



# A aplicabilidade das nanotecnologias no tratamento da Doença do Alzheimer

*The applicability of nanotechnologies in the treatment of Alzheimer's Disease*

**Jéssica Mendes Bonato<sup>1</sup>, Gislaine Cardoso de Souza Fiaes<sup>2</sup>, Samanta de Almeida Silva<sup>3</sup>**

**Autor correspondente:** Samanta de Almeida Silva *E-mail: jessica.bonato@unicesumar.edu.br*

## RESUMO

Diante do envelhecimento populacional a doença de Alzheimer (DA) tem se destacado. A DA é crônica e progressiva, sem cura que se caracteriza principalmente pela deterioração de processos cognitivos, afetando pessoas idosas, especialmente a partir dos 65 anos. Na DA a perda das células nervosas, ou seja, o processo neurodegenerativo é relacionado a formação de placas neuróticas formadas pelo peptídeo beta amilóide (A42) e os emaranhados neurofibrilares. Frente a uma patologia tão desafiadora, poucas estratégias terapêuticas para aliviar os sintomas e compensar os distúrbios neurológicos sofridos são de fato efetivas. Por isso, a ciência vem apostando em ideias inovadoras que trazem expectativas de progresso para o tratamento, como aqueles vistos pela nanotecnologia. Para desenvolvimento deste artigo, usou-se a base de dados do PubMed por meio da plataforma da National Institutes of Health (NIH), pelo qual foram selecionados 11 para construção do estudo, a fim de integrar conceitos teóricos com foco aos tratamentos inovadores adotados com o emprego da nanotecnologia. Dentre estes estudos foram abordados diferentes tipos de nanopartículas e moléculas carreadas, com a finalidade de melhorar a entrega dos medicamentos ou inibir a agregação amiloide. As evidências científicas atuais apontam que as nanotecnologias apresentam uma janela promissora que podem vir a auxiliar no tratamento da DA.

**Palavras-chave:** Doença de Alzheimer; Modelos experimentais; Nanotecnologia.

## ABSTRACT

In the face of population aging, Alzheimer's disease (AD) has become increasingly prevalent. AD is a chronic and progressive disease with no cure, characterized mainly by the deterioration of cognitive processes, affecting elderly individuals, especially those over 65 years of age. In AD, the loss of nerve cells, i.e., the neurodegenerative process is related to the formation of neurotic plaques formed by the beta amyloid peptide (A42) and neurofibrillary tangles. Faced with such a challenging pathology, few therapeutic strategies to alleviate symptoms and compensate for the neurological disorders suffered are in fact effective. Therefore, science has been investing in innovative ideas that bring expectations of progress in treatment, such as those seen by nanotechnology. To develop this article, the PubMed database was used through the National Institutes of Health (NIH) platform, from which 11 were selected for the construction of the study, in order to integrate theoretical concepts focused on innovative treatments adopted with the use of nanotechnology. These studies addressed different types of nanoparticles and transported molecules, with the aim of improving drug delivery or inhibiting amyloid aggregation. Current scientific evidence indicates that nanotechnologies present a promising window that may help in the treatment of AD.

**Keywords:** Alzheimer's disease; Experimental models; Nanotechnology.

<sup>1</sup> Doutora e Mestre em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Estadual de Maringá (UEM). Professora do ensino a distância da UniCesumar, PR, Brasil.

<sup>2</sup> Mestre em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Estadual de Maringá (UEM). Coordenadora de curso no Núcleo de Educação a Distância da UniCesumar, PR, Brasil.

<sup>3</sup> Graduanda em Biomedicina pelo Centro Universitário de Maringá (UniCesumar), polo Três Lagoas. Integrante do grupo de pesquisa e bolsista de Iniciação Científica (2024).

## INTRODUÇÃO

Com o aumento do envelhecimento populacional, se faz necessário a busca pela qualidade de vida nas idades mais avançadas, tendo em vista que os agravamentos dos problemas de saúde decorrem dos fatores de riscos relacionados à idade. De acordo com o censo nacional publicado em 2023, o número de idosos no Brasil cresceu 57,4% em 12 anos, alcançando uma proporção de 10,9% da população (BRASIL, Governo Federal). O impacto do envelhecimento populacional traz o desafio de lidar com aparecimento de patologias que afetam as funções vitais do organismo e alteram de maneira irreversível a vida do idoso. Dentre essas patologias, inclui-se várias doenças crônicas, como câncer, condições cardiovasculares e neurodegenerativas, como as doenças de Alzheimer (DA) e Parkinson, que exigem cuidados prolongados a longo prazo e são as maiores causas de óbito (Niemeyer, 2019).

Segundo o Ministério da Saúde (n.d.) a DA tem se destacado neste cenário de envelhecimento mundial, sendo um dos principais transtornos neurodegenerativos, cuja manifestação se dá de maneira crônica e progressiva, se caracterizando principalmente pela deterioração de processos cognitivos dos seus portadores, afetando principalmente pessoas idosas a partir dos 65 anos. No parâmetro mundial, aproximadamente 35,6 milhões de pessoas vivem esta doença, sendo que este valor tende a dobrar até o ano de 2030 e triplicar até 2050 (Gaion, 2020; OMS, 2020). Ademais, só no Brasil em 2023, cerca de 1,2 milhões foram afetadas (Ministério da Saúde).

A DA se caracteriza por três etapas principais, determinadas pela gravidade dos sintomas apresentados pelo paciente, sendo possível com isso auxiliar na identificação do quadro clínico, categorizando-o como leve, moderado ou grave. Os sintomas percebidos se agravam conforme a progressão das fases, sendo estes: esquecimento, dificuldades de comunicação e concentração, alterações motoras, desorientação temporal e espacial, mudanças de características da personalidade, imobilidade progressiva. Em casos mais graves, os pacientes podem apresentar distúrbios comportamentais, como agressividade (Terra, 2018).

