramente por sua paciência, empenho e por compartilhar seu conhecimento de forma tão generosa.

A todos vocês, meus mais sinceros agradecimentos. Sem o apoio e o amor de cada um, este trabalho não teria sido possível.

*“Não fui eu que lhe ordenei? Seja forte e corajoso! Não se apavore, nem se desanime, pois o Senhor, o seu Deus, estará com você por onde você andar”.*

**— Josué 1:9**

## RESUMO

As doenças neurodegenerativas, como Alzheimer e Parkinson, têm representado um desafio crescente para a saúde pública global. O aumento da expectativa de vida acentua a urgência por abordagens terapêuticas inovadoras e eficazes. A nanotecnologia emerge como uma área promissora na liderança dessa luta, oferecendo soluções potencialmente revolucionárias. As terapias tradicionais enfrentam dificuldades significativas, como a incapacidade de atravessar a barreira hematoencefálica (BHE) e a falta de especificidade no direcionamento das terapias aos locais afetados no cérebro, resultando em eficácia reduzida e efeitos colaterais adversos. Este trabalho visa avaliar, por meio de revisão integrativa, o potencial e a eficácia das nanotecnologias aplicadas em terapias para as doenças de Alzheimer e Parkinson. Estudos destacam que nanopartículas, como lipossomas, dendrímeros e nanopartículas poliméricas, oferecem avanços significativos na entrega de medicamentos ao cérebro, melhorando a biodisponibilidade e a eficácia terapêutica. Lipossomas funcionalizados e nanopartículas de ácido poli-lático-co-glicólico (PLGA) mostraram-se promissores na liberação sustentada de medicamentos e na travessia da BHE. A nanotecnologia tem o potencial de transformar o tratamento de doenças neurodegenerativas, oferecendo novas possibilidades para a entrega precisa de medicamentos e superando limitações das terapias tradicionais. As descobertas ressaltam a importância da nanotecnologia na evolução das abordagens terapêuticas para a doença de Alzheimer e doença de Parkinson, abrindo caminho para tratamentos mais eficazes e menos invasivos.

Palavras-chave: nanotecnologia, doenças neurodegenerativas, doença de Alzheimer, doença de Parkinson.

## ABSTRACT

Neurodegenerative diseases, such as Alzheimer's and Parkinson's, have represented a growing challenge to global public health. The increase in life expectancy emphasizes the urgency for innovative and effective therapeutic approaches. Nanotechnology emerges as a promising area leading this fight, offering potentially revolutionary solutions. Traditional therapies face significant difficulties, such as the inability to cross the blood-brain barrier (BBB) and the lack of specificity in targeting therapies to affected sites in the brain, resulting in reduced efficacy and adverse side effects. This work aims to evaluate, through an integrative review, the potential and effectiveness of nanotechnologies applied in therapies for Alzheimer's and Parkinson's diseases. Studies highlight that nanoparticles, such as liposomes, dendrimers and polymeric nanoparticles, offer significant advances in drug delivery to the brain, improving bioavailability and therapeutic efficacy. Functionalized liposomes and poly-lactic-co-glycolic acid (PLGA) nanoparticles have shown promise in sustained drug release and crossing the BBB. Nanotechnology has the potential to transform the treatment of neurodegenerative diseases, offering new possibilities for precise drug delivery and overcoming limitations of traditional therapies. The findings highlight the importance of nanotechnology in evolving therapeutic approaches for Alzheimer's disease and Parkinson's disease, paving the way for more effective and less invasive treatments.

Keywords: nanotechnology, neurodegenerative diseases, Alzheimer's disease, Parkinson's disease.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Quadro 1: Características da Levodopa/Carbidopa</b> .....	15
Figura 1: A estrutura fisiológica do cérebro e dos neurônios em (a) cérebro saudável e (b) cérebro da doença de Alzheimer (DA).....	17
Figura 2: Estruturas dos inibidores de AChE.....	19
<b>Quadro 2: Características da Donepezila</b> .....	19
<b>Quadro 3: Características da Rivastigmina</b> .....	20
<b>Quadro 4: Características da Galantamina</b> .....	20
Figura 3: Estrutura da memantina .....	22
<b>Quadro 5: Características da Memantina</b> .....	22
Figura 4: Tipos de nanocarreadores .....	25
Figura 5: Lipossomas .....	27
Figura 6: Nanotubos de carbono de parede única (SWCNT) (A) e nanotubos de carbono de paredes múltiplas (MWCNT) (B).....	29
Figura 7: Estrutura das SLNs e dos NLCs .....	30
Figura 8: Estrutura dos 3 diferentes tipos de SLNs .....	31
Figura 9: Estruturas de diferentes tipos de NLCs.....	32
Figura 10: Fluxograma da integração dos dados. ....	37
<b>Quadro 6: Dados compilados referentes aos artigos selecionados sobre nanotecnologia e Doença de Parkinson (DP)</b> .....	39
<b>Quadro 7: Dados compilados referentes aos artigos selecionados sobre nanotecnologia e Doença Alzheimer (DA)</b> .....	43

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACh	Acetilcolina
AChE	Acetilcolinesterase
ApoE2	Apolipoproteína E
APP	Proteína precursora de amiloide
A $\beta$	Beta-amiloide
BHE	Barreira hematoencefálica
BuChE	Butirilcolinesterase
CMC	Concentração micelar crítica
CNTs	Nanotubos de carbonos
DA	Doença de Alzheimer
DN	Doenças neurodegenerativas
DP	Doença de Parkinson
IMAOs	Inibidores da monoamina oxidase
LNPs	Nanopartículas lipídicas
mAb	Anticorpo monoclonal
MWNTs	Nanotubos de paredes múltiplas
NCs	Nanocarreadores
NLCs	Carreadores lipídicos nanoestruturados
NMDA	N- <i>metil</i> d-aspartato
NMDARs	Receptor N- <i>metil</i> d-aspartato
NPs	Nanopartículas
PEG	Polietilenoglicol
PLGA	Ácido poli-lático-co-glicólico
RI	Revisão Integrativa
SLNs	Nanopartículas lipídicas sólidas
SNM	Síndrome neuroléptica maligna
SWNTs	Nanotubos de parede única

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	12
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	14
2.1	DOENÇA DE PARKINSON (DP).....	14
2.1.1	Tratamentos convencionais na doença de Parkinson.....	14
2.2	DOENÇA DE ALZHEIMER (DA).....	16
2.2.1	Tratamentos convencionais na doença de Alzheimer.....	18
2.2.1.1	Inibidores da acetilcolinesterase (AChE).....	18
2.2.1.2	Antagonistas de receptores de N-metil-d-aspartato (NMDA).....	21
2.3	NANOTECNOLOGIA.....	23
2.4	NANOMEDICAMENTOS.....	24
2.5	NANOCARREADORES.....	24
2.5.1	Dendrímeros.....	25
2.5.2	Nanopartículas Poliméricas.....	26
2.5.3	Lipossomas.....	27
2.5.4	Micelas.....	28
2.5.5	Nanotubos de carbono (CNTs).....	29
2.5.6	Nanopartículas lipídicas (LNPs).....	30
2.5.6.1	Nanopartículas lipídicas sólidas (SLNs).....	31
2.5.6.2	Carreadores lipídicos nanoestruturados (NLCs).....	32
3	OBJETIVO.....	34
3.1	OBJETIVO GERAL.....	34
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	34
4	METODOLOGIA.....	35
4.1	TIPO DE ESTUDO.....	35
4.1.1	Etapa I: Consulta das fontes nas bases de dados.....	35
4.1.2	Etapa II: Critérios de inclusão e exclusão.....	36
4.1.3	Etapa III: Coleta de dados e análise das fontes.....	36
4.1.4	Etapa IV: Estruturação e Integração dos Dados.....	37
5	RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	38
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	45
	REFERÊNCIAS.....	46

## 1 INTRODUÇÃO

Nos últimos anos as doenças neurodegenerativas (DN) têm representado um desafio crescente para a saúde pública global. Com o envelhecimento da população e o aumento da expectativa de vida, a incidência dessas doenças tende a crescer ainda mais, tornando urgente a busca por abordagens terapêuticas inovadoras e eficazes. Entre essas condições debilitantes, o Alzheimer e o Parkinson destacam-se como duas das mais prevalentes e impactantes, afetando milhões de pessoas em todo o mundo (Jagaran; Singh, 2022; Cayres, 2019; Falco *et al.*, 2016).

A Doença de Parkinson (DP), marcada pela degeneração dos neurônios dopaminérgicos na região nigroestriatal, representa uma das doenças neurodegenerativas mais prevalentes entre a população idosa em todo o mundo. Contudo, ainda enfrenta uma ausência de tratamento e administração de medicamentos confiáveis, bem como, seu diagnóstico (Oz *et al.*, 2023; Ghazy *et al.*, 2021). Já a doença de Alzheimer (DA) é uma patologia neurodegenerativa marcada pela deposição cortical e hipocampal de placas de  $\beta$  amiloide ( $A\beta$ ) com comprometimento cognitivo. É uma condição progressiva e irreversível para a qual ainda não existem terapias capazes de modificar o curso da doença. Além da necessidade de identificar alvos patológicos a DA enfrenta diversos desafios clínicos e farmacológicos, configurando-se como um sério problema de saúde pública (Delbreil *et al.*, 2022; Li *et al.*, 2022; He *et al.*, 2020).

As abordagens terapêuticas tradicionais para o Alzheimer e o Parkinson têm sido limitadas pela dificuldade em atravessar a barreira hematoencefálica e pela falta de especificidade no direcionamento das terapias aos locais afetados no cérebro. Isso resulta em eficácia reduzida dos tratamentos e potenciais efeitos colaterais adversos. Existem duas principais classes de medicamentos aprovados para o tratamento da DA que são: antagonistas do receptor N-*metil* d-aspartato (NMDA) e os inibidores da enzima colinesterase que frequentemente causam efeitos adversos gastrointestinais, como náuseas e vômitos. Já a L-3,4-dioxifenilalanina (levodopa) é considerada o tratamento padrão-ouro para a DP, cujo uso prolongado frequentemente leva a flutuações na resposta motora, afetando significativamente a qualidade de vida dos

pacientes (Roghani *et al.*, 2024; Poudel e Soyeun, 2022; Zeinab; Karaman, 2020; Tambasco *et al.*, 2018).

A nanotecnologia emerge como uma área promissora na liderança dessa luta contra as doenças neurodegenerativas. Ao manipular materiais em escala nanométrica, os cientistas têm explorado novas maneiras de diagnosticar, tratar e até mesmo prevenir o Alzheimer e o Parkinson. A escala nanométrica oferece oportunidades únicas para intervenções altamente direcionadas e precisas, essenciais dadas a complexidade do sistema nervoso e a necessidade de minimizar efeitos colaterais indesejados (Wang *et al.*, 2023; Bezerra *et al.*, 2022; Asefy *et al.*, 2021).

Entre as aplicações mais promissoras, destaca-se o desenvolvimento de nanocarreadores responsivos a estímulos internos para a liberação controlada de medicamentos. Esses nanossistemas são projetados para melhorar a solubilidade e aumentar a biodisponibilidade dos compostos ativos. Além de prolongar o tempo de circulação no sangue, eles podem ser quimicamente modificados para garantir a liberação seletiva do fármaco nos locais desejados, superando barreiras fisiológicas e patológicas. As nanopartículas, em suas diversas formas — como dendríticas, polímeros, lipossomas, hidrogéis, micelas, metálicas, magnéticas, semicondutoras e nanotubos de carbono (CNTs) — são projetadas para atravessar a barreira hematoencefálica e entregar medicamentos diretamente ao local afetado, potencializando a eficácia terapêutica (Barbosa *et al.*, 2023; Li *et al.*, 2022; Su, 2019; Liu; Zhai, 2017; Mehmood *et al.*, 2015).

Diante dos desafios apresentados pelas doenças neurodegenerativas, a nanotecnologia se destaca como uma ferramenta inovadora com potencial para transformar o tratamento de condições como Alzheimer e Parkinson. Este trabalho explora como os avanços na nanotecnologia podem superar limitações das terapias tradicionais, oferecendo novas possibilidades para a entrega precisa de medicamentos. Ao examinar essas aplicações emergentes, a pesquisa destaca a importância da nanotecnologia na evolução das abordagens terapêuticas.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 DOENÇA DE PARKINSON (DP)

A doença de Parkinson é uma síndrome clínica complexa com diversas causas e manifestações. Esta condição neurodegenerativa pode progredir rapidamente e frequentemente apresenta um período prodrômico prolongado, durante o qual sintomas não motores como distúrbios do sono REM, hiposmia e constipação podem surgir. O diagnóstico da DP é estabelecido pela identificação de sintomas motores característicos, como bradicinesia, tremor de repouso ou rigidez, após a exclusão de outras causas de parkinsonismo por meio de uma história clínica detalhada e exame físico minucioso. Além dos sintomas motores, sintomas não motores como disfunção autonômica (por exemplo, alterações na pressão arterial), depressão e alucinações podem estar presentes desde os estágios iniciais da doença, o que pode complicar o diagnóstico inicial (Bloem *et al.*, 2021; Reich; Savitt, 2019).

Essa patologia é caracterizada essencialmente pela degeneração progressiva de neurônios dopaminérgicos na parte compacta da substância negra, com maior incidência na camada ventrolateral que se conecta ao estriado. Uma marca distintiva da DP é a presença de corpos de Lewy, que são inclusões citoplasmáticas compostas principalmente pela proteína alfa-sinucleína. A depleção de dopamina no estriado resulta na manifestação clássica da tríade de sintomas motores: bradicinesia, rigidez e tremor. Também podem se manifestar transtornos mentais desde o início, como distúrbios do sono e disfunção cognitiva (Halli-Tierney *et al.*, 2020; Armstrong; Okun, 2020; Torres-Ortega *et al.*, 2019).

#### 2.1.1 Tratamentos convencionais na doença de Parkinson

As terapias atuais para a Doença de Parkinson (DP) focam na substituição da dopamina através da administração de levodopa (L-3,4-dioxifenilalanina), um precursor da dopamina. Na DP, ocorre uma degeneração significativa da substância negra, que resulta na interrupção da via nigroestriatal e a consequente diminuição dos

níveis de dopamina no estriado. Ao contrário da dopamina, a levodopa consegue atravessar a barreira hematoencefálica (BHE) e uma vez no sistema nervoso central e na periferia, a levodopa é convertida em dopamina. Para aumentar a biodisponibilidade da levodopa e minimizar seus efeitos colaterais, ela é frequentemente administrada em conjunto com inibidores periféricos da descarboxilase, como carbidopa (quadro 1). Esses inibidores impedem a conversão de levodopa em dopamina na periferia, permitindo que mais levodopa atravesse a BHE. Após ser convertida em dopamina, ela ativa os receptores dopaminérgicos pós-sinápticos, compensando a diminuição da dopamina endógena. Embora essa abordagem proporcione alívio temporário dos sintomas motores, complicações como a redução da eficácia da medicação e discinesias induzidas pela levodopa costumam surgir após alguns anos de tratamento (Gandhi; Saadabadi, 2023; Reich; Savitt, 2019; Ogungbenro *et al.*, 2015).

