FACULDADE REBOUÇAS

BACHARELADO EM FARMÁCIA

NANOTECNOLOGIA: UMA NOVA POSSIBILIDADE DE TRATAMENTO PARA DOENÇAS NEUROLÓGICAS

RENATA MARIA VIEIRA NOGUEIRA

Campina Grande

2022

RENATA MARIA VIEIRA NOGUEIRA

NANOTECNOLOGIA: UMA NOVA POSSIBILIDADE DE TRATAMENTO PARA DOENÇAS NEUROLÓGICAS

Trabalho de conclusão de curso na modalidade *artigo científico*, apresentado como requisito para obtenção do título de bacharel em Farmácia Generalista pela Faculdade Rebouças.

Orientadora: Profª. Drª. Valeska Silva Lucena

Campina Grande

2022

FACULDADE REBOUÇAS®

RENATA MARIA VIEIRA NOGUEIRA

NANOTECNOLOGIA: UMA NOVA POSSIBILIDADE DE TRATAMENTO PARA DOENÇAS NEUROLÓGICAS

Trabalho de Conclusão de Curso na modalidade *Artigo Científico*, apresentado como requisito para obtenção do título de Bacharel em Farmácia pela Faculdade Rebouças.

DATA DA AVALIAÇÃO: 14 de dezembro de 2022.

BANCA EXAMINADORA:

Valeska Silva Lucena

Profª. Drª. Valeska Silva Lucena

(Orientadora - Faculdade Rebouças)

Maria Elaine Cristina Araruna

Profª. Drª. Maria Elaine Cristina Araruna

(Examinadora Interna - Faculdade Rebouças)

Wilma Raianny Vieira da Rocha

Profª. Drª. Wilma Raianny Vieira Rocha

(Examinadora Interna - Faculdade Rebouças)

RESUMO

As neuropatologias constituem um desafio na área farmacêutica devido as especificidades do sistema nervoso. Que é a barreira hematoencefálica, sendo esta constituída por células justapostas, o que lhe confere a característica da permeabilidade seletiva. A neuronanotecnologia surge como uma alternativa promissora por ser um método que direciona o fármaco diretamente na célula alvo, servindo como ponte de comunicação entre neurônios danificados, reduzindo efeitos colaterais e evoluindo o tratamento. Dentre as patologias que podem ser tratadas, tem-se o glioblastoma multiforme, tumor maligno que acomete a região encefálica, com alta degeneração cerebral e a doença de Alzheimer, distúrbio neurodegenerativo que resulta no comprometimento cognitivo e comportamental dos portadores, cujo tratamento com nanopartículas tem se apresentado como promissor. Neste contexto este trabalho tem como objetivo conhecer os processos patológicos das doenças Glioblastoma Multiforme e da doença de Alzheimer, bem como apresentar novas perspectivas terapêuticas através de nanopartículas. Refere-se a uma análise qualitativa, descritiva, de revisão integrativa, utilizando os descritores Nanotecnologia, Doença de Alzheimer e Glioblastoma multiforme a partir de artigos publicados em bases científicas *SCIELO*, *PUBMED*, *LILACS*, *SIENCE DIRECT*, *NATURE* e *MEDLINE*. Para isso, foram selecionados 45 artigos, onde 38 foram utilizados como critério de inclusão a linguagem clara e especificidade do assunto, onde foram inseridos artigos na língua portuguesa, inglesa e espanhola publicados entre 2018 a 2022 cujos estudos estivessem associados as novas possibilidades de tratamento para doenças neurológicas, com destaque para Doença de Alzheimer e Glioblastoma. Como critério de exclusão foi a data de publicação mais antiga.

. A conjugação de nanopartículas a formas farmacêuticas possibilita o envio de medicamentos ás células alvo sem necessitar de intervenções cirúrgicas. Nanopartículas de cisplatina com dexametasona e de capsaicina tem permitido a exposição da droga a célula cancerígena levando a uma redução deste tumor. E através do uso de nanopartículas de curcumina, triptofano, demonstraram redução das placas beta amiloides, com melhoria do processo inflamatório na doença de Alzheimer. Uma melhor compreensão destas nanopartículas tem permitido desenvolver novas terapias para a estas doenças.