A neuropatologia da DA ainda não foi completamente elucidada. Diversos esforços têm sido feitos pela ciência para entender os mecanismos fisiopatológicos e as possíveis causas da doença, estão sendo feitos pela ciência, mesmo que ainda diversos processos sugeridos ainda não permitam chegar à uma formulação de uma teoria unificadora. Na DA, a perda das células nervosas, ou seja, o processo neurodegenerativo, está relacionada à formação de placas neuróticas compostas pelo peptídeo beta amilóide (A42) e os emaranhados neurofibrilares. De acordo com esta hipótese, as placas A são formadas e depositadas em diferentes regiões do cérebro. Estas placas são reconhecidas como material estranho pelo cérebro, iniciando uma resposta inflamatória que eventualmente levam à morte celular e à neurodegeneração (Khan; Barve; Kumar, 2020).

Além disso, outros processos são apontados na neuropatologia da DA, como, hiperfosforilação de células de proteína tau, complexos neurofibrilares, redução do fluxo sanguíneo cerebral, cascatas inflamatórias ativadas pelo estímulo das micróglia e dos astrócitos, reações de espécies de hidrogênio em escala que promovem estresse oxidativo e modificações epigenéticas (Yarns et. al., 2022).

Acredita-se que, o fator primário das mortes de neurônios e de disfunções degenerativas estejam relacionados ao sistema colinérgico, em regiões como hipocampo e córtex cerebral, ao passo que as lesões nestas regiões vão surgindo, também são alertados quadros prodômicos ou até mesmo assintomáticos nos estágios da doença (Hampel et. al., 2018). Com o avanço da doença, a neurodegeneração de importantes neurônios também é vista em outros sistemas, dentre eles os serotoninérgicos, glutamatérgicos e dopaminérgicos, que potencializam as complicações vistas pela

DA, trazendo consigo, particularmente o comprometimento cognitivo, déficits de aprendizagem, memória e apatia (Yarns et. al., 2022).

Embora haja significativos problemas relacionados a saúde pública causados pela DA, atualmente possuem apenas poucos tratamentos médicos que são aprovados (Briggs et. al., 2016). De fato, as estratégias terapêuticas para aliviar os sintomas e compensar os distúrbios neurológicos sofridos, estão relacionados com a modulação de neurotransmissores, como acetilcolina ou glutamato (Khan et al., 2020). Sendo estes os inibidores da colinesterase, tais como a rivastigmina, galantamina e donepezila (atuam na constância de impulsos nervosos neurais, de maneira a manter o funcionamento cognitivo em atividade) e os bloqueadores de efeitos do glutamato, como o receptor de N-metil D-aspartato (NDMA), que objetivam impedir quantidades excessivas deste aminoácido (o glutamato pode ser visto em proporções elevadas em pacientes com DA, causando danos às células cerebrais).

Porém, esses medicamentos não interferem no curso da doença, não impedem a morte neuronal e não garantem a cura dos pacientes. Além disso, notam-se problemáticas que envolvem sua eficácia, tais como a biodisponibilidade, absorção e efeitos adversos, logo, a objetivação no meio científico está na busca de novos meios para tratamentos que favoreçam dos mecanismos da morte celular neuronal e fatores de crescimento cerebral (Moreira et. al., 2020; Braghirilli, 2018).

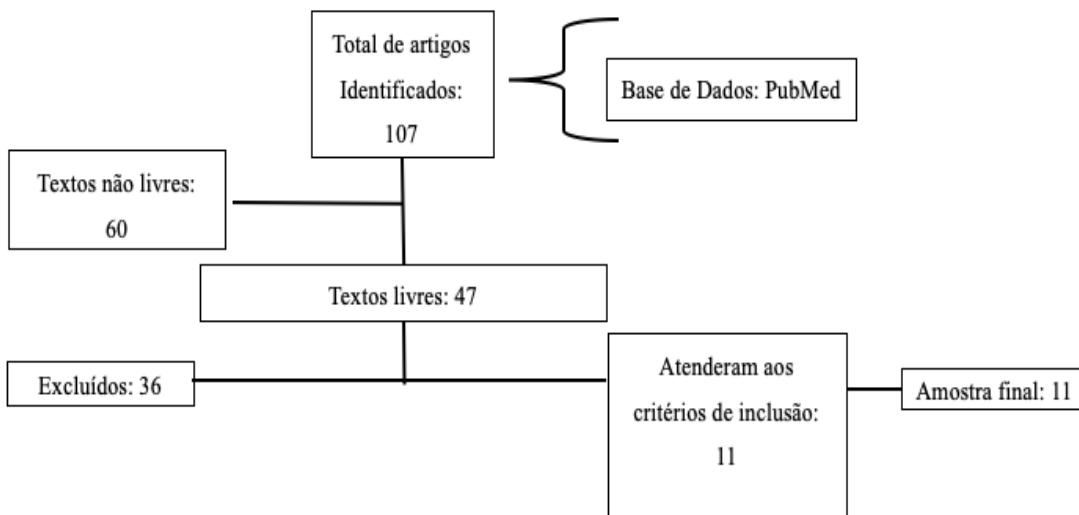
Em contrapartida, a ciência vem apostando em ideias inovadoras que trazem expectativas de progresso para o tratamento, como aquelas propostas pela nanotecnologia. Essa abordagem envolve a formulação de estruturas dimensionadas com até 100 nanômetros, que permitem desenvolver conjugados acoplados aos fármacos já utilizados, diminuindo suas limitações para superar a barreira hematoencefálica e aumentar a sua biodisponibilidade. Além disso, há nanoestruturas capazes de limitar a ação das A (Ling et. al., 2021).