**Quadro 1: Características da Levodopa/Carbidopa**

<b>Nome Comercial</b>	Carbidol®, Levocarb®, Parklen®, Parkidopa®, Cronomet®, Duodopa®, Sinemet®
<b>Tipo</b>	Levodopa: aminoácido precursor da dopamina Carbidopa: inibidor da enzima DOPA descarboxilase
<b>Mecanismo de Ação</b>	<p><b>Levodopa:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Transportada através da barreira hematoencefálica (BHE) por transportadores de aminoácidos.</li> <li>- Convertida em dopamina no SNC e na periferia. Aumenta os níveis de dopamina nas sinapses dopaminérgicas.</li> <li>- Melhora os sintomas motores da Doença de Parkinson (DP).</li> </ul> <p><b>Carbidopa:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Inibe a DOPA descarboxilase periférica.</li> <li>- Previne a conversão de levodopa em dopamina fora do cérebro.</li> <li>- Aumenta a quantidade de levodopa que chega ao cérebro e reduz os efeitos colaterais periféricos como náuseas e vômitos.</li> </ul>
<b>Vias de Administração</b>	Oral
<b>Formulações Disponíveis</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Comprimidos de liberação imediata</li> <li>- Comprimidos em desintegração</li> <li>- Comprimidos de liberação controlada</li> <li>- Cápsulas de liberação prolongada</li> </ul>
<b>Posologia</b>	- Dose inicial: 300 a 1200 mg por dia, dividida em 3 a 12 doses. - Aumentar a dose em 100 mg a cada 3 ou 4 dias.
<b>Administração</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tomar com refeições para diminuir transtornos gastrointestinais.</li> <li>- Tomar 1 hora antes ou 2 horas após refeições contendo proteína</li> <li>- Evitar refeições ricas em gordura e calorias para não atrasar a absorção.</li> <li>- Dietas ricas em proteínas podem diminuir a absorção da levodopa.</li> <li>- Comprimidos de desintegração oral devem ser dissolvidos na língua antes de engolir.</li> <li>- Cápsulas de liberação prolongada podem ser administradas com ou sem alimentos.</li> <li>- Pacientes com dificuldades para engolir podem abrir a cápsula e polvilhar o conteúdo sobre alimentos.</li> </ul>
<b>Efeitos Adversos</b>	- Náuseas, tonturas, dor de cabeça, sonolência.

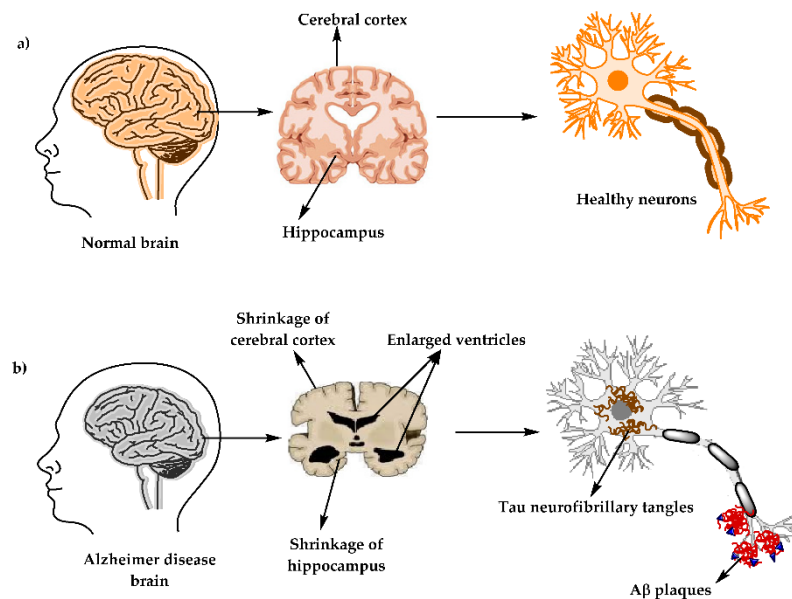
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aumento de carbidopa pode aliviar náuseas.</li> <li>- Risco de confusão, alucinações, delírios, psicose e agitação em idosos.</li> <li>- Risco maior de fraturas de quadril e neuropatia periférica.</li> <li>- Baixos níveis de vitamina B12 e níveis elevados de ácido metilmalônico.</li> <li>- Síndrome neuroléptica maligna (SNM) associada à retirada abrupta ou redução da dose.</li> <li>- Efeitos cardiovasculares como tontura e hipotensão postural.</li> <li>- Risco de arritmias cardíacas e sonolência diurna excessiva.</li> <li>- Alterações irreversíveis da função motora com uso prolongado.</li> </ul>
<b>Contra-indicações</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Uso concomitante com inibidores da monoamina oxidase (IMAOs) pode levar a crise hipertensiva.</li> <li>- Pacientes com glaucoma de ângulo estreito devem usar com cautela.</li> <li>- Precauções em pacientes com arritmias cardíacas e neuropatia pré-existente.</li> <li>- Aumento do risco de psicose em pacientes com transtorno psicótico maior.</li> <li>- Histórico de melanoma maligno (risco de ativação do melanoma).</li> </ul>
<b>Outras Considerações</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Início precoce da terapia pode ser aceitável, mas deve ser limitado à menor dose efetiva.</li> <li>- Aumento na dose e frequência pode levar a complicações motoras e efeitos colaterais.</li> <li>- Formulações de liberação controlada e prolongada disponíveis reduzem picos e variações na concentração da medicação.</li> </ul>

Fonte: Gandhi; Saadabadi, 2023; Magalhães, 2020; Reich; Savitt, 2019.

## 2.2 DOENÇA DE ALZHEIMER (DA)

A doença de Alzheimer (DA) é um distúrbio cerebral irreversível caracterizado por uma perda lenta e progressiva das funções cerebrais, afetando predominantemente pessoas idosas, e seus processos patológicos começam muitos anos antes dos sintomas se manifestarem, o que dificulta a eficácia das terapias na fase sintomática. Essa condição neurodegenerativa é marcada pela deposição de placas de  $\beta$  amiloide ( $A\beta$ ) e emaranhados neurofibrilares de tau hiperfosforilada no córtex e no hipocampo (figura 1), além de comprometimento cognitivo, anormalidades cerebrovasculares, disfunção BHE e distúrbios metabólicos, fatores de risco significativos para o início e a progressão da doença (Abubakar *et al.*, 2022; He *et al.*, 2020).

Figura 1: A estrutura fisiológica do cérebro e dos neurônios em (a) cérebro saudável e (b) cérebro da doença de Alzheimer (DA).



Fonte: Breijyeh; Karaman, 2020.

A beta-amiloide ( $A\beta$ ) é um peptídeo que varia em comprimento entre 39 e 43 aminoácidos e resulta do metabolismo da proteína precursora de amiloide (APP). Essa proteína precursora está presente em diversas células e tecidos do corpo, incluindo neurônios, células musculares lisas das paredes vasculares e plaquetas. Embora a APP esteja associada a um aumento em situações de estresse celular, os mecanismos que causam esse aumento e sua relação com o desenvolvimento da doença ainda não são completamente compreendidos (Rodrigues; Soares, 2022; O'Brien; Wong, 2011).

A proteína Tau, mais do que um simples estabilizador de microtúbulos, desempenha um papel em diversos processos biológicos, como mielinização, metabolismo da glicose, transporte axonal, dinâmica de microtúbulos, homeostase de ferro, neurogênese, função motora, aprendizagem e memória, excitabilidade neuronal e proteção do DNA. O gene que codifica Tau está localizado no cromossomo 17 e produz um mRNA que é processado em até seis isoformas diferentes, que variam na presença ou ausência dos éxons 2, 3 e 10. No cérebro humano adulto, essas seis isoformas estão presentes, embora haja pouca informação sobre sua distribuição celular específica. Inclusões de Tau são encontradas em neurônios e ocasionalmente em células gliais em várias doenças neurodegenerativas. Cada doença tende a ter isoformas específicas de Tau agregadas; por exemplo, na Doença de Alzheimer,

todas as seis isoformas fazem parte dos emaranhados neurofibrilares (Buchholz; Zempel, 2024; Kent *et al.*, 2020; Espinoza *et al.*, 2008).

### **2.2.1 Tratamentos convencionais na doença de Alzheimer**

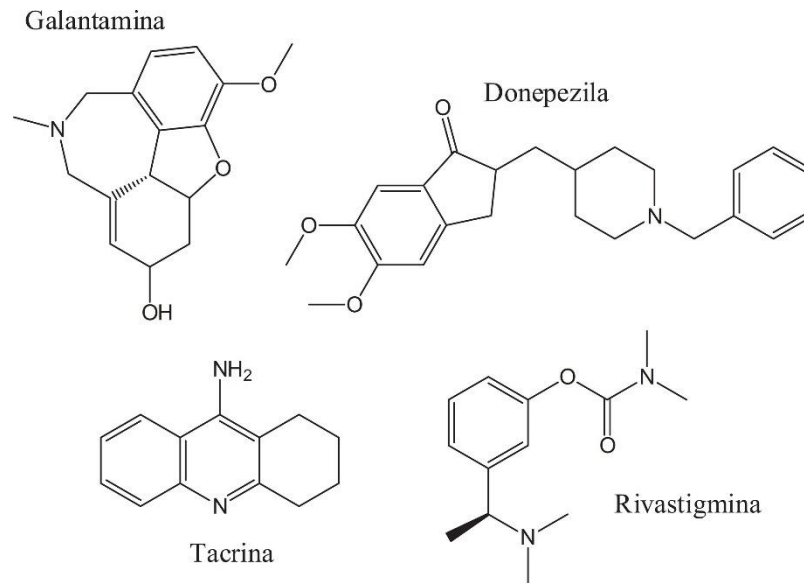
Há diversas limitações nas terapias atuais, e a administração intranasal tem emergido como uma via potencialmente eficaz para a entrega de medicamentos ao cérebro. Os fármacos aprovados atualmente para tratar deficiências cognitivas na doença de Alzheimer (DA) se baseiam na modulação de neurotransmissores ou enzimas. No entanto, o tratamento é atualmente direcionado para a terapia sintomática, os inibidores da acetilcolinesterase (AChE) frequentemente causam efeitos adversos gastrointestinais, como náuseas e vômitos, o que muitas vezes resulta na interrupção do tratamento (Picanco *et al.*, 2018).

A terapia medicamentosa atual para a doença de Alzheimer (DA) concentra-se na prevenção de eventos vasculares e no alívio dos sintomas com o uso de inibidores da colinesterase e antagonistas do receptor NMDA (*N-metil-D*-aspartato), que são eficazes apenas no tratamento dos sintomas da DA, mas não curam ou previnem a doença (Zeinab; Karaman, 2020; Weller *et al.*, 2018; Pinto *et al.*, 2015).

#### **2.2.1.1 Inibidores da acetilcolinesterase (AChE)**

Os inibidores da acetilcolinesterase (figura 2) como a donepezila (quadro 2), rivastigmina (quadro 3) e galantamina (quadro 4), são amplamente utilizados no tratamento da Doença de Alzheimer, esses medicamentos atuam aumentando os níveis de acetilcolina no cérebro, um neurotransmissor essencial para a memória e o aprendizado, ao inibir a enzima que a degrada. A tacrina (nome comercial: Cognex®), aprovada em 1993, foi um dos primeiros inibidores de AChE, no entanto, devido a efeitos colaterais significativos, como prisão de ventre, diarreia, gases, perda de apetite, dores musculares, náuseas, dor de estômago, nariz entupido, vômitos, perda de peso e possível hepatotoxicidade, a tacrina não é mais comercializada (Breijyeh; Karaman, 2020; Falco *et al.*, 2016).

Figura 2: Estruturas dos inibidores de AChE.



Fonte: Falco et al., 2016.

A adaptação do cérebro ao aumento dos níveis de acetilcolina proporcionado pelos inibidores de AChE torna a redução repentina desses níveis um fator de risco significativo, provocando um "efeito rebote" que pode agravar os sintomas da DA. Portanto, a descontinuação desses medicamentos deve ser realizada de forma gradual para evitar a piora dos sintomas da demência, a interrupção abrupta pode levar a um rápido declínio cognitivo e funcional, além do retorno intenso de sintomas comportamentais, como agitação, agressividade e depressão (Reeve et al., 2018).

Quadro 2: Características da Donepezila

<b>Nome Comercial</b>	Aricept®
<b>Ano de Aprovação</b>	1996
<b>Derivado de</b>	Indanona-benzilpiperidina
<b>Tipo</b>	Inibidor da acetilcolinesterase (IAChE) de segunda geração
<b>Mecanismo de Ação</b>	Liga-se reversivelmente à acetilcolinesterase, inibindo a hidrólise da acetilcolina (ACh), resultando em maior concentração de ACh nas sinapses
<b>Vias de Administração</b>	Oral (comprimidos revestidos por película e comprimidos de desintegração oral) e transdérmica (adesivo)
<b>Formulações Disponíveis</b>	Comprimidos orais revestidos por película: 5 mg, 10 mg, 23 mg; Comprimidos de desintegração oral: 5 mg, 10 mg; Adesivo transdérmico: 5 mg/dia, 10 mg/dia
<b>Posologia (Leve a Moderada)</b>	5 mg por dia na hora de dormir, pode aumentar gradualmente para 10 mg por dia após 4 a 6 semanas
<b>Posologia (Moderada a Grave)</b>	5 mg por via oral à noite inicialmente, a dose pode ser aumentada para 10 mg/dia após 4 a 6 semanas, e posteriormente para 23 mg/dia após 3 meses, se necessário e justificado.
<b>Administração</b>	Dose única diária, não afetada pela ingestão de alimentos ou momento da administração; O comprimido de 23 mg deve ser tomado como um todo e não esmagado, mastigado ou dividido

<b>Sistema Transdérmico</b>	Aplicar na pele uma vez por semana; Disponível como adesivo de 5 mg/dia, podendo ser aumentado para 10 mg/dia se necessário; Pacientes tomando 5 mg/dia de donepezil oral podem ser trocados para 5 mg/dia de donepezil transdérmico uma vez por semana; Pacientes tomando 10 mg/dia de donepezil oral podem ser transferidos para 10 mg/dia de donepezil transdérmico uma vez por semana; Pacientes tomando 5 mg de donepezil oral por 4 a 6 semanas podem mudar para 10 mg/dia de donepezil transdérmico uma vez por semana
<b>Efeitos Adversos</b>	Diarreia, tonturas, perda de apetite, dores musculares, náuseas, cansaço, problemas para dormir, vômitos, perda de peso

Fonte: Kumar; Gupta; Sharma, 2023; Falco et al., 2016; Cacabelos, 2007.