Palavras-chave: Nanopartícula; Doença de Alzheimer; Glioblastoma.

ABSTRACT

Neuropathologies constitute a challenge in the pharmaceutical field due to the specificities of the nervous system. Which is the blood-brain barrier, which is made up of juxtaposed cells, which gives it the characteristic of selective permeability. Neuronanotechnology emerges as a promising alternative because it is a method that directs the drug directly to the target cell, serving as a communication bridge between damaged neurons, reducing side effects and improving treatment. Among the pathologies that can be treated, there is glioblastoma multiforme, a malignant tumor that affects the brain region, with high brain degeneration, and Alzheimer's disease, a neurodegenerative disorder that results in cognitive and behavioral impairment of patients, whose treatment with nanoparticles has presented itself as promising. In this context, this work aims to understand the pathological processes of Glioblastoma Multiforme and Alzheimer's disease, as well as to present new therapeutic perspectives through nanoparticles. It refers to a qualitative, descriptive, integrative review analysis, using the descriptors Nanotechnology, Alzheimer's Disease and Glioblastoma multiforme from articles published in scientific databases SCIELO, PUBMED, LILACS, SIENCE DIRECT, NATURE and MEDLINE. For this, 45 articles were selected, where 38 were used as inclusion criteria clear language and subject specificity, where articles in Portuguese, English and Spanish published between 2018 and 2022 whose studies were associated with new treatment possibilities for neurological diseases, with emphasis on Alzheimer's Disease and Glioblastoma. As an exclusion criterion was the earliest publication date.

BR The conjugation of nanoparticles to pharmaceutical forms makes it possible to send drugs to target cells without the need for surgical interventions. Nanoparticles of cisplatin with dexamethasone and capsaicin have allowed drug exposure to cancer cells leading to tumor shrinkage. And through the use of curcumin and tryptophan nanoparticles, they demonstrated a reduction in amyloid beta plaques, with an improvement in the inflammatory process in Alzheimer's disease. A better understanding of these nanoparticles has allowed the development of new therapies for these diseases.

Keywords: Nanotparticle; Alzheimer's disease; Glioblastoma

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 6

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA 8

2.1 Glioblastoma multiforme 8

2.2 Doença de Alzheimer 10

3 METODOLOGIA 15

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO 16

REFERÊNCIAS 26

1 INTRODUÇÃO

Os distúrbios neurodegenerativos e patologias que acometem o sistema nervoso central em geral, são um desafio para a ciência devido a não eficácia dos atuais tratamentos para essas doenças, este fato ocorre devido a barreira hematoencefálica, que é uma estrutura que envolve a região cerebral e tem como principal função proteção e seletividade, agindo assim também com fármacos destinados a tratar doenças dessa região, comprometendo o tratamento. Com isso, se faz necessário a busca por novas estratégias terapêuticas e uma delas é a nanotecnologia, uma ciência que estuda e trabalha com associações de substâncias, fármacos a estruturas nanométricas, que, com base em estudos, mostrou-se permeável a barreira hematoencefálica, promovendo progressão satisfatória do tratamento (NAQVI et al., 2020).

Estruturas poliméricas, biodegradáveis e biocompatíveis, são utilizadas para produção dessas nanopartículas, cuja probabilidade de rejeição do organismo é praticamente nula devido sua biocompatibilidade, o que torna fidedigno ao tratamento Os lipossomas são um exemplo de estrutura utilizada como carreadores de fármacos para região cerebral, ela permite carregar substâncias hidrofílicas e lipofílicas, sendo também termodinamicamente estáveis (VASHIST et al., 2018).

Dentre as doenças que esta alternativa vem sendo estudada destaca-se a doença de Alzheimer, uma patologia neurodegenerativa, condicionada pela agregação de placas maciças, provenientes da degradação de proteínas, dando origem a peptídeos beta amiloide. Essas placas dificultam a passagem dos impulsos sinápticos, promovendo toda a sintomática da doença, caracterizada principalmente pela perda cognitiva e de memória. É uma doença de difícil cura e sua terapia farmacológica é baseada em inibidores da acetilcolinesterase, com pouca eficácia devido ao difícil acesso do fármaco a região acometida pela doença (CALDERON et al., 2018).