À vista disso, o atual artigo objetivou apresentar, os principais estudos em fases pré-clínicas, que empregaram a nanotecnologia em modelos animais ou em cultura celular, de modo, a analisar os resultados obtidos e avaliar como a aplicação desses mecanismos podem auxiliar no tratamento da DA, não apenas atenuando os sintomas, mas também garantindo medidas terapêuticas que contribuam para o bem-estar do paciente acometido pela doença.

## 2 METODOLOGIA

Para desenvolvimento deste artigo, usou-se a base de dados do *PubMed* por meio da plataforma da *National Institutes of Health* (NIH), no qual buscou-se trabalhos que correspondessem as pesquisas envolvendo as seguintes palavras-chave: nanotechnology, Alzheimer's disease e experimental model, juntamente com o operador booleano AND. Foram selecionados artigos que estivessem publicados entre o período de 2018 a 2024, obtendo o resultado de 107 estudos. A partir desses resultados de busca, foram inclusos os estudos que apresentavam disponibilidade do artigo (texto integral livre).

Após a verificação dos artigos encontrados utilizando os critérios mencionados, foi feito uma seleção das pesquisas que atendessem ao necessário para construção do presente artigo e que correspondessem ao objetivo do estudo. Assim, dos 107 artigos encontrados, foram usados 11 para construção do estudo, a fim de integrar conceitos teóricos com foco nos tratamentos inovadores adotados com o emprego da nanotecnologia (conforme figura 1).



**Figura 1.** Organograma da seleção dos artigos empregados na metodologia.

Fonte: As autoras, 2024.

### 3 RESULTADO

230

Na Tabela 1 estão listados os artigos selecionados e seus respectivos dados mostrando quais os modelos experimentais foram utilizados, tipo de nanopartícula empregada e seu carreamento. Os dados dos estudos mostram que: dos 11 estudos selecionados, 2 utilizaram exclusivamente modelos experimentais animais, 3 unicamente linhagens celulares e 6 utilizaram ambas.

As respeitadas nanotecnologias empregadas, os estudos utilizaram diversos tipos de nanopartículas com a finalidade de melhorar a entrega dos medicamentos ou inibir a agregação amiloide, testadas de diferentes formas que serão discutidas no tópico abaixo: nanopartículas poliláticas–co–glicólicas (PLGA) com polietilenoglicol (PEG), nanopartículas lipídicas sólidas (SLNs), nanopartículas poli (ácido láctico–co–glicólico) polietilenoglicol (PLGA–PEG), nanopartículas poli (ácido láctico–co–glicólico) polietilenoglicol (PLGA–PEGlicadas) com dupla carga de fármaco, nanopartículas de ouro revestidas de caseína (Cas AuNPs), nanopartículas de óxido de ferro superparamagnético (SPIO) encapsuladas por díblico 1,2–dio–leol–sn–glicero–3– fosfoetanolamina–n–[poli(etilenoglicol)] (DSPE–PEG), pontos quânticos (QDs) de dissulfeto de molibdênio (MoS<sub>2</sub>), nanoestruturas de ouro esféricas e em formato de estrela (H<sub>3</sub>/H<sub>6</sub>–AuNS/AuNP), pontos quânticos de grafeno (GQDs), co–polímero polymalic acid derivatized with trileucine (PLMA/LLL) D–peptídeos, e nanocompósito multifuncional de nanopartículas baseadas em ácido tânico (TA) antioxidantes polifenólicos.

**Tabela 1.** Resumo das metodologias aplicadas nos estudos selecionados.

AAno	Autor	Modelo experimental	Tipo de nanopartícula	Carreamento
2018	Sanchez-López et al.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Células endoteliais microvasculares de camundongo (bEnd.3) e astrócitos do córtex cerebral de rato;</li> <li>Camundongos machos APPswe/PS1dE9 (APP/PS1) e C57BL/6.</li> </ul>	Nanopartículas poliláticas–co–glicólicas (PLGA) com polietilenoglicol (PEG)	Memantina (MEM)
2018	Vakilinezhad et al.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Células de neuroblastoma humano SH–SY5Y;</li> <li>Ratos Sprague–Dawley machos (injeção intracerebroventricular (ICV) de estreptozotocina (3 mg/kg)).</li> </ul>	Nanopartículas lipídicas sólidas (SLNs)	Nicotinamida hidrofílica (NA)
2018	Silva–Abreu et al.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Linhagem celular hCMEC/D3;</li> <li>Camundongos APP/PS1 machos camundongos selvagens (WT sigla do inglês <i>wild-type</i>) em um fundo genético C57/Bl6J.</li> </ul>	Nanopartículas poli (ácido láctico–co–glicólico) polietilenoglicol (PLGA–PEG)	Pioglitazona (PGZ) –proliferador de peroxissoma (PPAR $\gamma$ )
2019	Cano et al.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Células endoteliais microvasculares cerebrais primárias (BMVECs);</li> <li>Camundongos APP/PS1 machos e camundongos selvagens C57BL/6 (WT).</li> </ul>	Nanopartículas poli (ácido láctico–co–glicólico) polietilenoglicol (PLGA–PEGlicadas) com dupla carga de fármaco.	Epigalocate–quina–3–galato (EGCG)
2019	Javed et al.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Larvas de peixe–zebra (<i>Danio rerio</i>).</li> </ul>	Nanopartículas de ouro revestidas de caseína (Cas AuNPs)	Não se aplica – sequestro de A42 intracerebral
2021	Li et al.	Membranas celulares SH–SY5Y	Pontos quânticos (QDs) de dissulfeto de molibdênio (MoS <sub>2</sub> )	Não se aplica – inibidor da agregação amiloide A
2021	Tang et al.	Linhagem SH–SY5Y.	Pontos quânticos de grafeno (GQDs)	Não se aplica – agente para quebra do eixo da membrana de A.
2022	Ruan et al.	Células HT22; Camundongos transgênicos duplos APPswe/PS1dE9 (camundongos APP/PS1) camundongos selvagens (WT).	Nanopartículas de óxido de ferro superparamagnético (SPIO) encapsuladas por díbolo 1,2–dioleil–sn–glicero–3–fosfoetanolamina–n–[poli(etenoglicol)] (DSPE–PEG)	Curcumina (Cur)