### Quadro 3: Características da Rivastigmina

<b>Nome Comercial</b>	Exelon®
<b>Ano de Aprovação</b>	2000
<b>Derivado de</b>	Tartarato de rivastigmina
<b>Tipo</b>	Pseudo inibidor irreversível da acetilcolinesterase (AChE) e butirilcolinesterase (BuChE)
<b>Mecanismo de Ação</b>	Inibe a AChE e BuChE, impedindo a degradação da acetilcolina. Liga-se aos sítios esterásico e iônico da AChE, com ação "pseudoirreversível".
<b>Vias de Administração</b>	Oral (cápsulas e solução) e transdérmica (adesivo)
<b>Formulações Disponíveis</b>	Cápsulas: 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg, 6 mg; Solução oral: 2 mg/ml; Adesivo transdérmico 4,6mg/24h, 9,5mg/24h, 13,3mg/24h.
<b>Posologia (Leve a Moderada)</b>	Oral: Inicial: 1,5 mg por via oral a cada 12h, aumento de 1,5 mg/dose a cada 2 semanas; não exceder 6 mg por via oral a cada 12h Manutenção: 3–6 mg por via oral a cada 12h Transdérmica: O intervalo de dosagem eficaz é de 9,5–13,3 mg/24 h
<b>Posologia (Moderada a Grave)</b>	Transdérmica: A dose efetiva é de 13,3 mg/24 h. Substitua por um novo patch a cada 24 horas
<b>Administração</b>	Tomar com alimentos para aumentar a tolerabilidade; a cápsula deve ser tomada como um todo; o adesivo transdérmico deve ser aplicado uma vez ao dia
<b>Sistema Transdérmico</b>	Exelon® Patch, aprovado pela FDA em 2007, libera rivastigmina através da pele como alternativa à cápsula oral
<b>Efeitos Adversos</b>	Náuseas, vômitos, diarreia, fraqueza muscular, perda de apetite, perda de peso, tontura, sonolência, dor de estômago. Efeitos adversos gastrointestinais minimizados pela administração com alimentos

Fonte: Marucci et al., 2021; Breijyeh; Karaman, 2020; Khoury; Rajamanickam; Grossberg, 2018; Falco et al., 2016.

### Quadro 4: Características da Galantamina

<b>Nome Comercial</b>	Razadyne®
<b>Ano de Aprovação</b>	2001
<b>Derivado de</b>	Alcaloide terciário seletivo de isoquinolina inicialmente isolado dos bulbos e flores de <i>Galanthus caucasicus</i> , <i>Galanthus woronowii</i> e gêneros relacionados
<b>Tipo</b>	Inibidor competitivo da acetilcolinesterase (AChE) e modulador alostérico dos receptores nicotínicos de acetilcolina
<b>Mecanismo de Ação</b>	Inibe a degradação da acetilcolina e estimula os receptores nicotínicos a liberar mais acetilcolina no cérebro, melhorando memória e cognição, prevenindo disfunção mitocondrial e estresse do retículo endoplasmático
<b>Vias de Administração</b>	Oral
<b>Formulações Disponíveis</b>	Comprimidos de 4 mg, 8 mg, 12 mg; Comprimidos de liberação prolongada de 8 mg, 16 mg e 24 mg;
<b>Posologia (Leve a Moderada)</b>	Comprimidos convencionais: iniciar com 4 mg por via oral a cada 12h Comprimidos de liberação prolongada: 8 mg por via oral pela manhã

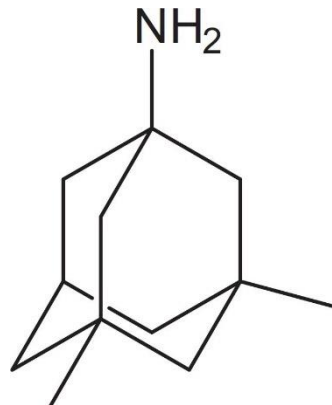
	<b>Manutenção</b> Comprimidos convencionais: 8–12 mg por via oral a cada 12h; aumentar em 4 mg a cada 12 h em intervalos não inferiores a 4 semanas. Comprimidos de liberação prolongada: 16–24 mg por via oral pela manhã; aumentar em 8 mg/dia em intervalos não inferiores a 4 semanas
<b>Posologia (Moderada a Grave)</b>	Não especificada para demência grave; recomendada para demência leve a moderada
<b>Administração</b>	Dois vezes ao dia, de preferência com refeições matinais e noturnas. Ajustes posológicos podem ser necessários em pacientes com insuficiência hepática moderada ou em uso de inibidores do CYP3A4 ou CYP2D6
<b>Sistema Transdérmico</b>	Não disponível
<b>Efeitos Adversos</b>	Náuseas, vômitos, diarreia, perda de peso, tontura, dor de cabeça e cansaço. Cuidado em pacientes com histórico de asma, doença pulmonar obstrutiva, risco de úlceras, obstrução gastrointestinal ou urinária

Fonte: Marucci et al., 2021; Breijyeh; Karaman, 2020; Falco et al., 2016.

### 2.2.1.2 Antagonistas de receptores de N-metil-d-aspartato (NMDA)

O receptor NMDA desempenha um papel crucial na fisiopatologia da Doença de Alzheimer. Através do influxo de cálcio ( $Ca^{2+}$ ), os NMDARs ativam vias de sinalização essenciais para a formação da potenciação de longo prazo, um processo fundamental para a neurotransmissão sináptica, plasticidade neuronal e formação de memória. No entanto, a superativação desses receptores resulta em uma sinalização anormal de  $Ca^{2+}$  e uma hiperestimulação do glutamato, o principal neurotransmissor excitatório do sistema nervoso central, esse excesso de glutamato provoca excitotoxicidade, prejudica a função sináptica, leva à morte neuronal e contribui para o declínio das funções cognitivas. Atualmente, a memantina (figura 3) (quadro 5) é o único medicamento aprovado na classe dos antagonistas dos NMDAR para o tratamento da Doença de Alzheimer em estágios moderados a graves (Companys-Alemany *et al.*, 2020; Breijyeh; Karaman, 2020; Liu *et al.*, 2019).

Figura 3: Estrutura da memantina



Fonte: Falco et al., 2016.

Quadro 5: Características da Memantina

<b>Nome Comercial</b>	Namenda®
<b>Ano de Aprovação</b>	2003
<b>Derivado de</b>	N/A
<b>Tipo</b>	Antagonista de NMDA
<b>Mecanismo de Ação</b>	Regula a atividade do glutamato, prevenindo o influxo patológico de Ca <sup>2+</sup> e evitando a excitotoxicidade neuronal.
<b>Vias de Administração</b>	Oral
<b>Formulações Disponíveis</b>	Cápsula de liberação prolongada: 7 mg, 14 mg, 21 mg, 28 mg; Solução oral: 2 mg/mL; Comprimido: 5 mg, 10 mg
<b>Posologia (Leve a Moderada)</b>	Dose inicial: 5 mg/dia. Titulação semanal: Semana 1: 5 mg/dia; Semana 2: 10 mg/dia (5 mg duas vezes/dia); Semana 3: 15 mg/dia (5 mg + 10 mg); Semana 4: 20 mg/dia (10 mg duas vezes/dia)
<b>Posologia (Moderada a Grave)</b>	Dose inicial: 5 mg/dia. Aumentar para 20 mg/dia após 4 semanas, se tolerado. Mudança de liberação imediata para liberação prolongada: iniciar liberação prolongada no dia seguinte à última dose de liberação imediata (10 mg duas vezes/dia para liberação prolongada 28 mg/dia)
<b>Administração</b>	Cápsulas de liberação prolongada: engolir ou polvilhar nos alimentos e engolir imediatamente. Solução oral: administrar com o dispositivo fornecido, não misturar com outros líquidos. Comprimidos: tomar com ou sem alimentos, não mastigar, esmague ou divida.
<b>Sistema Transdérmico</b>	Não disponível
<b>Efeitos Adversos</b>	cefaleia, constipação, diarreia, tontura, sonolência. Adicionais: fadiga, dor, hipertensão, ganho de peso, alucinações, confusão, comportamento agressivo, vômitos, dor abdominal, incontinência urinária

Fonte: Kuns et al., 2024; Falco et al., 2016.

## 2.3 NANOTECNOLOGIA

A nanotecnologia é um campo que abrange a ciência e a engenharia voltadas para fenômenos que ocorrem em dimensões nanométricas. Ela envolve o projeto, caracterização, fabricação e aplicações de materiais, estruturas, dispositivos e sistemas em uma escala atômica e molecular. Introduzida inicialmente pelo físico Richard Feynman em 1959, a nanotecnologia é considerada a tecnologia mais promissora do século XXI. Os cientistas a veem como uma técnica inovadora na pesquisa médica, com potencial para alterar significativamente a dinâmica social, as condições econômicas e a vida humana e nos últimos dez anos, o financiamento público para a investigação e desenvolvimento da nanotecnologia aumentou, refletindo sua capacidade de inaugurar uma nova era de produtividade e prosperidade. Esse campo emergente tem contribuído substancialmente para o bem-estar da sociedade e tem moldado a vida moderna ao estimular o crescimento econômico e melhorar a capacidade e a qualidade nos setores industriais (Rehan *et al.*, 2024; Haleem *et al.*, 2023).

Na área da saúde, a nanotecnologia abre novos horizontes, proporcionando avanços significativos na indústria das ciências da vida, ela permite manipular materiais no nível atômico para revolucionar várias partes do tratamento médico, como diagnóstico, monitoramento de doenças, equipamentos operacionais, medicina regenerativa, desenvolvimento de vacinas e entrega de medicamentos. Diversas nanopartículas, como lipossomas, NPs poliméricas e NPs inorgânicas, estão proporcionando benefícios terapêuticos, melhorando a estabilidade de fármacos *in vitro* e *in vivo*, aumentando a eficácia terapêutica e facilitando a modificação de superfícies. Além disso, a nanotecnologia possibilita o desenvolvimento de sofisticados instrumentos de pesquisa para criar medicamentos que melhoram o tratamento de várias doenças, essa tecnologia pode direcionar medicamentos para células específicas do corpo, reduzindo os riscos de falha e rejeição, e prometendo uma revolução no campo da saúde e no bem-estar geral da sociedade (Haleem *et al.*, 2023; Malik *et al.*, 2023; Patra *et al.*, 2018).

## 2.4 NANOMEDICAMENTOS

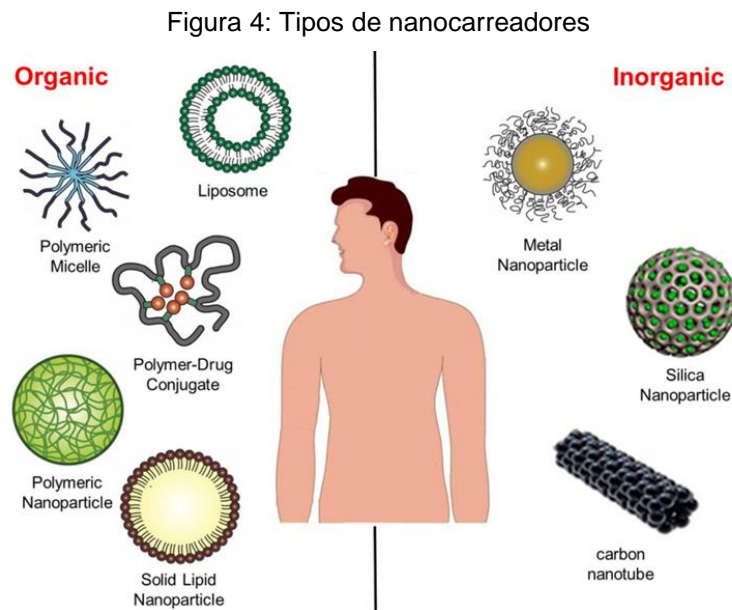
Nanomedicamentos, ou "nanofármacos", são produtos farmacêuticos inspirados na nanotecnologia que têm mostrado um grande potencial para melhorar a eficácia dos tratamentos e reduzir os efeitos colaterais em comparação com os medicamentos tradicionais. Esses medicamentos utilizam nanopartículas (NPs) extremamente pequenas, que variam de 1 a 100 nanômetros, projetadas especificamente para direcionar-se ao tecido alvo a partir do local de administração, isso ajuda a resolver problemas comuns das terapias convencionais, como efeitos colaterais em órgãos não alvo e toxicidade sistêmica, especialmente em tratamentos que requerem doses frequentes e prolongadas (Gadekar *et al.*, 2021; Brusini; Varna; Couvreur, 2020).

Essas nanopartículas são biocompatíveis e podem ser carregadas com os princípios ativos necessários para o tratamento, além disso, suas formas, tamanhos e cargas superficiais são cuidadosamente controlados para melhorar a distribuição no corpo, aumentar a eficácia e reduzir a toxicidade dos medicamentos. Atualmente, mais de 50 nanoformulações de fármacos foram aprovadas como medicamentos prescritos, e mais de 400 nanomedicamentos estão sob investigação em ensaios clínicos para diversas doenças, muitos dos nanomedicamentos aprovados consistem em nanopartículas relativamente simples, baseadas no sucesso de sistemas e medicamentos já conhecidos. Isso destaca o incrível potencial dos nanofármacos em oferecer tratamentos médicos mais eficazes e seguros (Shi *et al.*, 2023; Bobo *et al.*, 2016).

## 2.5 NANOCARREADORES

Nanocarreadores (NCs) são um tipo de sistema de liberação de fármacos amplamente empregado para modificar as propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas dos medicamentos. A utilização de NCs é uma estratégia eficaz para a entrega seletiva de pequenas moléculas e genes terapêuticos diretamente às células alvo desejadas. Esses nanocarreadores podem apresentar diversas formas, incluindo nanopartículas de dendrímeros, NPs poliméricos, lipossomas, hidrogéis,

micelas, NPs metálicos, magnéticos e semicondutores, além de nanotubos de carbono (CNTs) (figura 4) (Su *et al.*, 2019, Ding; Zibiao, 2017).



Fonte: Su *et al.*, 2019.

### 2.5.1 Dendrímeros

Os dendrímeros são polímeros sintéticos com estruturas ramificadas e multicamadas que se destacam por suas aplicações versáteis. A capacidade de controlar a síntese desses polímeros permite ajustar com precisão seu peso molecular e composição química, o que garante uma biocompatibilidade e farmacocinética eficazes. Além disso, a possibilidade de modificar o tamanho, a composição núcleo-casca e os grupos funcionais na superfície torna possível o desenvolvimento de medicamentos específicos para o cérebro (Kaur *et al.*, 2022; Krol *et al.*, 2012; Lee *et al.*, 2005).

No entanto, apesar de seu grande potencial, a produção de dendrímeros enfrenta desafios significativos, principalmente devido aos elevados custos de fabricação, e para superar essas barreiras, são necessárias pesquisas adicionais para avaliar os efeitos da exposição prolongada a esses polímeros na saúde. Mesmo com essas dificuldades, as propriedades ajustáveis dos dendrímeros durante a síntese oferecem soluções promissoras, especialmente para a liberação controlada de medicamentos em diversas formulações farmacêuticas. Essa adaptabilidade permite

que os dendrímeros não apenas reduzam a toxicidade dos fármacos, mas também melhorem sua eficácia. Assim, eles se tornam uma opção inovadora e promissora para o tratamento de várias condições médicas, integrando a redução de efeitos adversos com o aumento da eficácia terapêutica (Santos *et al.*, 2019; Lee *et al.*, 2005).

### 2.5.2 Nanopartículas Poliméricas

Nanopartículas poliméricas, com tamanhos variando de 1 a 100 nm, são capazes de se ligar a moléculas terapêuticas ativas para facilitar a entrega direcionada de medicamentos, estas nanopartículas se destacam como uma ferramenta essencial para aumentar a biodisponibilidade dos fármacos ou para a liberação específica no local de ação. A versatilidade dos polímeros os torna adequados para atender às necessidades de cada sistema específico de liberação de medicamentos, diversos polímeros sintéticos têm sido investigados para uso em nanomedicina, especialmente como sistemas de liberação de fármacos. Para serem eficazes, esses polímeros precisam ser atóxicos, biodegradáveis e biocompatíveis. O ácido polilático-co-glicólico (PLGA) é um dos polímeros mais estudados devido à sua biodegradabilidade completa e à capacidade de se auto-organizar em micelas nanométricas, que podem encapsular pequenas moléculas, como fármacos, e liberá-las no corpo de forma controlada, no entanto, apesar das excelentes qualidades do PLGA, o uso de suas nanopartículas ainda apresenta desafios (Kumar *et al.*., 2023; Kurawattimath *et al.*, 2023; Su *et al.*, 2021; Danhier *et al.*, 2012; Kumari; Yadav, 2010).