Outra patologia de tratamento ineficaz é o Glioblastoma multiforme, considerado um tumor maligno pela Organização Mundial da Saúde (OMS), de difícil cura, e altamente invasivo, com pouco tempo de sobrevida. O tratamento

atual de primeira linha é baseado em radioterapia e quimioterapia, com uso do fármaco temozolamida (TMZ), um agente alquilante do DNA, mas esse tumor é resistente a essa terapêutica. Uma das teorias mais aceita a cerca dessa resistência, é a super expressão do gene APEX1 na célula tumoral, um dos genes principais do processo de reparação de DNA, “camuflando” a célula tumoral necessitando assim de um método mais direcionado ao local (FURTADO et al., 2018). Lomustina, Vincristina e Procarbazina, também são opções de fármacos para este tratamento, porém apresentam toxicidade limitada, não sendo um dos meios requisitados para esta patologia, além disso, são utilizados como terapia de resgate, quando após os seis meses de radioterapia associada a temozolomida não resolvem (TAN et al., 2020).

Nanopartículas associadas a substâncias, mostraram-se promissoras para o tratamento dessas doenças. Para o alzheimer, nanoestruturas associadas a curcumina apresentaram uma boa ação anti-inflamatória na região intraneural, como também partículas de ouro (SANTANA et al., 2018). Para o glioblastoma multiforme, as nanopartículas também mostraram eficácia, conseguindo passar pela barreira hematoencefálica e direcionando a substância a célula alvo.

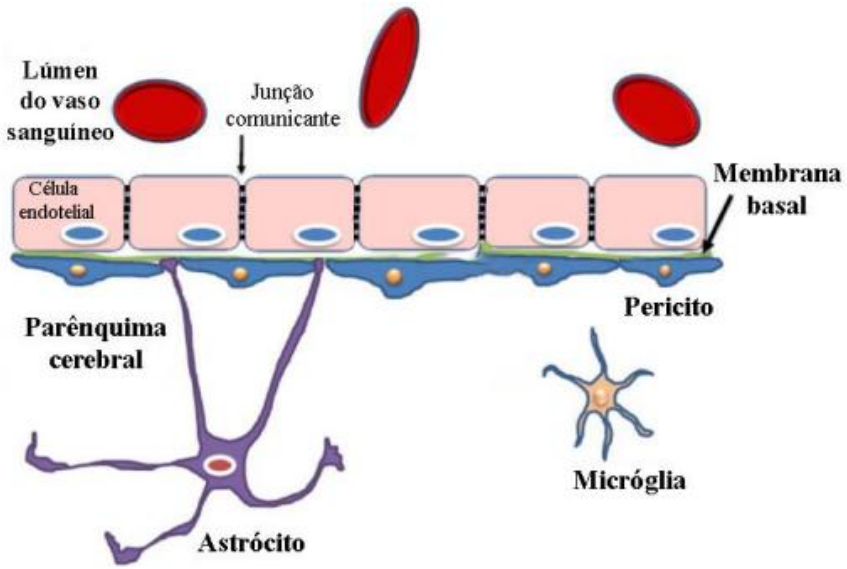
Com isso, o referido trabalho tem como objetivo apresentar os novos métodos em estudo para o tratamento dessas patologias.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

O sistema nervoso central tem como principal função receber e processar informações. Ele é constituído por elementos que controlam a homeostase neuronal e é formada pela barreira hematoencefálica, que é um elemento importante que conecta o sistema nervoso central aos tecidos periféricos. Essa estrutura tem como principal característica a permeabilidade seletiva, que controla o que entra e sai do/para o cérebro (ACCORSI, et al., 2020).