AAno	Autor	Modelo experimental	Tipo de nanopartícula	Carreamento
2022	Morfill et al.	Células N27; Cultura de células de astrócitos, pericitos e endoteliais; Culturas de hipocampo de rato (E19).	Nanoestruturas de ouro esféricas e em formato de estrela (H3/ H6–AuNS/AuNP)	Proteína neurotrófica S100A4
2023	Israel et al.	Camundongos Transgênicas B6.CgTg(APPswe <sup>L</sup> on, PSEN1 <sup>M</sup> – 146L <sup>L</sup> L286V)6799Vas/ Mmjax; (5XFAD) e camundongos BL/6 (C57BL/6J).	Co-polímero polymalic acid derivatized with trileucine (PLMA/LLL) D-peptídeos	RNA (AON, siRNA, miRNA)
2024	Gu et. al.	Células PC12 e BV2; Ratas Sprague–Dawley.	Nanocompósito multifuncional de nanopartículas baseadas em ácido tântico (TA) Antioxidantes polifenólicos	Íons de manganês (Mn <sup>2+</sup> )

Fonte: As autoras, 2024.

#### 4 DISCUSSÃO

232

A DA é uma condição neurodegenerativa progressiva que compromete a autonomia, a independência do paciente, gerando significativos impactos pessoais, familiares e sociais, não possuindo cura. Em uma perspectiva atual, a eficácia dos métodos é relacionada com o tratamento sintomático, ou seja, não são conhecidas drogas que alterem o perfil da doença, apesar de haver pesquisas mais atuais que discorrem sobre a cascata de amiloide e de biologia da tau. Os métodos farmacológicos são insatisfatórios para o tratamento cognitivo–comportamental (Tobbin et al., 2021). Dessa forma, um dos desafios na neurologia é a falta de neuroprotetores eficazes que consigam penetrar no cérebro, considerando os múltiplos mecanismos da doença e o obstáculo imposto pela barreira hematoencefálica (BHE), que restringe o acesso, juntamente com a estabilidade e distribuição limitadas desses agentes no tecido cerebral.

As plataformas de administração de medicamentos baseadas em nanotecnologia representam uma maneira inovadora de superar esses obstáculos e administrar medicamentos que alcancem o sistema nervoso central, permitindo novas estratégias de tratamento para DA (Nayab et al., 2023). Logo, o objetivo desse item é discutir os principais estudos em fases pré-clínicas, que empregaram a nanotecnologia em modelos animais ou em cultura celular, entre o período de 2018–2024, conforme critérios apresentados na metodologia.

Dentre as nanoestruturas poliméricas, há a de matriz baseada em PLGA. PLGA foi um dos primeiros polímeros aprovados pela Food and Drug Administration dos EUA para aplicações biomédicas devido à sua biocompatibilidade, biodegradabilidade e não toxicidade (Cano et al., 2019). PLGA é amplamente utilizado em nanomedicina para doenças cerebrais, pois possui grande versatilidade em

sua fabricação, propriedades físico–químicas e funcionalização, o que permite ser a escolha de vários autores para a entrega de medicamentos a nível cerebral.

Assim, Sanchez–Lopez et al. (2018) mostraram que utilizando nanopartículas PLGA com polietilenoglicol (PEG) para carregar a memantina, medicamento aprovado para doença de Alzheimer de moderada a grave, foi possível desenvolver e entregar o medicamento de forma mais eficaz. A memantina na clínica não demonstrou ser totalmente eficaz, mas ao utilizar a nanotecnologia esse fármaco foi liberado de forma mais lenta do que o fármaco livre, diminuindo assim a frequência de administração do fármaco em camundongos APP/PS1. Nesse estudo as nanopartículas atravessaram a BHE e foi demonstrado que os animais tratados com a memantina carreada por PLGA tiveram um menor comprometimento de memória pelo teste do labirinto aquático de Morris. Bem como, reduziram as placas –amiloïdes e a inflamação associada a característica da doença de Alzheimer. Sendo mais eficazes, portanto, do que a memantina administrada de forma livre.

Outro estudo também aponta o composto de nanopartículas de PLGA–PEG para avaliar o transporte do agonista do receptor ativado por proliferador de peroxissoma pela pioglitazona (PGZ) através do endotélio cerebral, em camundongos modelo para DA. Primeiramente, o transporte dos carreadores foi avaliado *in vitro*, usando uma linhagem de células endoteliais do cérebro humano (hCMEC/D3), nos quais não apresentaram citotoxicidade. Os resultados dessa pesquisa sugeriram que o fármaco PGZ apresentou uma captação maior pelo endotélio cerebral, cerca de 50 vezes mais à do fármaco na forma livre, isso se relacionou a melhor performance em testes de memória, bem como redução da deposição das placas –amiloïde no córtex cerebral de camundongos APP/PS1, conforme observado em um ensaio comportamental e na quantificação da deposição cortical de –amiloïde (Abreu et al., 2018).