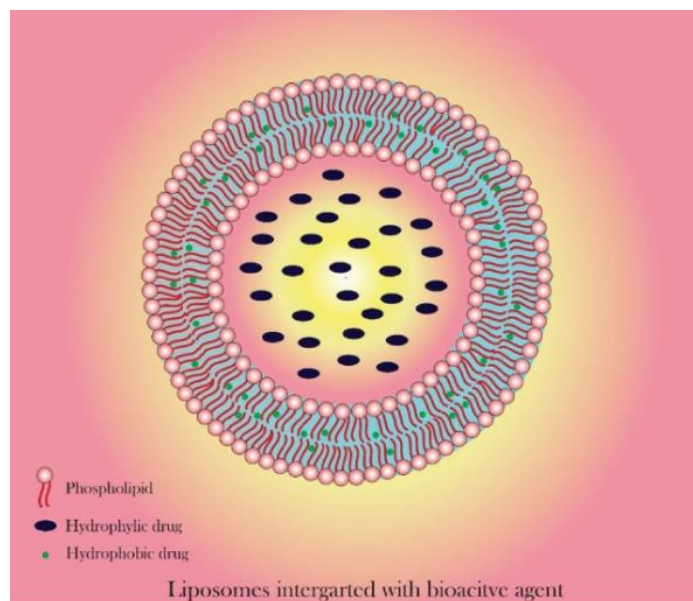
Um dos principais desafios do PLGA em aplicações *in vivo* é sua baixa estabilidade em água e o diâmetro relativamente grande das nanopartículas, o que resulta na remoção rápida da corrente sanguínea pelo fígado e baço, reduzindo significativamente, a concentração de medicamentos nos tecidos-alvo. Para superar essas limitações, o polietilenoglicol (PEG) tem sido amplamente utilizado em sistemas de liberação de fármacos devido ao seu comportamento furtivo, que impede o rápido reconhecimento pelo sistema imunológico e reduz a depuração sanguínea de nanocarreadores, prolongando o tempo de circulação no sangue, além disso, o PEG é hidrofílico e estabiliza nanopartículas por meio de efeitos estéricos e não iônicos, especialmente em ambientes aquosos. O copolímero em bloco PLGA-PEG surge como uma solução promissora, combinando as vantagens do PLGA e do PEG,

facilitando a formação de nanopartículas, o carregamento de fármacos e aplicações eficazes de liberação de fármacos, dessa forma, o sistema PLGA-PEG tem se destacado como um dos mais promissores para a nanomedicina (Zhao *et al.*, 2023; Shengnuo *et al.*, 2018; Locatelli; Comes-Franchini *et al.*, 2012).

### 2.5.3 Lipossomas

Os lipossomas, considerados os primeiros medicamentos nanotecnológicos aceitos para uso clínico, são vesículas esféricas que possuem um espaço aquoso rodeado por uma bicamada fosfolipídica e essa estrutura única permite a incorporação de drogas hidrofílicas no núcleo aquoso e drogas hidrofóbicas na bicamada fosfolipídica (figura 5), facilitando a liberação direcionada de medicamentos. Além disso, a bicamada fosfolipídica aumenta a lipofilicidade das macromoléculas, ajudando-as a atravessar a barreira hematoencefálica (BHE), um desafio significativo no tratamento de doenças neurológicas e com tamanhos variando entre 100 e 400 nm, os lipossomas oferecem diversas vantagens terapêuticas, como a prevenção da degradação de drogas e a redução de efeitos colaterais (Farooque *et al.*, 2021; Lopez-Barbosa *et al.*, 2020).

Figura 5: Lipossomas



Fonte: Farooque *et al.*, 2021.

Notavelmente, a solubilidade aumentada dos lipossomas como agentes terapêuticos melhora a eficiência da entrega de medicamentos ao cérebro e a difusão

passiva, iniciada após a entrada dos lipossomas no cérebro, permite o efluxo passivo de medicamentos. Estudos ainda demonstraram que lipossomas funcionalizados com ligantes específicos, como a apolipoproteína E (ApoE2) combinada com manose e peptídeos penetrantes nas células, podem transferir concentrações gênicas de maneira segura e eficaz para tecidos-alvo, oferecendo novas possibilidades para o tratamento de doenças. Assim, os lipossomas representam uma ferramenta promissora e multifuncional na nanomedicina, especialmente na entrega de fármacos para o sistema nervoso central, superando as limitações das terapias convencionais e proporcionando avanços significativos no tratamento de doenças neurológicas (Farooque *et al.*, 2021; Arora *et al.*, 2020).

#### **2.5.4 Micelas**

As micelas poliméricas são estruturas nanoesféricas, com tamanho variando de 10 a 100 nm, formadas por interações hidrofóbicas ou de par iônico, elas possuem um núcleo de blocos lipofílicos e uma coroa de cadeias poliméricas hidrofílicas, frequentemente utilizando blocos de polietilenoglicol (PEG). Essas micelas oferecem diversas vantagens na liberação de fármacos em comparação aos sistemas convencionais, pois sua capacidade de solubilizar medicamentos hidrofóbicos melhora tanto a solubilidade quanto a permeabilidade através de barreiras fisiológicas, resultando em maior biodisponibilidade e alterações na biodistribuição dos medicamentos. Além disso, a forma micelar protege os medicamentos de deteriorações biológicas e permite uma liberação controlada e prolongada dos fármacos, otimizando sua eficácia terapêutica (Perumal; Atchudan; Lee, 2022; Ghezzi *et al.*, 2021).

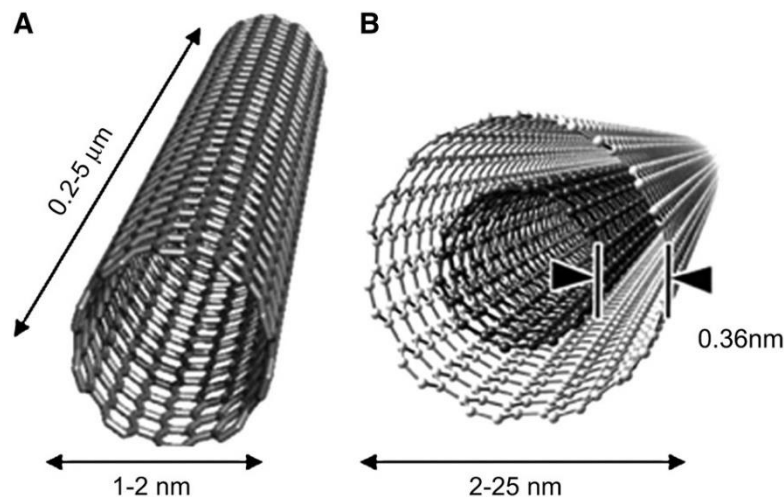
Essas micelas podem ser direcionadas a órgãos ou tecidos específicos por meio da fixação química de componentes alvo em sua superfície. A concentração micelar crítica (CMC) é um parâmetro fundamental para a caracterização das micelas poliméricas, semelhante aos surfactantes de baixo peso molecular, diferentes tipos de drogas podem ser carregados no núcleo hidrofóbico das micelas por conjugação química ou entrapolimerização física, utilizando interações hidrofóbicas, iônicas ou ligações de hidrogênio. O núcleo hidrofóbico atua como um reservatório, liberando a droga lentamente ao longo do tempo, melhorando a absorção, distribuição e evitando

a opsonização e depuração fagocítica. Dessa forma, as micelas poliméricas têm atraído considerável atenção na pesquisa de liberação de fármacos por suas características favoráveis, como aumento da solubilidade, estabilidade termodinâmica e prevenção da depuração rápida pelo sistema retículo-endotelial (Kotta *et al.*, 2022; Dumpala; Patil, 2021).

### 2.5.5 Nanotubos de carbono (CNTs)

Os nanotubos de carbono são estruturas tubulares à base de carbono compostas por cilindros de folhas de grafite, que podem ser selados em uma ou ambas as extremidades por esferas bucky. Essas estruturas variam em comprimento de 1 a 100 nm e possuem dois designs principais: nanotubos de parede única (SWNTs) e nanotubos de paredes múltiplas (MWNTs). A produção desses nanotubos é frequentemente realizada através de deposição química de vapor, procedimentos de combustão e descarga de arco elétrico e devido à sua resistência e estabilidade (Mazayen *et al.*, 2022; Gaur *et al.*, 2021).

Figura 6: Nanotubos de carbono de parede única (SWCNT) (A) e nanotubos de carbono de paredes múltiplas (MWCNT) (B)



Fonte: Reilly, 2007.

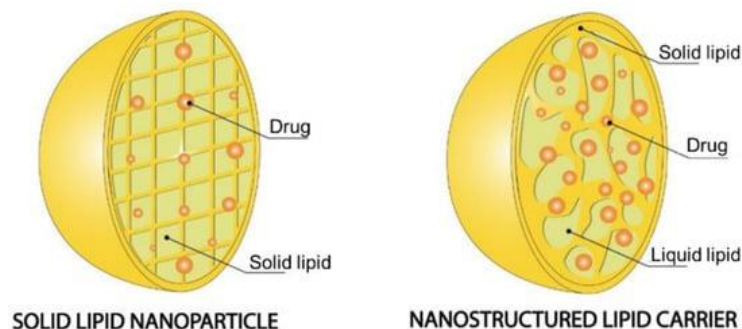
Os SWNTs têm diâmetro de 1 a 2 nm, enquanto os MWNTs variam de 2 a 25 nm, com espaçamento entre camadas de grafeno de 0,36 nm (figura 6). A alta razão de aspecto dos nanotubos de carbono proporciona uma grande área superficial, permitindo a modificação com várias funcionalidades, com cargas podendo ser fixadas

às superfícies internas ou externas ou até mesmo empacotadas dentro do núcleo dos tubos. Esses CNTs são caracterizados como transportadores confiáveis de drogas, capazes de entrar nas células por endocitose ou inserção através da membrana celular, essas propriedades tornam os nanotubos de carbono altamente aplicáveis no campo da medicina, especialmente na entrega de medicamentos (Mazayen *et al.*, 2022; Soni; Ruhela; Medhi, 2016; Reilly, 2007).

### 2.5.6 Nanopartículas lipídicas (LNPs)

As nanopartículas lipídicas (LNPs) têm atraído atenção significativa devido às suas vantagens em sistemas de liberação de fármacos. Dentre elas, destacam-se as nanopartículas lipídicas sólidas (SLNs) e os carreadores lipídicos nanoestruturados (NLCs) (figura 7), que são eficazes em aumentar a solubilidade e a permeabilidade dos medicamentos, além de melhorar a biodisponibilidade e prolongar o tempo de permanência no organismo. Combinando baixa toxicidade e entrega direcionada, esses nanocarreadores superam limitações das formulações convencionais, as LNPs possuem benefícios notáveis, como preparo simples, alta estabilidade, eficiente captação celular e capacidade de escapar dos endossomos, características que as tornam ideais para vetores de liberação de fármacos (Zhang *et al.*, 2024; Viegas *et al.*, 2023; Parisa; Soliman, 2018; Naseri; Valizadeh; Zakeri-Milani, 2015).

Figura 7: Estrutura das SLNs e dos NLCs

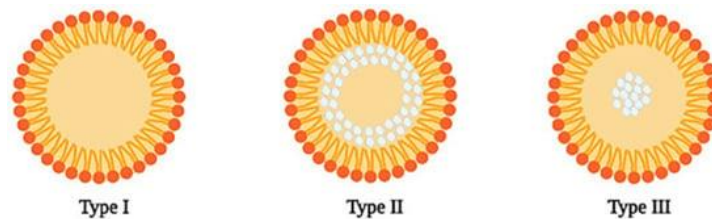


Fonte: Viegas *et al.*, 2023.

### 2.5.6.1 Nanopartículas lipídicas sólidas (SLNs)

As nanopartículas lipídicas sólidas, desenvolvidas no início da década de 1990, representam a primeira geração de nanocarreadores baseados em lipídios, são formuladas a partir de lipídios que permanecem sólidos à temperatura corporal e estabilizadas por emulsificantes, as SLNs possuem tamanhos submícrons, ou seja, menos de 1000 nm. Entre suas vantagens destacam-se a proteção de medicamentos contra condições ambientais adversas, a facilidade de produção em larga escala utilizando técnicas de homogeneização a alta pressão, além de sua biocompatibilidade e biodegradabilidade. No entanto, as SLNs também apresentam algumas limitações, como a baixa eficiência de carregamento de fármacos devido à sua estrutura cristalina, que pode levar à expulsão do fármaco durante o armazenamento, e a liberação inicial rápida do mesmo (Duan *et al.*, 2020; Parisa; Soliman, 2018; Parveen; Misra; Sahoo, 2012).

Figura 8: Estrutura dos 3 diferentes tipos de SLNs



Fonte: Viegas *et al.*, 2023.

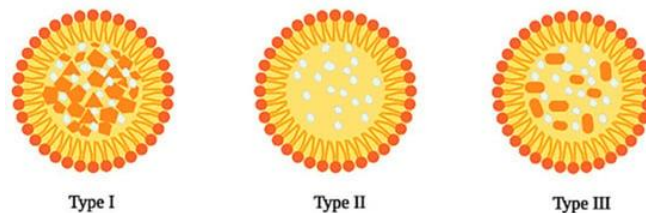
A estrutura das SLNs varia conforme os componentes da formulação, a solubilidade dos compostos e o método de produção utilizado. Existem três modelos estruturais principais: matriz homogênea (Tipo I), casca enriquecida com fármaco (Tipo II) e núcleo enriquecido com fármaco (Tipo III) (figura 8). No modelo de matriz homogênea, as nanopartículas são formadas pela técnica de homogeneização a frio ou a quente, onde o fármaco é dissolvido em uma matriz lipídica e as nanopartículas se formam através de quebras mecânicas. No modelo de casca enriquecida, durante o resfriamento, as moléculas lipídicas precipitam primeiro, formando um núcleo lipídico, enquanto a droga se concentra no restante do lipídio fundido até atingir seu limite de solubilidade e cristalizar, criando uma casca externa. Por fim, no modelo de núcleo enriquecido com fármaco, as nanopartículas se formam quando a

concentração do fármaco está próxima de seu limite de solubilidade no lipídio fundido (Viegas *et al.*, 2023; Borges *et al.*, 2020).

### 2.5.6.2 Carreadores lipídicos nanoestruturados (NLCs)

Os carreadores lipídicos nanoestruturados representam a segunda geração de nanocarreadores lipídicos, desenvolvidos no final da década de 1990 para superar as limitações das SLNs. Compostas por uma mistura de lipídios sólidos e líquidos, as NLCs possuem uma fase aquosa estabilizada por tensoativos. A combinação de lipídios líquidos e sólidos resulta em uma matriz mais imperfeita, aumentando a eficiência de carga e incorporação de fármacos, devido à biocompatibilidade dos lipídios utilizados, a toxicidade é reduzida. As NLCs apresentam várias vantagens em comparação com as SLNs, incluindo maior capacidade de carga de fármacos, menor probabilidade de expulsão do fármaco durante o armazenamento e perfis de liberação mais controláveis (Viegas *et al.*, 2023; Naseri; Valizadeh; Zakeri-Milani, 2015; Parveen; Misra; Sahoo, 2012).

Figura 9: Estruturas de diferentes tipos de NLCs



Fonte: Viegas *et al.*, 2023.

A estrutura das NLCs pode ser classificada em três tipos principais: cristal imperfeito (Tipo I), amorfo (Tipo II) e múltiplo (Tipo III) (figura 9). O modelo de cristal imperfeito é obtido pela mistura de lipídios com diferentes comprimentos de cadeia ou pelo uso de mono, di ou triglicerídeos, criando uma matriz com muitos vazios e imperfeições que facilitam a incorporação de medicamentos. O modelo amorfo, por sua vez, utiliza triglicerídeos de cadeia média junto com lipídios sólidos que não recristalizam após o resfriamento, resultando em partículas com estrutura amorfa que minimizam a liberação indesejada do fármaco, melhorando sua vida útil. O modelo múltiplo é formado pela mistura de lipídios sólidos com óleos em proporções que

excedem a solubilidade do óleo no lipídio sólido, resultando em pequenos compartimentos de óleo dentro da matriz lipídica. Essa estrutura é especialmente eficaz para aumentar a capacidade de carga e proporcionar uma liberação controlada do fármaco. Devido à sua natureza não estruturada e imperfeita, as NLCs oferecem mais espaço para a dissolução de medicamentos e apresentam menor suscetibilidade à gelificação (Viegas *et al.*, 2023; Borges *et al.*, 2020; Naseri; Valizadeh; Zakeri-Milani, 2015).

### **3 OBJETIVO**

#### **3.1 OBJETIVO GERAL**

Avaliar, por meio de revisão integrativa de estudos científicos, o potencial e a eficácia das nanotecnologias aplicadas em terapias para as doenças de Alzheimer e Parkinson.

#### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Investigar os principais avanços em nanotecnologia voltados para o tratamento da doença de Alzheimer;
- Investigar os principais avanços em nanotecnologia voltados para o tratamento da doença de Parkinson;
- Averiguar a eficácia das nanopartículas na entrega de fármacos atravessando a barreira hematoencefálica;
- Estimar as perspectivas futuras e potenciais contribuições da nanotecnologia para o tratamento de doenças neurodegenerativas.

## 4 METODOLOGIA

### 4.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de uma Revisão Integrativa (RI) que é um tipo de trabalho científico na qual segundo Dantas *et al.*, (2022) destaca-se pela sua confiabilidade, baseando-se na análise de diversas fontes, como artigos e resumos de múltiplos autores, podendo ter relevância tanto para o avanço teórico quanto para a prática clínica. Para a realização de uma Revisão Integrativa, devem ser seguidas etapas específicas: a elaboração da pergunta norteadora, a busca ou amostragem na literatura, a coleta de dados, a análise crítica dos estudos incluídos, a discussão dos resultados e finalmente, a apresentação da revisão integrativa (Souza; Silva; Carvalho, 2010). Seguindo essa metodologia e as diretrizes estabelecidas, o desenvolvimento deste trabalho envolveu as seguintes etapas:

#### 4.1.1 Etapa I: Consulta das fontes nas bases de dados

Para o cenário de pesquisa, foram utilizadas as bases de dados PubMed e Science Direct para a busca de artigos científicos e outras publicações sobre o tema. A busca foi realizada entre os meses de maio à julho de 2024. A revisão bibliográfica explorou essas bases de dados científicas para identificar artigos e periódicos relevantes ao assunto abordado.

A população da pesquisa foi composta por artigos em português e inglês, com os seguintes descritores: nanotecnologia em doenças neurodegenerativas, nanotecnologia em Alzheimer e nanotecnologia em Parkinson. Foram utilizadas as seguintes palavras-chave em português: nanotecnologia; doenças neurodegenerativas; nanotecnologia em Alzheimer; nanotecnologia em Parkinson; e, em inglês: nanotechnology; neurodegenerative diseases; nanotechnology in Alzheimer's; nanotechnology in Parkinson's. A revisão bibliográfica incluiu estudos e publicações relevantes em ambas as línguas para garantir uma abordagem abrangente sobre o tema.

#### **4.1.2 Etapa II: Critérios de inclusão e exclusão**

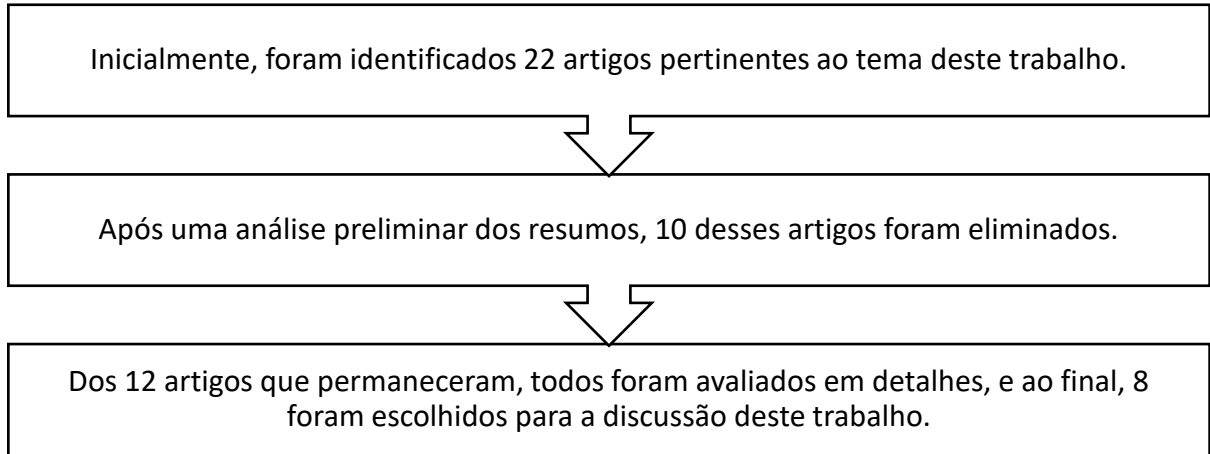
Para os critérios de inclusão, foram selecionados artigos publicados entre 2014 e 2024 que abordassem o uso da nanotecnologia no tratamento de doenças neurodegenerativas, com foco específico em Alzheimer e Parkinson. Foram considerados apenas artigos disponíveis integralmente e gratuitamente em português e inglês, artigos de revisão e duplicados entre as bases de dados foram excluídos, assim como aqueles que não abordaram a nanotecnologia de forma satisfatória, não apresentaram dados completos sobre a aplicação da nanotecnologia ou artigos que tratavam de nanotecnologia para outros usos não relacionados às doenças neurodegenerativas de interesse.

#### **4.1.3 Etapa III: Coleta de dados e análise das fontes**

- **Leitura Inicial:** Foram examinados todos os materiais selecionados para coleta de dados relevantes.
- **Avaliação de Relevância:** Verificou-se a pertinência do tema do estudo em relação aos objetivos da pesquisa.
- **Compatibilidade dos Objetivos:** Checou-se se os objetivos dos estudos estavam alinhados com os objetivos da pesquisa em andamento.
- **Análise dos Resultados:** Foram avaliados os resultados e conclusões dos estudos quanto à sua contribuição para a pesquisa em curso.
- **Credibilidade das Fontes:** Garantiu-se que as fontes fossem provenientes de periódicos científicos confiáveis.
- **Relevância das Informações:** Determinou-se se os estudos ofereciam informações relevantes e detalhadas que pudessem enriquecer a pesquisa, demonstrando a importância dos tópicos abordados.

#### 4.1.4 Etapa IV: Estruturação e Integração dos Dados

Figura 10: Fluxograma da integração dos dados.



Fonte: o Autor, 2024.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Os resultados obtidos após a seleção dos artigos podem ser analisados conforme apresentado nos Quadros 6 e 7, que detalham informações cruciais, incluindo o título do artigo, autores, ano de publicação, metodologia empregada e as conclusões alcançadas em cada estudo. Para a elaboração dos resultados, foram selecionados oito artigos provenientes das bases de dados científicas PubMed e ScienceDirect. Estes artigos foram criteriosamente escolhidos para fornecer uma visão abrangente e atualizada sobre os temas abordados.

O estudo de Ghazy *et al* (2021) destaca os avanços no uso de nanomateriais orgânicos para o tratamento e diagnóstico da Doença de Parkinson (DP), com foco nas nanopartículas poliméricas, lipídicas e lipossomas. As nanopartículas poliméricas, como as de ácido polilático-co-glicólico (PLGA) e polietilenoglicol (PEG), têm mostrado eficácia na encapsulação e liberação controlada de fármacos, reduzindo efeitos colaterais em comparação com tratamentos convencionais. Da mesma forma, as nanopartículas lipídicas sólidas também demonstraram melhorar a biodisponibilidade e a penetração dos medicamentos no cérebro, oferecendo uma abordagem potencialmente mais eficaz para a DP. Já os lipossomas têm se destacado como uma solução promissora para a liberação controlada de fármacos, como a dopamina, ao serem modificados com ligantes específicos para atravessar a barreira hematoencefálica (BHE). Estudos indicam que esses lipossomas podem melhorar significativamente a entrega de medicamentos ao cérebro, promovendo um tratamento mais seguro e eficiente.

Em continuidade, o estudo de Jagaran e Singh (2022) analisa o uso de nanopartículas lipídicas (LNPs) para a DP, destacando a eficácia dos lipossomas e de outras nanopartículas em superar a BHE. As LNPs, incluindo lipossomas funcionalizados, mostraram avanços significativos na entrega de terapias direcionadas, como dopamina e peptídeos específicos, melhorando a penetração cerebral e a eficácia terapêutica. Embora os lipossomas apresentem limitações, como baixo aprisionamento de droga e complexidade de produção, esses desafios foram superados com melhorias na entrega de fármacos e na personalização dos tratamentos.

**Quadro 6: Dados compilados referentes aos artigos selecionados sobre nanotecnologia e Doença de Parkinson (DP)**

<b>Base de dados</b>	<b>Título</b>	<b>Autor e ano</b>	<b>Metodologia</b>	<b>Resultado e conclusão</b>
<b>Science Direct</b>	Nanomateriais para a Doença de Parkinson: progressos recentes	Ghazy et al (2021)	Revisão de nanomateriais aplicados ao diagnóstico e tratamento da Doença de Parkinson. Discussão sobre diferentes nanopartículas (NPs), incluindo nanotubos de carbono, prata, ouro, grafeno, e suas aplicações terapêuticas e de biossensoriamento. Avaliação de NPs metálicos, inorgânicos, poliméricos e vesículas à base de lipídios.	Os resultados obtidos mostraram que a nanotecnologia oferece um grande potencial para melhorar o tratamento e diagnóstico da Doença de Parkinson. A pesquisa destacou a importância de nanocarreadores que podem atravessar a BHE, fornecer alta carga de fármacos e liberação sustentada. Os autores concluíram que a nanotecnologia pode fornecer novas soluções para o diagnóstico precoce e tratamento eficaz, com um foco crescente na aplicação clínica e no desenvolvimento de novas terapias.
<b>PubMed</b>	Nanopartículas lipídicas: abordagem terapêutica promissora para a doença de Parkinson	Jagaran e Singh (2022)	Revisão sobre o uso de nanopartículas lipídicas (LNPs) como veículos terapêuticos para a Doença de Parkinson. A análise inclui a genética da DP, a capacidade dos LNPs de atravessar a barreira hematoencefálica, e os avanços terapêuticos.	Os resultados obtidos mostraram que as LNPs têm um grande potencial como veículos terapêuticos para a Doença de Parkinson devido à sua alta permeabilidade ao cérebro, biocompatibilidade e capacidade de carga de fármacos. Embora os estudos sobre LNPs para DP ainda sejam limitados, suas propriedades sugerem que podem oferecer uma abordagem promissora para a entrega de medicamentos, além de permitir a personalização do tratamento. Os autores concluíram que mais pesquisas são necessárias para otimizar formulações de LNP para uso clínico e melhorar a entrega direcionada ao cérebro.
<b>Science Direct</b>	Nanolipossomas in-situ assistidos por BBD de hidrato de esculina via administração intranasal para a melhora da doença de Parkinson	Ansari et al (2024)	Desenvolvimento e otimização de nanolipossomas carregados com esculina hidratada (ESH-NLs) utilizando método de evaporação de solvente e projeto Box-Behnken de três fatores e três níveis; caracterização para liberação in vitro do fármaco, ensaio de DPPH, microscopia confocal de varredura a laser e permeação ex-vivo	Os resultados obtidos mostraram que o opt-ESH-NLs (nanolipossomas carregados com esculina hidratada otimizados) apresentou alta eficiência de aprisionamento e liberação de fármaco, além de uma atividade antioxidante melhorada. Esta formulação também demonstrou uma maior biodisponibilidade no cérebro e estabilidade a 4 °C em comparação com a suspensão de ESH. Os autores concluíram que o opt-ESH-NLs é uma formulação promissora e eficaz para administração intranasal, oferecendo liberação direta de fármacos no cérebro e melhorando o tratamento da DP.
<b>PubMed</b>	Lipossomas cérebro-alvo carregados com anticorpos monoclonais reduzem a agregação de alfa-sinucleína e melhoram os sintomas comportamentais na doença de Parkinson	Sela et al (2024)	Desenvolvimento de lipossomas direcionados ao cérebro (BTL) decorados com transferrina e carregados com SynO4 que é um anticorpo monoclonal (mAb); testes em modelos de BHE humanos em camundongos com DP; avaliação de agregação de alfa-sinucleína, viabilidade neuronal, neuroinflamação e desempenho comportamental	Os resultados obtidos indicaram que os BTL aumentaram a entrega de anticorpos monoclonais (mAbs) no cérebro, reduziram a agregação de alfa-sinucleína e a neuroinflamação, e melhoraram a viabilidade neuronal e a função motora em camundongos com DP. Os autores concluíram que os BTL demonstraram segurança e eficácia na redução dos sintomas da DP, evidenciando a nanotecnologia direcionada como uma abordagem promissora para a entrega de drogas no tratamento da neurodegeneração cerebral.

Fonte: o Autor 2024.

Adicionalmente, o estudo explora as nanopartículas lipídicas sólidas (SLNs) e os Carreadores lipídicos nanoestruturados (NLCs) como alternativas aos lipossomas tradicionais. Os SLNs oferecem vantagens em termos de estabilidade física e capacidade de carregamento, enquanto os NLCs, com sua combinação de lipídios sólidos e líquidos, reduzem a cristalinidade e melhoram o armazenamento a longo prazo.

Por outro lado, o estudo de Ansari *et al* (2024) foca na otimização de nanolipossomas carregados com esculina hidratada (ESH-NLs) para administração intranasal visando a DP, a esculina hidratada (ESH) é um derivado cumarínico que oferece propriedades antioxidantes e neuroprotetoras, e os nanolipossomas são utilizados para melhorar a entrega do ESH ao cérebro, aproveitando sua capacidade de contornar barreiras metabólicas e aumentar a absorção no sistema nervoso central. Utilizando um método de evaporação de solvente e o projeto *Box-Behnken*, os pesquisadores obtiveram nanolipossomas com um tamanho de vesícula de 88,36 nm e uma eficiência de aprisionamento de 94,22%. A formulação otimizada mostrou uma liberação de fármaco de 76,776%, uma atividade antioxidante e uma significativa melhoria na permeação ex-vivo de 79,484%, comparada a 38,326% da suspensão de ESH. A biodisponibilidade dos ESH-NLs no cérebro foi consideravelmente maior em relação à administração oral e esses resultados indicam que os opt-ESH-NLs (nanolipossomas carregados com esculina hidratada otimizadas) oferecem uma alternativa promissora para a administração intranasal de fármacos para o tratamento da DP, com uma maior biodisponibilidade no cérebro e melhor eficácia antioxidante. A entrega direta de esculina hidratada ao cérebro via administração intranasal poderia superar as limitações associadas à via oral, proporcionando uma exposição cerebral significativamente maior e, portanto, potencialmente melhorando o tratamento da DP.