Um terceiro estudo também se beneficiou da entrega utilizando nanopartículas de PLGA PEGuiladas. Cano et al. (2019) mostraram que epigalocatequina–3–galato (EGCG), um composto químico presente no chá–verde de baixa biodisponibilidade, apresentou maior estabilidade quando formulado com nanopartículas de PLGA–PEGuiladas carregadas juntamente com o ácido ascórbico. Essa formulação permitiu que o EGCG se acumulasse melhor no tecido cerebral, o que resultou em um aumento de sinaptofisina, indicando melhora nas sinapses cerebrais e redução da neuroinflamação em placas –amiloïdes nos camundongos APP/PS1. Esses achados histológicos foram relacionados com aprendizado espacial e memória significativamente aprimorados nesses camundongos nos testes do labirinto aquático de Morris e reconhecimento de objetos. Se tornando uma alternativa terapêutica nova, segura e adequada para o tratamento da DA.

Melhorar a entrega de medicamentos é importante para garantir mais eficácia e segurança ao tratamento. A nicotinamida (NA), uma vitamina importante para o metabolismo celular, considerada eficaz na interrupção da progressão da DA, apresentou melhora na sua entrega após o emprego da nanotecnologia. Nanopartículas lipídicas sólidas (SLNs) carregadas com NA e preparadas com fosfatidilserina (PS) com baixa toxicidade e boa biodistribuição em células SH–SY5Y mostraram uma melhoria na entrega cerebral dessa vitamina, que tem uma absorção limitada e necessita de várias dosagens por dia. Assim, em ratos Sprague–Dawley (injeção intracerebroventricular (ICV) de

estreptozotocina (3 mg/kg) tratados com a SLN funcionalizadas com PS apresentaram um desempenho cognitivo superior no labirinto aquático de Morris, além preservação das células neuronais e redução da hiperfosforilação de tau quando comparados a administração convencional de nicotinamida (Vakilinezhad et al., 2018).

A utilização de curcumina em doenças neurodegenerativas tem chamado atenção devido a suas propriedades anti-inflamatórias ser considerada essencial na proteção neuronal (Villafloros; Chen; Wu, 2012). Ruan et al. (2022) desenvolveram uma plataforma nanoteranóstica, um nano material consistindo de curcumina e nanopartículas de óxido de ferro superparamagnético encapsuladas por bloco 1,2-dio-leoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina-n-[poli (etilenoglicol)] (DSPE-PEG) que são modificadas com peptídeos CRT e QSH em sua superfície. A curcumina sozinha pode cruzar levemente a BHE, quanto testadas em células HT22, enquanto a curcumina modificada por nanotecnologia aumentou significativamente a penetração. Esse nano material multifuncional permitiu que a curcumina fosse entregue de forma eficiente, o que reduziu eficientemente a carga da placa -amiloide e a neuroinflamação especificamente em camundongos transgênicos APP/PS1 confirmados por técnicas de imunohistoquímica e testes utilizando imagem por ressonância magnética. Além disso, a neuroproteção e indução da neurogênese foram associadas com a diminuição dos déficits de memória dos camundongos quando avaliados no labirinto aquático de Morris.

O emprego de nanoestrelas de ouro plasmônico apresentam um perfil promissor para a administração de medicamentos que precisam acessar o tecido cerebral, podendo aumentar a potência do fármaco. Morfill et al. (2022) testaram 4 tipos de nanoestruturas que pudessem carregar de forma mais eficiente a proteína neurotrófica (S100A4), um fator trófico que apresenta funções importantes na plasticidade neuronal, envolvendo eventos relacionados a neurogênese, diferenciação neuronal e sobrevivência desses neurônios, sendo um importante neuroprotetor em doenças neurodegenerativas. A proposta foi conjugar a S100A4 com dímeros dendrímeros peptídicos personalizados (H3/H6), em nanoestruturas de ouro esféricas (NS) e em forma de estrela (NP), formando 4 nanoestruturas (H3/H6-AuNS/AuNP) as quais foram avaliadas em potencial como neuroprotetores e interação com neurônios. Dentre elas, o H3-AuNS/NP protegeu os neurônios contra o estresse oxidativo, sendo o H3-AuNS mais potente.

Israel et al. (2019) desenvolveram uma plataforma com o ácido polimálico (PLMA) derivatizadas em seu múltiplo pendente -COOH com tri-leucina (LLL), conferindo um copolímero anfifílico afim da membrana, permitindo que com isso cruzamento da BHE e entrega de ácidos nucleicos. A entrega de ácidos nucleicos como os miRNAs, que podem afetar simultaneamente várias vias, já foram propostos como tratamentos envolvidos na DA. Em estudos mais recentes Israel et al. (2023) demonstraram que aprimorando a plataforma anterior, utilizando de conjugação ligada por dissulfeto com poli(β-L-ácido málico-trileucina)-copolímero, uma plataforma biodegradável, anfifílica e multivalente, formando plataformas PMLA/LLL/D-peptídeo, direcionamento específico, a administração altamente eficiente através da BHE é obtida por meio da via de transcitose da proteína-1 relacionada ao receptor de lipoproteína de baixa densidade (LRP-1), peptídeos beta-amiloides (A). Com testes de PCR em tempo real confirmou uma entrega *in vivo* bem-sucedida de nanoconjungados de morfolino-miRNA-186

no cérebro do camundongo. Portanto, esses resultados demonstraram que o fármaco nanopolímero conjugado ao peptídeo D3 é capaz de atingir a administração seletiva de miRNA em neurônios e pode servir como um veículo eficiente de administração cerebral em modelos animais de DA.