Finalmente, o estudo de Sela *et al* (2024) avalia o uso de lipossomas direcionados ao cérebro, carregados com SynO4, um anticorpo monoclonal (mAb) que inibe a agregação de alfa-sinucleína, para tratar a Doença de Parkinson, através da transcitose mediada por receptor, esses lipossomas atravessam a barreira hematoencefálica (BHE) e são absorvidos por células neuronais danificadas e uma vez dentro das células, os mAbs são liberados e se dirigem aos agregados de alfa-sinucleína, evitando a morte celular neuronal. Esses lipossomas, decorados com transferrina, demonstraram eficácia significativa em modelos experimentais, pois a transferrina, reticulada na superfície dos lipossomas, melhorou a entrega ao cérebro

ao explorar a superexpressão dos receptores de transferrina na barreira BHE em pacientes com Parkinson. Essa modificação facilitou a translocação dos lipossomas através da BHE e sua captação por células neuronais danificadas, permitindo uma entrega mais eficiente dos anticorpos monoclonais carregados, como o SynO4, diretamente nas células afetadas. A formulação consistiu em lipossomas de 100 nm carregados com SynO4 e decorados com transferrina para direcionamento específico, e mostraram estabilidade e bioatividade, com boa capacidade de penetrar em monocamadas de células endoteliais e neurônios, mantendo a integridade estrutural e funcional. Os resultados evidenciaram que os lipossomas direcionados aumentaram a entrega de SynO4 no cérebro, reduziram a agregação de alfa-sinucleína e a neuroinflamação, e melhoraram a viabilidade neuronal e a função motora em camundongos com DP. O tratamento com lipossomas não apenas reduziu a agregação intracelular e extracelular de alfa-sinucleína, mas também melhorou as capacidades de aprendizagem e a função motora dos animais. Estes achados demonstram que a nanotecnologia direcionada pode ser uma abordagem promissora para a entrega de terapias no tratamento de doenças neurodegenerativas.

Meghana *et al* (2023) realizaram uma revisão abrangente sobre o uso da nanotecnologia na liberação de fármacos para o tratamento da Doença de Alzheimer, abordando diversas nanopartículas como lipossomas, dendrímeros e nanopartículas poliméricas. Entre as nanopartículas poliméricas, as de ácido polilático-co-glicólico (PLGA) destacam-se pelo potencial de liberação sustentada de medicamentos, com curcumina encapsulada em PLGA e polietilenoglicol (PEG) mostrando eficácia na travessia da barreira hematoencefálica (BHE) e na melhoria da função cognitiva, segundo Taylor *et al* (2011), a curcumina é um fitoquímico natural com propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, além de um perfil de toxicidade favorável, que protege o cérebro contra a peroxidação lipídica e inibe a beta-amiloide (A $\beta$ ), embora sua eficácia na inibição da A $\beta$  ainda precise ser confirmada em estudos clínicos adicionais. A análise também apontou problemas relacionados à degradação tóxica e resíduos associados às nanopartículas poliméricas. Lipossomas funcionalizados com lactoferrina e fatores de crescimento nervoso foram discutidos como alternativas promissoras, devido à sua capacidade de promover a captação celular via transcitose e melhorar a permeabilidade da barreira hematoencefálica, facilitando a liberação de medicamentos. Os dendrímeros, com sua estrutura altamente definida, mostraram

potencial para a entrega controlada de medicamentos, enquanto as nanopartículas lipídicas sólidas demonstraram eficácia na inibição da agregação de  $\beta$ -amiloide.

O estudo de Panghal e Flora (2024) complementa essas descobertas ao destacar a nanotecnologia como uma abordagem inovadora para o tratamento da Doença de Alzheimer, com ênfase em nanocarreadores que melhoram a biodisponibilidade dos fármacos no cérebro, permitem o direcionamento preciso e a remoção de agregados proteicos nocivos.

Técnicas avançadas de nanoterapias, como nanolipossomas contendo benzopiran-glicofundido, que segundo Airoidi *et al* (2014) é um composto que combina a estrutura aromática da benzopirana com um grupo glicofundido, permitindo modificações para aplicações terapêuticas, como a conjugação com nanopartículas, e curcumina nanolipossomal, mostraram sucesso na prevenção da toxicidade associada aos agregados de  $A\beta$ . Por outro lado, o estudo de Ma *et al* (2024) explora a aplicação da nanotecnologia para enfrentar a patologia da tau na Doença de Alzheimer, evidenciando como os nanomateriais podem regular a fosforilação da tau, prevenir sua agregação, estabilizar microtúbulos e eliminar tau patológica. Adicionalmente, estratégias como o uso de nanocarreadores para a proteção e entrega de fármacos de ácido nucleico, e nanopartículas orais complexas baseadas em PLGA-PEG, foram exploradas como maneiras de superar a degradação enzimática e melhorar a biodisponibilidade, oferecendo novas perspectivas para o tratamento da DA e outras doenças neurodegenerativas.

Dighe *et al* (2024) investigaram a eficácia da liberação de fármacos utilizando nanopartículas para a Doença de Alzheimer (DA), com foco na administração intranasal. Os cientistas mostraram que a encapsulação de fármacos em nanopartículas pode aumentar a absorção terapêutica ao proteger os compostos da degradação enzimática, resultando em concentrações mais elevadas no local alvo.

Nanopartículas menores que 200 nm têm a capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica via a via olfatória, o que representa um avanço significativo, já que partículas maiores são geralmente retidas. Além disso, destacaram que nanopartículas poliméricas oferecem vantagens como maior capacidade de carga, proteção contra degradação e direcionamento preciso.

**Quadro 7: Dados compilados referentes aos artigos selecionados sobre nanotecnologia e Doença Alzheimer (DA)**

Base de Dados	Título	Autor e Ano	Metodologia	Resultados e Conclusões
<b>Science Direct</b>	Nanotecnologia no diagnóstico e terapia da doença de Alzheimer	Panghal e Flora (2024)	Revisão da literatura sobre o uso da nanotecnologia para diagnóstico e terapia da Doença de Alzheimer. Análise das aplicações de nanossensores, nanocarreadores e desenvolvimento de novas drogas modificadoras de doenças.	Os autores concluíram que a nanotecnologia oferece ferramentas avançadas para diagnóstico e tratamento da Doença de Alzheimer, melhorando a acurácia e sensibilidade na detecção de biomarcadores e permitindo a intervenção precoce. Nanocarreadores ajudam na entrega de medicamentos ao superar a barreira hematoencefálica (BHE) e no direcionamento de terapias. Eles destacam a necessidade de pesquisas futuras para melhorar a biocompatibilidade, estabilidade e farmacocinética das nanoformulações, e explorar novos alvos terapêuticos. A nanotecnologia também pode ajudar no controle da neuroinflamação e na identificação de novas terapias. A colaboração multidisciplinar e a pesquisa translacional são essenciais para avançar na aplicação clínica da nanotecnologia na DA.
<b>Science Direct</b>	Nanotecnologia para patologia da tau na doença de Alzheimer	Ma et al (2024)	Revisão da literatura sobre a relação entre a patologia da tau e a nanotecnologia, com foco em nanomateriais para regular a fosforilação da tau, dificultar sua agregação, estabilizar microtúbulos, e eliminar tau patológica. Inclui análise do potencial da nanotecnologia em terapias personalizadas e monitoramento de respostas ao tratamento.	Os autores concluíram que a nanotecnologia tem um grande potencial para transformar o diagnóstico e tratamento da Doença de Alzheimer, oferecendo soluções para detectar biomarcadores com alta sensibilidade, entregar drogas de forma mais precisa ao cérebro e prevenir a doença. Eles destacam a importância da biocompatibilidade, eficácia, estabilidade e segurança dos nanomateriais. A nanotecnologia pode permitir novas abordagens terapêuticas, incluindo a identificação de novos alvos e o desenvolvimento de nanomedicamentos multifuncionais. A integração com outras tecnologias emergentes, como IA e genômica, pode potencializar ainda mais a pesquisa e o tratamento da DA. No entanto, os desafios relacionados aos custos, regulamentações e considerações éticas devem ser enfrentados para garantir uma aplicação clínica segura e eficaz.
<b>Science direct</b>	Patologia amiloide- $\beta$ na doença de Alzheimer: Uma abordagem de nano entrega	Meghana et al (2023)	Revisão da literatura sobre a inibição da oligomerização de $\beta$ -amiloide e o uso de nanotecnologias no manejo da Doença de Alzheimer. Inclui atualização sobre ensaios clínicos e novos sistemas de liberação de fármacos.	Os autores concluíram que, apesar de extensiva pesquisa, os ensaios clínicos focados na inibição da oligomerização de $\beta$ -amiloide enfrentaram desafios significativos, com muitos falhando em fases avançadas devido a eventos adversos e falta de eficácia. Sistemas de liberação baseados em nanotecnologia, como lipossomas e nanopartículas, mostram perfis promissores de segurança e eficácia, especialmente na forma precoce da doença. A combinação de diferentes drogas pode melhorar as estratégias de tratamento, mas mais evidências clínicas são necessárias. A busca por novos medicamentos e sistemas de entrega eficazes continua, destacando a importância do diagnóstico precoce para um manejo melhor da doença.
<b>PubMed</b>	Liberação intranasal de fármacos por nanotecnologia: avanços e desafios para o manejo da doença de Alzheimer	Dighe et al (2024)	Revisão da literatura sobre a liberação intranasal de fármacos utilizando nanotecnologia, focando em diferentes tipos de nanocarreadores como nanopartículas poliméricas, metálicas, lipídicas, lipossomas, nanoemulsões, pontos quânticos e dendrímeros. Análise dos avanços, desafios e perspectivas futuras.	Os autores concluíram que a liberação intranasal de fármacos utilizando nanotecnologia apresenta um potencial significativo para melhorar a biodisponibilidade, permeação e direcionamento preciso de agentes terapêuticos no tratamento da Doença de Alzheimer. A utilização de nanocarreadores permite a entrega eficaz ao cérebro e a modulação precisa das terapias. No entanto, desafios relacionados à toxicidade, segurança, regulamentações e escalabilidade precisam ser abordados. A integração da nanotecnologia com as ciências farmacêuticas oferece novas possibilidades para o tratamento, mas requer colaboração interdisciplinar e avanços regulatórios para garantir a eficácia e segurança das novas abordagens.

Fonte: o Autor, 2024

A modificação da superfície dessas nanopartículas pode potencializar a interação com proteínas A $\beta$ , associadas à DA. Polímeros biodegradáveis, como quitosana e PLGA, foram evidenciados como promissores para a liberação intranasal de fármacos devido às suas propriedades de liberação controlada.

Em resumo, as pesquisas recentes ressaltam o potencial da nanotecnologia no tratamento da Doença de Alzheimer, destacando avanços na entrega de medicamentos e na superação de barreiras terapêuticas. Nas abordagens investigadas, como nanopartículas poliméricas, lipossomas funcionalizados, dendrímeros e nanopartículas lipídicas, são demonstrados eficácia na travessia da barreira hematoencefálica e no combate à agregação de beta-amiloide. A integração de técnicas avançadas, como compostos especializados e nanopartículas inovadoras, abre novas possibilidades para enfrentar a toxicidade associada aos agregados patológicos. Além disso, a nanotecnologia oferece perspectivas promissoras para melhorar a biodisponibilidade de medicamentos e explorar novas formas de administração.

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A análise das abordagens nanotecnológicas para o tratamento das doenças de Alzheimer e Parkinson revelou um potencial transformador significativo para a prática clínica. As terapias baseadas em nanotecnologia têm a capacidade de superar as limitações dos tratamentos convencionais, oferecendo uma entrega mais eficaz e direcionada de medicamentos. Esta inovação é crucial para a gestão dessas condições neurodegenerativas complexas, pois facilita a superação da barreira hematoencefálica (BHE) e melhora a biodisponibilidade dos fármacos no cérebro, prometendo uma abordagem mais precisa e menos invasiva para o tratamento.

Os avanços nesta área refletem um progresso notável na medicina, destacando a nanotecnologia como uma ferramenta inovadora no enfrentamento dos desafios associados ao Alzheimer e ao Parkinson. Embora ainda existam desafios a serem superados, como garantir a biocompatibilidade e a eficácia a longo prazo das nanoformulações, os resultados obtidos indicam um caminho promissor para futuras investigações. O contínuo desenvolvimento e a integração dessas tecnologias emergentes são essenciais para explorar todo o seu potencial e transformar a terapia para essas doenças debilitantes, consolidando a nanotecnologia como uma ferramenta indispensável no tratamento de Alzheimer e Parkinson.

## REFERÊNCIAS

ABUBAKAR, M. B. *et al.* Doença de Alzheimer: uma atualização e insights sobre a fisiopatologia. **Frontiers in Aging Neuriscience**, v.14, p. 1-16, mar. 2022. DOI:10.3389/fnagi.2022.742408. Disponível em:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9006951/>. Acesso em: 16 jun. 2024.

AIROLDI, C. *et al.* Nanolipossomas que apresentam na superfície um composto benzopirano cis-glicofundido exibem afinidade de ligação e capacidade de inibição de agregação em relação ao peptídeo  $\beta$ 1-42 amiloide. **European Journal of Medicinal Chemistry**. v. 85, p. 43-50, 2014. DOI:10.1016/j.ejmech.2014.07.085. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0223523414007004>. Acesso em: 20 jul. 2024.

ANSARI, M. S. *et al.* Nanolipossomas *in-situ* assistidos por BBD de hidrato de esculina via administração intranasal para a melhora da doença de Parkinson. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**. v. 96, 2024. DOI: 10.1016/j.jddst.2024.105658. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1773224724003277>. Acesso em: 18 jul. 2024.

ARMSTRONG, M.; OKUN, M. S. Diagnóstico e tratamento da doença de Parkinson: uma revisão. **Jama**, v. 323, n. 6, p. 12, 2020. DOI: 10.1001/jama.2019.22360. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32044947/>. Acesso em: 8 jun. 2024.

ARORA, S.; LAYEK, B.; SINGH, J. Projeto e Validação do Sistema de Entrega do Gene ApoE2 Lipossomal para Escapar da Barreira Hematoencefálica para o Tratamento Eficaz da Doença de Alzheimer. **Mol Pharmaceutcs**, v. 18, n. 2, p. 714-725, 2021. DOI:10.1021/acs.molpharmaceut.0c00461. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10292003/>. Acesso em: 25 jun. 2024.

ASEFY, Z.; HOSEINNEJHAD, S.; CAFEROV, Z. Abordagens de nanopartículas no diagnóstico e tratamento de doenças neurodegenerativas. **Neurological Science**, v. 42, n. 7, p. 7, 2021. DOI: 10.1007/s10072-021-05234-x. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33846881/>. Acesso em: 12 maio 2024.

BARBOSA, A. H. L. *et al.* Elucidações sobre a Nanotecnologia na doença do Alzheimer: revisão da literatura. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências, e Educação**, v. 9, n. 9, p. 19, 2023. DOI: 10.51891/rease.v9i9.11443. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/374905191\\_ELUCIDACOES SOBRE A NANOTECNOLOGIA NA DOENCA DO ALZHEIMER REVISAO DA LITERATURA](https://www.researchgate.net/publication/374905191_ELUCIDACOES SOBRE A NANOTECNOLOGIA NA DOENCA DO ALZHEIMER REVISAO DA LITERATURA). Acesso em: 13 maio 2024.

BARBOSA, N. L. *et al.* Nanopartículas de magnetita multifuncionais para permitir a entrega de siRNA para o tratamento potencial da doença de Alzheimer. **Drug**

**Delivery**, v. 27, n. 1, p. 864-875, 2020. DOI:10.1080/10717544.2020.1775724. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32515999/>. Acesso em: 25 jun. 2024.

BLOEM, B. R.; OKUN, M. S.; KLEIN, C. Doença de Parkinson. **Lancet**, v. 397, p. 19, 2021. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00218-X. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33848468/>. Acesso em: 10 jun. 2024.

BOBO, D et al. Medicamentos à base de nanopartículas: uma revisão dos materiais aprovados pela FDA e ensaios clínicos até o momento. **Pharmaceutical Research**. v. 33, n. 10, 2016. DOI:10.1007/s11095-016-1958-5. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/303981044\\_Nanoparticle-Based\\_Medicines\\_A\\_Review\\_of\\_FDA-Approved\\_Materials\\_and\\_Clinical\\_Trials\\_to\\_Date](https://www.researchgate.net/publication/303981044_Nanoparticle-Based_Medicines_A_Review_of_FDA-Approved_Materials_and_Clinical_Trials_to_Date). Acesso em: 10 jul. 2024

BORGES, A. *et al.* Nanopartículas lipídicas sólidas como transportadoras de compostos fenólicos naturais. **Antioxidants**, v.9, n. 10, p. 24, 2020. DOI: 10.3390/antiox9100998. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-3921/9/10/998>. Acesso em: 13 jul. 2024.

BREIJYEH, Z.; KARAMAN, R. Revisão abrangente sobre a doença de Alzheimer: causas e tratamento. **Molecules**, v. 25, n. 24, 2020. DOI: 10.3390/molecules25245789. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33302541/>. Acesso em: 12 jun. 2024.

BRUSINI, R.; VARNA, M.; COUVREUR, P. Nanomedicamentos avançados para o tratamento de doenças inflamatórias. **Advanced Drug Delivery Reviews**. v. 157, p. 161-178, 2020. DOI: 10.1016/j.addr.2020.07.010. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169409X20300946?via%3Dihub>. Acesso em: 9 jul. 2024.

BUCHHOLZ, S.; ZAMPEL, H. As seis isoformas de TAU cérebro-específicas e seu papel na doença de Alzheimer e síndromes demenciais neurodegenerativas relacionadas. **Alzheimer's e Dementia**, v. 20, n. 5, p. 3606-3628. maio 2024; DOI:10.1002/alz.13784. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38556838/>. Acesso em: 10 jun. 2024.

CACABELOS, R. Donepezil na doença de Alzheimer: dos ensaios convencionais à farmacogenética. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, v. 3, n. 3, p. 32, 2007. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2654795/>. Acesso em: 14 jul. 2024.

CAYRES, K. **Doenças neurodegenerativas: um desafio para a ciência**. 2013. Instituto Oswaldo Cruz. Disponível em: [Doenças neurodegenerativas: um desafio para a ciência | Instituto Oswaldo Cruz \(fiocruz.br\)](https://www.fiocruz.br/doencas-neurodegenerativas-um-desafio-para-a-ciencia). Acesso em: 10 maio 2024.

COMPANYS-ALEMANY, J. *et al.* Um novo antagonista do receptor NMDA protege contra o declínio cognitivo apresentado por camundongos senescentes. **Pharmaceutics**, v. 12, n. 3, 2020. DOI: 10.3390/pharmaceutics12030284. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7151078/>. Acesso em: 15 jul. 2024.

DANHIER, F. *et al.* Nanopartículas baseadas em PLGA: uma visão geral das aplicações biomédicas. **Journal of Controlled Release**. v. 161, n. 2, p. 17, 2012.

DOI:10.1016/j.jconrel.2012.01.043. Disponível em:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0168365912000752?via%3Dihub>. Acesso em: 26 jun. 2024.

DANTAS, H. L. L. *et al.* Como elaborar uma revisão integrativa: sistematização do método científico. **Revista Científica de Enfermagem**, v. 12, n. 37, p. 334–345, 2022. DOI:10.24276/rrecien2022.12.37.334-345. Disponível em:  
[https://www.researchgate.net/publication/360323958\\_Como\\_elaborar\\_uma\\_revisao\\_integrativa\\_sistematizacao\\_do\\_metodo\\_cientifico](https://www.researchgate.net/publication/360323958_Como_elaborar_uma_revisao_integrativa_sistematizacao_do_metodo_cientifico). Acesso em: 11 jul. 2024.

DELBREIL, P. *et al.* Nanotecnologias terapêuticas para a doença de Alzheimer: uma análise crítica das tendências e descobertas recentes. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 187, 2022. DOI: 10.1016/j.addr.2022.114397. Disponível em:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35738546/>. Acesso em: 10 maio 2024.

DIGHE, S. *et al.* Liberação intranasal de fármacos por nanotecnologia: avanços e desafios para o manejo da doença de Alzheimer. **Pharmaceutics**, v. 16, n. 1, p. 58, 2024. DOI: 10.3390/pharmaceutics16010058. Disponível em:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10820353/>. Acesso em: 18 jul. 2024.

DING, C.; LI, Z. Uma revisão dos mecanismos de liberação de fármacos a partir de sistemas nanocarregadores. **Materials Science and Engineering**, v. 76, p. 1440-1453, 2017. DOI:10.1016/j.msec.2017.03.130. Disponível em:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0928493117307282>. Acesso em: 10 jul. 2024.

DUAN, Y. *et al.* Uma breve revisão sobre nanopartículas lipídicas sólidas: parte integrante dos sistemas contemporâneos de administração de medicamentos. **Royal Society of chemistry**, v. 10, p. 15, 2020. DOI: 10.1039/D0RA03491F. Disponível em: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2020/ra/d0ra03491f>. Acesso em: 13 jul. 2024.

DUMPALA, R. L.; PATIL, C. Tendências Atuais da “Nanotecnologia” na Indústria Farmacêutica. **International Journal of Trend in Scientific Research na Development**, v. 5, n. 2, p. 6, 2021. DOI: IJTSD38414. Disponível em:  
[https://www.researchgate.net/publication/348833723\\_Current\\_Trends\\_of\\_Nanotechnology\\_in\\_Pharmaceutical](https://www.researchgate.net/publication/348833723_Current_Trends_of_Nanotechnology_in_Pharmaceutical). Acesso em: 11 jul. 2024.

ESPINOZA, M. *et al.* Incorporação diferencial de isoformas de tau na doença de Alzheimer. **Journal of Alzheimer’s Disease**, v. 14, n.1, p. 16, 2008. DOI:10.3233/JAD-2008-14101. Disponível em:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18525123/>. Acesso em: 22 jun. 2024

FALCO, A. *et al.* Doença de Alzheimer: hipóteses etiológicas e perspectivas de tratamento. **Química Nova**, v. 39, n. 1, p. 18, 2016. DOI: 10.5935/0100-4042.20150152. Disponível em:  
<https://www.scielo.br/j/qn/a/6QpByS45Z7qYdBDtD5MTNcP/#>. Acesso em: 10 maio 2024.

FAROOQUE, F.; WASI, W.; MUGHEES, M. M. Lipossomas como sistema de liberação de drogas: uma revisão atualizada. **Journal of Drugs Delivery and Therapeutics**, v. 11, p. 149-158, 2021. DOI:10.22270/jddt.v11i5-S.5063. Disponível em:

[https://www.researchgate.net/publication/355222935\\_Liposomes\\_as\\_Drug\\_Delivery\\_System\\_An\\_Updated\\_Review](https://www.researchgate.net/publication/355222935_Liposomes_as_Drug_Delivery_System_An_Updated_Review). Acesso em: 28 jun. 2024.

GADEKAR, V. *et al.* Nanomedicamentos acessíveis no mercado para intervenções clínicas. **Journal of Controlled Release**, v. 330, p. 372-397, 2021. DOI: 10.1016/j.jconrel.2020.12.034. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168365920307586>. Acesso em: 9 jul. 2024.

GANDHI, K. R.; SAADABADI, A. Levodopa (L-Dopa). **National Library of Medicine**. 2024. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482140/>. Acesso em: 10 jun. 2024.

GAUR, M. *et al.* Aplicações Biomédicas de Nanomateriais de Carbono: Fúlenos, Pontos Quânticos, Nanotubos, Nanofibras e Grafeno. **Materials**, v. 14, n.20, p. 35, 2021. DOI: 10.3390/ma14205978. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8538389/>. Acesso em: 13 jul. 2024.

GHAZY, E. *et al.* Nanomateriais para a doença de Parkinson: progressos recentes. **Journal of Molecular Structure**, v. 1231, n. 5, 2021. DOI: 10.1016/j.molstruc.2020.129698. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022286020320111>. Acesso em: 14 jun. 2024.

GHEZZI, M. *et al.* Micelas poliméricas na administração de fármacos: uma revisão das técnicas para sua caracterização e avaliação em condições biorelevantes. **Journal of Controlled Release**, v. 332, p. 25, 2021. DOI:10.1016/j.jconrel.2021.02.031. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168365921001061>. Acesso em: 10 jul. 2024.

HALEEM, A. *et al.* Aplicações da nanotecnologia na área médica: uma breve revisão. **Revista Saúde Global**, v. 7, ed. 2, p. 70-77, 2023. DOI:10.1016/j.glohj.2023.02.008. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2414644723000337#bib0002>. Acesso em: 20 jun. 2024.

HALLI-TIERNEY, A. D.; LUKER, J.; CARROLL, D. Doença de Parkinson. **American Family Physician**, v. 102, n. 11, p 12, 2020. PMID: 33252908. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33252908/>. Acesso em: 10 jun. 2024.

HE, J. T. *et al.* Fatores de risco vascular e doença de Alzheimer: ruptura da barreira hematoencefálica, síndromes metabólicas e ligações moleculares. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 73, n. 1, p. 39-58, 2020. DOI:10.3233/JAD-190764. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31815697/>. Acesso em: 12 maio 2024.

JAGARAN, K.; SINGH, M. Nanopartículas lipídicas: abordagem terapêutica promissora para a doença de Parkinson. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 16, p. 15, 2022. DOI: 10.3390/ijms23169361. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9408920/>. Acesso em: 10 maio 2024.

KAUR, J. *et al.* Avanços no planejamento de micelas poliméricas para aplicação biomédica em doenças relacionadas ao cérebro. **Chemico-Biological Interactions**,

v. 361, 2022. DOI:10.1016/j.cbi.2022.109960. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S000927972200165X?via%3DiHub>. Acesso em: 25 jun. 2024.

KENT, S. A.; SPIRES-JONES, T. L.; DURRANT, C. S. Os papéis fisiológicos da tau e da A $\beta$ : implicações para a patologia e terapêutica da doença de Alzheimer. **Acta Neuropathologica**, p. 31, 2020. DOI:10.1007/s00401-020-02196-w. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7498448/>. Acesso em: 11 jun. 2024.

KHOURY, R.; RAJAMANICKAM, J.; GROSSBERG, G. T. Uma atualização sobre a segurança das terapias atuais para a doença de Alzheimer: foco na rivastigmina. **Therapeutic Advances in Drug Safety**, v. 9, n. 3, p. 8, 2018. DOI:10.1177/2042098617750555. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5810854/>. Acesso em: 15 jul. 2024.

KOTTA, S. *et al.* Progresso em micelas poliméricas para aplicações de administração de medicamentos. **Pharmaceutics**, v. 14, n. 8, p. 32, 2022. DOI: 10.3390/pharmaceutics14081636. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9412594/>. Acesso em: 12 jul. 2024.

KROL, S. *et al.* Benefícios Terapêuticos das Nanopartículas: o significado potencial da nanociência em doenças com o comprometimento da Barreira Hematoencefálica. **Chemical Reviews**, v. 113, p. 26, 2013. DOI:10.1021/cr200472g. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/cr200472g>. Acesso em: 25 jun. 2024.

KUMAR, A.; GUPTA, V.; SHARMA, S. Donepezil. **National Library of Medicine**. 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513257/>. Acesso em: 15 jul. 2024.

KUMAR, L. *et al.* Nanopartículas de ácido poli(lático-co-glicólico) (PLGA) e liberação transdérmica de fármacos: uma visão geral. **Current Pharmaceutical Design**, v. 20, n. 20, p. 15, 2023. DOI:10.2174/0113816128275385231027054743. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/376616593\\_Polylactic-co-glycolic\\_Acid\\_PLGA\\_Nanoparticles\\_and\\_Transdermal\\_Drug\\_Delivery\\_An\\_Overview](https://www.researchgate.net/publication/376616593_Polylactic-co-glycolic_Acid_PLGA_Nanoparticles_and_Transdermal_Drug_Delivery_An_Overview). Acesso em: 28 jun. 2024.

KUMARI, A.; YADAV, S. K. YADAV, S. C. Sistemas de liberação de fármacos biodegradáveis baseadas em nanopartículas poliméricas. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 75, n. 1, p. 18, 2010. DOI:10.1016/j.colsurfb.2009.09.001. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0927776509004111?via%3DiHub>. Acesso em: 27 jun. 2024.

KUNS, B. *et al.* Memantine. **National Library of Medicine**. 2024. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500025/>. Acesso em: 15 jul. 2024.

KURAWATTIMATH, V.; BARNABÉ, W.; GEETHA, K. M. Entrega de drogas à base de nanopartículas através da barreira hematoencefálica para o tratamento de glioma cerebral maligno. **OpenNano**, v. 10, p. 15. 2023. DOI:10.1016/j.onano.2023.100128. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352952023000087>. Acesso em: 26 jun. 2024.