Embora a fisiopatologia da DA seja multifatorial, o distúrbio de membrana levado pela agregação de beta amiloide (A) tem um papel central na dinâmica celular neuronal (Li et al., 2022). A A é um peptídeo clivado da proteína precursora amiloide transmembrana por secretases e em neurônios e sinapses (Tang et al., 2021). Em cérebros jovens e em condições normais, há um equilíbrio entre a produção e a eliminação de A mantendo-a em níveis constantes, já no envelhecimento e em condições patológicas, como na DA o desequilíbrio do nível de A levam ao acúmulo de A e à formação de placas senis (Eteghad et al., 2014). As interações dos agregados peptídicos com a membrana celular desencadeiam eventos posteriores, como vazamento de membrana, perdas na fluidez da membrana e homeostase de íons fisiológicos, produção de espécies reativas de oxigênio, danos mitocondriais e morte celular (Tang et al., 2021).

Considerando, a grande problemática da formação e agregação da A na DA, diversos estudos tentam utilizar a nanotecnologia a fim de eliminar e diminuir a toxicidade causada pelo acúmulo da A. Javed et al. (2019) apresentaram uma supressão na toxicidade do A em um modelo de peixe-zebra (*Danio rerio*) usando nanopartículas de ouro revestidas de caseína (Cas AuNPs). Essas Cas AuNPs foram capazes de capturar as A42 intracerebral, diminuindo a toxicidade tecidual, permitindo uma capacidade de recuperação da mobilidade e da função cognitiva de peixes-zebra adultos expostos a A.

Visando regular a agregação amiloide e o eixo da membrana da patologia de DA, autores sintetizaram pontos quânticos (QDs) de dissulfeto de molibdênio ultrapequenos (MoS2), nanomaterial não tóxico que apresenta perfil de catálise, captura bacteriana e aplicações em lubrificação. Os QDs ultrapequenos de MoS2 foram testados em células de neuroblastoma humano (SH-SY5Y) expostas a A, resultando em revestimento de oligômeros e fibrilas A pelos pontos quânticos ultrapequenos que evitou sua associação posterior com a membrana celular e efeitos adversos a jusante. Este estudo ofereceu a evidências de recuperação da fluidez da membrana por um inibidor amiloide (Li et al., 2022).

Especificamente, as formas oligoméricas de agregados amiloídes demonstraram ser as mais tóxicas e principal contribuinte para as fisiopatologias da DA (Tang et al., 2021). Um estudo recente aponta que utilizando linhagem celular de neuroblastoma SH-SY5Y foi possível avaliar a fluidez da membrana das células perturbadas pelas espécies A. De modo que, estas agregações A podem ser classificadas em 3 formas: monômeros (A-m), oligômeros (A-o) e fibrilas amiloídes (A-f), sendo a isoforma A-o a mais tóxica. A utilização de pontos quânticos de grafeno (GQDs), nanoestruturas biocompatíveis de dimensão zero (com modificações de superfície ou em conjunto com outros inibidores), mostraram efeitos promissores contra a agregação e toxicidade de proteínas amiloídes. Ou seja, a utilização de GQDs recuperou a fluidez da membrana, formando uma associação energeticamente favorável das espécies A com os GQDs na superação da agregação peptídeo-peptídeo, oferecendo uma solução terapêutica potencial para DA (Tang et al., 2021).

Além da relação entre os níveis de A e o declínio cognitivo, o estresse oxidativo e a hiperfosforilação de tau (proteína associada aos microtúbulos) são também reconhecidos como eventos patológicos na

DA (Gu et al., 2024). A hiperfosforilação de tau, desencadeada pelo acúmulo de A, acaba tornando-a um polímero insolúvel filamentoso, o que parece desregular a cascata citoplasmática de fosforilações e desfosforilações (Falco et. al., 2016).

Levando em conta as alterações de citoesqueleto geradas pela hiperfosforilação de tau, Gu et al. (2024) sugeriram que terapias que simultaneamente atenuam os danos do estresse oxidativo e inibem a patologia de tau têm grande potencial para o tratamento da DA. Nesse estudo foi desenvolvido um nanocompósito multifuncional integrando a inibição da patologia de tau e biofunções neutralizantes de espécies reativas de oxigênio (ERO) que incorpora nanopartículas baseadas em ácido tântico (TA), antioxidantes polifenólicos que transportam íons de manganês ( $Mn^{2+}$ ) e corante fluorescente IR780 iodeto (IR780), juntamente com um peptídeo TPL específico para neurônios, chamado de IR780–Mn@TA–TPL. Esse nanocompósito apresentou capacidade de direcionamento específico para células neuronais PC12 comparando a captação de nanopartículas de células não neuronais (células BV2). Além de aliviar a fosforilação exagerada de tau em locais críticos, reduzir substancialmente a formação de agregados de tau neurotóxicos e proteger os neurônios contra a apoptose. Para avaliação desse nanocompósito em animais, os autores utilizaram administração intracerebral no hipocampo de ácido ocadaico em ratos. O IR780–Mn@TA–TPL foi capaz de neutralizar efetivamente a superprodução de ERO em células neuronais, prevenindo assim a hiperfosforilação de tau na patologia de DA, restaurando a densidade neuronal no hipocampo e ocasionando a melhorias significativamente a memória espacial no labirinto em Y (Gu et al., 2024).

Diante do exposto, observa-se que as diferentes plataformas nanotecnológicas, têm demonstrado, em modelos pré-clínicos, eficácia superior na entrega direcionada de fármacos, redução da carga amiloide, atenuação da neuroinflamação e proteção neuronal. Esses avanços potencializam a eficácia terapêutica de agentes previamente utilizados, como memantina, pioglitazona e curcumina, e também viabilizam estratégias inovadoras, como a entrega de ácidos nucleicos e a modulação simultânea de múltiplas vias patológicas, incluindo a inibição da agregação da proteína A, o estresse oxidativo e a hiperfosforilação de tau.

## 5 CONCLUSÃO

A DA é o distúrbio neurodegenerativo mais prevalente e continua sendo um desafio primordial e um estigma na medicina. As evidências científicas atuais indicam que as nanotecnologias oferecem uma abordagem promissora, tanto para o tratamento da DA, quanto para o aprimoramento da entrega de medicamentos e compostos que visam a melhoria dos sintomas, agindo em mecanismos importantes da fisiopatologia da doença. Nesse contexto, a nanotecnologia se consolida como uma fronteira inovadora no desenvolvimento de terapias modificadoras da doença, oferecendo novas perspectivas para o tratamento e, futuramente, para a prevenção da DA.

## REFERÊNCIAS

BRAGHIROLI, Iglesias D. Farmacologia aplicada. Porto Alegre: SAGAH, 2018. E-book. p.Capa. ISBN 9788595023116. Disponível em: <https://app.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788595023116/>. Acesso em: 14 mai. 2024.

BRIGGS, Robert et al. (2016). Drug treatments in Alzheimer's disease. *Clinical medicine (London, England)*, 16(3), 247–253. 2016. DOI: 10.7861/clinmedicine.16–3–247.

CAMPISI, Judith et al. From discoveries in ageing research to therapeutics for healthy ageing. *Nature*, 571(7764), 183–192. 2019. 2019. DOI: 10.1038/s41586–019–1365–2.

CANO, Amanda et al. Dual–drug loaded nanoparticles of Epigallocatechin–3–gallate (EGCG)/Ascorbic acid enhance therapeutic efficacy of EGCG in a APPswe/PS1dE9 Alzheimer's disease mice model. *J Control Release*. 2019 May 10;301:62–75. doi: 10.1016/j.jconrel.2019.03.010.

CUMMINGS, Jeffrey. et al. Treatment Combinations for Alzheimer's Disease: Current and Future Pharmacotherapy Options. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 67(3), 779–794. 2019. DOI: 10.3233/JAD–180766.

DE FALCO, Anna et al. Alzheimer's disease: etiological hypotheses and treatment perspectives. *Scielo Brasil*, 39 (1), 63–80. 2016. DOI: 10.5935/0100–4042.20150152.

GUSTAVSSON, Anders et al. Global estimates on the number of persons across the Alzheimer's disease continuum. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 19(2), 658–670. 2023. DOI: 10.1002/alz.12694.

GU, Yutian et al. Tautargeting multifunctional nanocomposite based on tannic acid–metal for near–infrared fluorescence/magnetic resonance bimodal imaging–guided combinational therapy in Alzheimer's disease. *Theranostics*, 14(16), 6218–6235. 2024. DOI: 10.7150/thno.98462.

HAMPEL, Harald et al. The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease. *Brain: a journal of neurology*, 141(7), 1917–1933. 2018. DOI: 10.1093/brain/awy132.

ISRAEL, Liron et al. A Combination of Tri–Leucine and Angiopep–2 Drives a Polyanionic Polymalic Acid Nanodrug Platform Across the Blood–Brain Barrier. *ACS nano*, 13(2), 1253–1271. 2019. DOI: 10.1021/acsnano.8b06437.

ISRAEL, Liron et al. –Amyloid targeting nanodrug for neuron–specific delivery of nucleic acids in Alzheimer's disease mouse models. *Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society*, 361, 636–658. 2023. DOI: 10.1016/j.jconrel.2023.08.001.

JAVED, Ibrahim et al. Inhibition of amyloid beta toxicity in zebrafish with a chaperone–gold nanoparticle dual strategy. *Nature communications*, 10(1), 3780. 2029. DOI: 10.1038/s41467–019–11762–0.

KHAN, Sahil et al. Recent Advancements in Pathogenesis, Diagnostics and Treatment of Alzheimer's Disease. *Current neuropharmacology*, 18(11), 1106–1125. 2020. DOI: 10.2174/1570159X18666200528142429.

LING, Tan S. et al. The Potential Benefits of Nanotechnology in Treating Alzheimer's Disease. *BioMed research international*, 5550938. 2021 DOI: 10.1155/2021/5550938.

LI, Yuhuan et al. Ultrasmall Molybdenum Disulfide Quantum Dots Cage Alzheimer's Amyloid Beta to Restore Membrane Fluidity. *ACS applied materials & interfaces*, 13(25), 29936–29948. 2021. DOI: 10.1021/acsami.1c06478.

Ministério da Saúde (GOV). **Doença de Alzheimer**. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/a/alzheimer>. Acesso em: 13 out. 2024.

MOREIRA, Gabriela et al. Atualizações sobre a doença de Alzheimer e seus estágios clínicos: Update on Alzheimer's disease and its clinical stages. *Brazilian Journal of Health Review*, 5(6), 22020–22045. 2022. DOI: 10.34119/bjhrv5n6–016.

MORFILL, Corinne et al. Nanostars Carrying Multifunctional Neurotrophic Dendrimers Protect Neurons in Preclinical In Vitro Models of Neurodegenerative Disorders. *ACS applied materials & interfaces*, 14(42), 47445–47460. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1021/acsami.2c14220>.