- LEE, C. C. *et al.* Projetando dendrímeros para aplicações biológicas. **Nat Biotechnol**, v. 23, p. 9, 2005. DOI:10.1038/nbt1171. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16333296/>. Acesso em: 25 jun. 2024.
- LI, A. *et al.* Nanotecnologia Emergente para Tratamento da Doença de Alzheimer e Parkinson. **Frontiers in Bioengineering and Biotechnology**, v. 9, p.11, 2021. DOI: 10.3389/fbioe.2021.672594. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8185219/>. Acesso em: 12 maio 2024.
- LI, L. *et al.* Nanotecnologia para o diagnóstico e tratamento da doença de Alzheimer: uma análise bibliométrica. **Nanotoday**, v. 47, 2022. DOI: 10.1016/j.nantod.2022.101654. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1748013222002821>. Acesso em: 11 maio 2024.
- LIU, J. *et al.* O papel dos receptores NMDA na doença de Alzheimer. **Frontiers in Neuroscience**, v. 13, n. 43, p. 22, 2019. DOI: 10.3389/fnins.2019.00043 Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6375899/>. Acesso em: 15 jul. 2024.
- LIU, M. *et al.* Nnanocarreadores responsivos a estímulos internos para liberação de fármacos: Estratégias de planejamento e aplicações. **Materials Science and Engineering**, v. 17, n. 1, p. 13, 2017. DOI: 10.1016/j.msec.2016.11.030. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0928493116321099>. Acesso em: 12 maio 2024.
- LOCATELLI, E.; FRANCHINI, M. C. Nanopartículas poliméricas PLGA-b-PEG biodegradáveis: síntese, propriedades e aplicações nanomédicas como sistema de liberação do fármaco. **Journal of Nanoparticle Research**, v. 14, n. 1316, 2012. DOI:10.1007/s11051-012-1316-4 Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/257629724\\_Biodegradable\\_PLGA-b-PEG\\_polymeric\\_nanoparticles\\_Synthesis\\_properties\\_and\\_nanomedical\\_applications\\_as\\_drug\\_delivery\\_system](https://www.researchgate.net/publication/257629724_Biodegradable_PLGA-b-PEG_polymeric_nanoparticles_Synthesis_properties_and_nanomedical_applications_as_drug_delivery_system). Acesso em: 28 jun. 2024.
- MA, R. *et al.* Nanotecnologia para patologia da tau na doença de Alzheimer. **Materials Today Bio**. v. 27, 2024. DOI: 10.1016/j.mtbio.2024.101145. Disponível: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2590006424002047>. Acesso em: 16 jul. 2024.
- MAGALHÃES, R. B. C. **Resumo de Carbidopa-levodopa**. 2020. Disponível em: [Resumo de Carbidopa-levodopa | Ligas - Sanarmed](#). Acesso em: 15 jul. 2024.
- MALIK, S.; MUHAMMAD, K.; WAHEED, Y. Aplicações emergentes da nanotecnologia em saúde e medicina. **Molecules**, v. 28, p. 30, 2023. DOI:10.3390/molecules28186624. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10536529/>. Acesso em: 21 jun. 2024.
- MARUCCI, G. *et al.* Eficácia dos inibidores da acetilcolinesterase na doença de Alzheimer. **Neuropharmacology**, v. 190, n. 1, p. 15, 2021. DOI:10.1016/j.neuropharm.2020.108352 R. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0028390820304202?via%3Dihub>. Acesso em: 16 jul. 2024.

MAZAYEN, Z. M. *et al.* Nanotecnologia farmacêutica: da bancada ao mercado. **Future Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 8, n. 12, p.11, 2022.

DOI:10.1186/s43094-022-00400-0. Disponível em:

<https://fjps.springeropen.com/articles/10.1186/s43094-022-00400-0#Bib1>. Acesso em: 13 jul. 2024.

MEGHANA, G. S. *et al.* Patologia amilóide- $\beta$  na doença de Alzheimer: Uma abordagem de nano entrega. **Adv Mater**. v. 126, 2023.

DOI:10.1002/adma.202304654. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7615408/>. Acesso em: 10 jul. 2024.

MEHMOOD, Y. Cérebro visando o sistema de entrega de drogas: uma revisão.

**International Journal of Basic Medical Sciences and Pharmacy**, v. 5, n.1, p. 8, 2015. Disponível em:

[https://www.researchgate.net/publication/279408805\\_Brain\\_targeting\\_Drug\\_Delivery\\_System\\_A\\_Review](https://www.researchgate.net/publication/279408805_Brain_targeting_Drug_Delivery_System_A_Review). Acesso em: 12 maio 2024.

NASERI, N.; VALIZADEH, H.; ZAKERI-MILANI, P. Nanopartículas lipídicas sólidas e transportadores lipídicos nanoestruturados: estrutura, preparação e aplicação. **Adv Pharm Bull**, v. 5, n. 3, p. 9, 2015. DOI: 10.15171/apb.2015.043. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4616893/>. Acesso em: 8 jul. 2024.

O'BRIEN, R.; WONG, P. C. Processamento de proteínas precursoras de amiloide e doença de Alzheimer. **Annu Ver. Neuroscience**, v. 34, 2011. DOI:10.1146/annurev-neuro-061010-113613. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3174086/>. Acesso em: 10 jun. 2024.

OGUNGBENRO, K.; PERTINEZ, H.; AARONS, L. Modelagem empírica e semi-mecanística do fenômeno do perfil farmacocinético de pico duplo devido ao esvaziamento gástrico. **The AAPS Journal**, v. 17, n. 1, p. 10, 2015. DOI: 10.1208/s12248-014-9693-5. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4287295/>. Acesso em: 10 jun. 2024.

OZ, T.; KAUSHIK, A.; KUJAWASKA, M. Células-tronco neurais para o manejo da doença de Parkinson: desafios, suporte nanológico e perspectivas. **World Journal of Stem Cells**, v. 15, n. 7, p. 13, 2023. DOI: 10.4252/wjsc.v15.i7.687. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10401423/>. Acesso em: 11 maio 2024.

PANGHAL, A.; FLORA, S.J.S. Nanotecnologia no diagnóstico e terapia da doença de Alzheimer. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects**. v. 1868, n. 3, 2024. DOI: 10.1016/j.bbagen.2024.130559. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304416524000023?via%3Dihub#bb0550>. Acesso em: 17 jul. 2024.

PARISA, G.; SOLIMAN, M. Nanopartículas lipídicas sólidas e transportadores lipídicos nanoestruturados como novos sistemas de administração de fármacos: aplicações, vantagens e desvantagens. **Research in Pharmaceutical Sciences**, v. 13, n. 4, p. 16, 2018. DOI: 10.4103/1735-5362.235156. Disponível em:

[https://journals.lww.com/rips/fulltext/2018/13040/solid\\_lipid\\_nanoparticles\\_and\\_nano\\_structured\\_lipid.1.aspx](https://journals.lww.com/rips/fulltext/2018/13040/solid_lipid_nanoparticles_and_nano_structured_lipid.1.aspx). Acesso em: 7 jul. 2024.

PARVEEN, M. S.; MISRA, R.; SAHOO, S. K. Nanopartículas: benefício para a administração de medicamentos, terapêutica, diagnóstico e imagem.

**Nanomedicine: nanotechnology, biology and medicine**, v. 8, n. 2, p. 19, 2012.

DOI:10.1016/j.nano.2011.05.016. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1549963411001882?via%3Dihub#section-cited-by>. Acesso em: 11 jul. 2024.

PATRA, J. K. *et al.* Sistemas de liberação de fármacos baseados em nano: desenvolvimentos recentes e perspectivas futuras. **Journal of Nanobiotechnology**, v. 16, n. 71, 2018. DOI: 10.1186/s12951-018-0392-8. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6145203/>. Acesso em: 6 jul. 2024.

PERUMAL, S.; ATCHUDAN, R.; LEE, W. Uma revisão de micelas poliméricas e suas aplicações. **Polymers**, v. 14, n. 12, p. 19, 2022. DOI: 10.3390/polym14122510.

Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9230755/>. Acesso em: 12 jul. 2024.

PICANÇO, L. C. S. *et al.* Doença de Alzheimer: uma revisão da fisiopatologia ao diagnóstico, novas para o tratamento farmacológico. **Current Medicinal Chemistry**, v. 25, p. 3141-3159, 2018. DOI:10.2174/0929867323666161213101126. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30191777/>. Acesso em: 18 jun. 2024.

PINTO, R. S. *et al.* Doença de Alzheimer: Abordagem farmacoterapêutica. **Boletim Informativo Geum**, v. 6, p. 16-25, 2015.

POUDEL, P.; SOYEUN, P. Avanços recentes no tratamento da doença de Alzheimer usando sistemas de liberação de drogas baseados em nanopartículas.

**Pharmaceutics**, v. 14, p. 38, 2022. DOI:

<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14040835>. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9026997/>. Acesso em: 13 maio 2024.

REEVE, E. *et al.* **Evidence-based Clinical Practice Guideline for Deprescribing Cholinesterase Inhibitors and Memantine**. 2018. Disponível em:

<https://cdpc.sydney.edu.au/wp-content/uploads/2019/06/deprescribing-guideline.pdf#:~:text=URL%3A%20https%3A%2F%2Fcdpc.sydney.edu.au%2Fwp>.

Acesso em: 15 jul. 2024.

REHAN, F. *et al.* Aplicações Terapêuticas da Nanomedicina: desenvolvimentos recentes e perspectivas futuras. **Molecules**, v. 29, p. 28, 2024.

DOI:10.3390/molecules29092073. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11085487/#B1-molecules-29-02073>.

Acesso em: 21 jun. 2024.

REICH, S. G.; SAVITT, J. M. Doença de Parkinson. **Medical Clinics of North America**, v. 103, n. 2, p. 13, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2018.10.014>.

Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S002571251830138X?via%3Dihub>. Acesso em: 12 jun. 2024.

REILLY, R. M. Nanotubos de carbono: potenciais benefícios e riscos da nanotecnologia na medicina nuclear. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 48, n. 7, p. 4, 2007. DOI: <https://doi.org/10.2967/jnumed>. Disponível em:

<https://jnm.snmjournals.org/content/48/7/1039>. Acesso em: 13 jul. 2024.

RODRIGUES, J. M.; SOARES, L. S. Associações entre os aspectos genéticos e imunológicos na patogênese da doença de Alzheimer. **Neurociências**, v. 30, p. 19, 2022. DOI:10.34024/rnc.2022.v30.14098. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/365029372\\_Associacao\\_entre\\_os\\_aspectos\\_geneticos\\_e\\_imunologicos\\_na\\_patogenese\\_do\\_Alzheimer](https://www.researchgate.net/publication/365029372_Associacao_entre_os_aspectos_geneticos_e_imunologicos_na_patogenese_do_Alzheimer). Acesso em: 19 jun. 2024.

ROGHANI, A. K. *et al.* Tratamento da doença de Alzheimer utilizando estratégias/sistemas de liberação de fármacos mediados por nanopartículas. **Ageing Research Reviews**, v. 97, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2024.102291>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1568163724001090?via=ihub>. Acesso em: 13 maio 2024.

SANTOS, A. *et al.* Dendrímeros como Excipientes Farmacêuticos: síntese, propriedades, toxicidade e aplicações biomédicas. **Materials**, v. 13, n.1, p.31, 2019. DOI:10.3390/ma13010065. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6981751/>. Acesso em: 26 jun. 2024.

SELA, M. *et al.* Lipossomas cérebro-alvo carregados com anticorpos monoclonais reduzem a agregação de alfa-sinucleína e melhoram os sintomas comportamentais na doença de Parkinson. **Adv Mater.** v. 35, n. 51, 2023. DOI: 10.1002/adma.202304654. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7615408/>. Acesso em: 17 jul. 2024.

SHENGNUO, V. *et al.* Nanopartículas de PLGA-PEG carregadas de curcumina conjugadas com peptídeo B6 para uso potencial na doença de Alzheimer. **Drug Delivery**, v. 25, n. 1, p. 11, 2018. DOI:10.1080/10717544.2018.1461955. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6116673/>. Acesso em: 28 jun. 2024.

SHI, S. *et al.* Engenharia de nanomedicamentos avançados contra doenças do sistema nervoso central. **Materials Today**. v. 69, p. 355-392, 2023. DOI: 10.1016/j.mattod.2023.08.005. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1369702123002614>. Acesso em: 9 jul. 2024.

SONI, S.; RUHELA R. K.; MEDHI, B. Nanomedicina nas Doenças do Sistemas Nervoso Central (SNC): Uma perspectiva Presente e Futura. **Advanced Pharmaceutical Bulletin**, v. 6, n. 3, p. 17, 2016. DOI: 10.15171/apb.2016.044. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5071795/>. Acesso em: 13 jul. 2024.

SOUZA, M. T.; SILVA, M. D.; CARVALHO, R. Revisão integrativa: o que é e como fazer? **Einstein**, v. 8, n. 1, p. 5, 2010. DOI:10.1590/S1679-45082010RW1134. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/eins/a/ZQTBkVJZqcWrTT34cXLjtBx/?lang=en#>. Acesso em: 11 jul. 2024.

SU, C. *et al.* Absorção, distribuição, metabolismo e excreção dos biomateriais utilizados em sistemas de liberação de fármacos nanocarregados. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 143, p. 97-114, 2019. DOI:10.1016/j.addr.2019.06.008.

Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0169409X19300717?via%3Dihub>. Acesso em: 8 jul. 2024.

SU, Y. *et al.* Microesferas biodegradáveis à base de PLGA na liberação de fármacos: avanços recentes em pesquisa e aplicação. **Drug Delivery**, v. 28, n. 1, p. 21, 2021. DOI:10.1080/10717544.2021.1938756. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8248937/>. Acesso em: 26 jun. 2024.

TAMBASCO, N.; ROMOLI, M.; CALABRESI, P. Levodopa na Doença de Parkinson: situação atual e desenvolvimentos futuros. **Current Neuropharmacology**, v. 16, n. 8, p. 14, 2018. DOI: 10.2174/1570159X15666170510143821. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6187751/>. Acesso em: 13 maio 2024.

TAYLOR, M. *et al.* Efeito de nanolipossomas associados à curcumina e funcionalizados com ligantes lipídicos na agregação do peptídeo A $\beta$  de Alzheimer. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine**. v. 7, n. 5, p. 541-550, 2011. DOI: 10.1016/j.nano.2011.06.015. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1549963411002681>. Acesso em: 20 jul. 2024.

TORRES-ORTEGA, P. V. *et al.* Abordagens de micro e nanotecnologia para melhorar a terapia da doença de Parkinson. **Journal of controlled release**, v. 295, p. 13, 2019. DOI: 10.1016/j.jconrel.2018.12.036. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30579984/>. Acesso em: 15 jun. 2024.

VIEGAS, C. *et al.* Nanopartículas lipídicas sólidas vs. Transportadores lipídicos nanoestruturados: uma revisão comparativa. **Pharmaceutics**, v. 15, n. 6, p. 34 2023. DOI:10.3390/pharmaceutics15061593. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1999-4923/15/6/1593>. Acesso em: 13 jul. 2024.

WANG, Z. *et al.* Terapêutica com nanotecnologia direcionada a doenças neurodegenerativas. **Wires Nanomedicine and Nanobiotechnology**, v. 15, n. 5, 2023. DOI:10.1002/wnan.1907 . Disponível em: <https://wires.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/wnan.1907> . Acesso: 11 maio 2024.

WELLER, J.; BUDSON, A. Compreensão atual do diagnóstico e tratamento da doença de Alzheimer. **F100Research**, v. 1, 2018. DOI:10.12688/f1000research.14506.1. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6073093/>. Acesso em: 17 jun. 2024.

ZHANG, T. *et al.* Nanopartículas lipídicas otimizadas (LNPs) para administração de ácidos nucleicos seletivos de órgão in vivo. **Isience**, v. 7, p. 22, 2024. DOI: 10.1016/j.isci.2024.109804. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2589004224010265>. Acesso em: 12 jul. 2024.

ZHAO, M.; UZUNOFF, A.; GREEN, M. O papel do copolímero estabilizante na determinação das propriedades físico-químicas de nanopartículas poliméricas conjugadas e suas aplicações nanomédicas. **Nanomaterials**, v. 13, n. 1543, p. 31, 2023. DOI:10.3390/nano13091543. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/370571830\\_The\\_Role\\_of\\_Stabilizing\\_Copo](https://www.researchgate.net/publication/370571830_The_Role_of_Stabilizing_Copo)

[lymer in Determining the Physicochemical Properties of Conjugated Polymer Nanoparticles and Their Nanomedical Applications](#). Acesso em: 28 jun. 2024.