NAYAB, Dur E. et al. Nano biomaterials based strategies for enhanced brain targeting in the treatment of neurodegenerative diseases: an up-to-date perspective. *Journal of nanobiotechnology*, 21(1), 477. 2023. DOI: 10.1186/s12951–023–02250–1.

NELSON, Peter T et al. Correlation of Alzheimer disease neuropathologic changes with cognitive status: a review of the literature. *Journal of neuropathology and experimental neurology*, 71(5), 362–381. 2012. DOI: 10.1097/NEN.0b013e31825018f7.

NIEMEYER, Guimarães. Envelhecimento populacional e a demanda por cuidados paliativos. Rio de Janeiro. *Revista Eletrônica da Jornada de Pesquisa e Iniciação Científica*. V. 02 (5º). 2019. ISSN: 2525–7293.

RIGBY, Brier et al. Evolutionary and genomic perspectives of brain aging and neurodegenerative diseases. *Progress in brain research*, 275, 165–215. 2023. DOI: 10.1016/bs.pbr.2022.10.004.

RUAN, Yutin et al. Highly sensitive Curcumin–conjugated nanotheranostic platform for detecting amyloid–beta plaques by magnetic resonance imaging and reversing cognitive deficits of Alzheimer's disease via NLRP3–inhibition. *Journal of nanobiotechnology*, 20(1), 322. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12951–022–01524–4>.

SÁNCHEZ–LÓPEZ, Elena et al. Memantine loaded PLGA PEGylated nanoparticles for Alzheimer's disease: in vitro and in vivo characterization. *Journal of nanobiotechnology*, 16(1), 32. 2028. DOI: 10.1186/s12951–018–0356–z.

SANDERSON, Warren et al. Faster increases in human life expectancy could lead to slower population aging. *PLoS one*, 10(4), e0121922. 2015. DOI: 10.1371/journal.pone.0121922.

Secretaria de Comunicação Social (GOV). **Censo: número de idosos no Brasil cresceu 57,4% em 12 anos**. Disponível em: <https://www.gov.br/secom/pt-br/assuntos/noticias/2023/10/censo–2022–numero–de–idosos–na–populacao–do–pais–cresceu–57–4–em–12–anos#:~:text=Portanto%20quanto%20maior%20o%20valor,%20correspondendo%20a%2030%2C7>. Acesso em: 18 out. 2024.

SILVA-ABREU, Marcelle et al. PPAR agonist-loaded PLGA-PEG nanocarriers as a potential treatment for Alzheimer's disease: in vitro and in vivo studies. *International journal of nanomedicine*, 13, 5577–5590. 2018. DOI: 10.2147/IJN.S171490.

SHIGUEMOTO, Gilve O. B.. **Doença de Alzheimer e cuidador familiar principal: estudo da clientela do Programa do Medicamento de Dispensação Excepcional do município de São Carlos.** (Dissertação de mestrado). Universidade Federal de São Carlos. São Paulo, Brasil.

TANG, Huayan et al. Graphene quantum dots obstruct the membrane axis of Alzheimer's amyloid beta. *Physical chemistry chemical physics: PCCP*, 24(1), 86–97. 2021. DOI: 10.1039/d1cp04246g.

TERRA, Newton L. **Doença de Alzheimer: Jornada Geriatria. Pontifícia Universidade Católica de São Paulo.** Disponível: [https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&opi=89978449&url=https://www.pucrs.br/eventos/wp-content/uploads/sites/73/2018/03/ALZHEIMER–2018.pdf&ved=2ahUKEwj454mqypWJAxVKpZUCHVygC08QFnoECC8QAQ&usg=A0vVaw1n\\_B\\_FkNi7OPteDG\\_naS6](https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&opi=89978449&url=https://www.pucrs.br/eventos/wp-content/uploads/sites/73/2018/03/ALZHEIMER–2018.pdf&ved=2ahUKEwj454mqypWJAxVKpZUCHVygC08QFnoECC8QAQ&usg=A0vVaw1n_B_FkNi7OPteDG_naS6). Acesso em: 27 nov. 2024.

TOBBIN, Isabella. Doença de Alzheimer: uma revisão de literatura/ Alzheimer's Disease: A Literature Review. *Brazilian Journal of Health Review*, 4(3), 14232–14244. 2021. DOI: 10.34119/bjhrv4n3–355.

VAKILINEAZHAD, Molood. et al. Application of Response Surface Method for Preparation, Optimization, and Characterization of Nicotinamide Loaded Solid Lipid Nanoparticles. *Advanced pharmaceutical bulletin*, 8(2), 245–256. 2018. DOI: 10.15171/apb.2018.029.

VILLAFLORES, Oliver B. et al. Curcuminoids and resveratrol as anti-Alzheimer agents. *Taiwanese journal of obstetrics & gynecology*, 51(4), 515–525. 2012. DOI: 10.1016/j.tjog.2012.09.005.

VIOLA, Kirstein et al. Amyloid oligomers in Alzheimer's disease pathogenesis, treatment, and diagnosis. *Acta neuropathologica*, 129(2), 183–206. 2015. DOI: 10.1007/s00401–015–1386–3.

WELLER, Jason et al. Current understanding of Alzheimer's disease diagnosis and treatment. F1000Research, 7, F1000 Faculty Rev–1161. 2018. DOI: 10.12688/f1000research.14506.1.

YARNS, Brandon et al. Pathophysiology of Alzheimer's Disease. *The Psychiatric clinics of North America*, 45(4), 663–676. 2022. DOI: 10.1016/j.psc.2022.07.003.