Essa alta seletividade da barreira hematoencefálica se dá por alguns fatores, como a presença de astrócitos e pericitos, que também atuam como sistema de defesa nessa região, além da presença da glicoproteína P, uma transportadora de efluxo, bem como resistência elétrica, e a justaposição de células que compõem essa estrutura (RODRIGUES et al., 2021). A seguir, figura representativa da BHE:

Composição e estrutura da barreira hematoencefálica



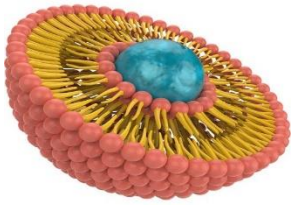
(BALDISSERA, 2018)

Diversas modalidades de pesquisa vêm sendo elaboradas, na busca pela melhoria e avanço no tratamento de doenças que de certo modo não possuem ainda um tratamento direcionado e com boa eficácia. Com isso, houve um crescente interesse

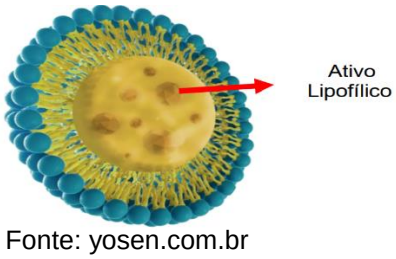
pela nanotecnologia, na qual visa produzir estruturas nanométricas de dimensões de 0,1 a 100 nanômetros, com intuito de melhorar a cinética, biodistribuição e liberação do fármaco, no local de interesse, através de nanoestruturas como lipossomas, microemulsões, nanoemulsões (SBALQUEIRO, 2018).

A nanotecnologia é uma ciência que visa o estudo e produção de sistemas nanoestruturados, ou seja, em escala nanométrica. Os nanocarreadores tem sido alvo de estudos na área farmacêutica como melhorias na biodisponibilidade e estabilidade de fármacos, além da disposição deste ao sítio ativo de interesse, bem como no controle de liberação da substância. Nessa área, várias estruturas são estudadas, principalmente os polímeros, pela sua capacidade de biocompatibilidade com o organismo (BEZERRA et al., 2022).

As lipossomas são estruturas termodinamicamente estáveis e se originam quando os lipídios entram em contato com a fase aquosa, sendo capazes de carregar substâncias hidrofílica e lipofílica, garantindo uma vantagem relevante quanto a suas aplicações. As nanoemulsões são sistemas de partículas coloidais que atuam como portadores de moléculas e são compostas por óleo (ou lipídios), água e agentes tensoativos. São obtidas por métodos baseados na polimerização ou precipitação de um polímero, geralmente compatíveis com as estruturas biológicas do organismo (CAMBRUSSI, 2021). Moléculas com alto grau lipofílico e tamanho pequeno são mais fáceis e mais procuradas para produção de nanopartículas, mas esse critério se aplica mais para entrega de drogas ao alvo, porque promovem um rápido metabolismo com pouca biodisponibilidade e absorção (SAEEDI et al., 2019). Com isso, a nanotecnologia tem sido aplicada para estudos científicos e sua eficácia para doenças neurológicas tem sido testada.



Fonte: es.123rf.com/



Fonte: yosen.com.br

2.1 Glioblastoma multiforme

De acordo com a Organização Mundial da saúde, o glioblastoma multiforme (GM) é um tumor muito agressivo, invasivo, que acomete o sistema nervoso central, classificado em grau IV pela sua alta capacidade de degeneração cerebral. Devido à dificuldade da passagem de substâncias pela barreira hematoencefálica, esse tipo de câncer é difícil tratamento, tendo em vista também a sua capacidade de mutação genômica, por ser um tumor de constituição celular embrionária, na qual o torna de rápida mutação e crescimento, além de resistente a quimioterápicos convencionais (BORDONI et al., 2020).

Segundo CUI e colaboradores, essa resistência pode ser explicada pela presença de uma maior proteção de antioxidante, visto na linhagem celular U138MG do glioma, uma vez que mostrou menores níveis de geração de espécies reativas de oxigênio. É considerada uma doença incurável, com sobrevida de quinze meses, que acomete mais adultos com média de sessenta e quatro anos, relatados mais em homens e brancos.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) considera como maligno, mitoticamente ativo e com predisposição a necrose. Caracterizado por um perfil neoplásico astrocístico, sua fisiopatologia se dá pela alteração na informação genética, gerando supressão de genes das enzimas isocitrato de desidrogenase 1 e 2, e a metilação do promotor de O6-metilguanina-DNA-metiltransferase, não convencionais ao nível fisiológico, o que leva a alteração da matriz extra e intracelular resultando em um número multiforme de formas bioquímicas. A inativação do gene NF1, percursor da proteína neurofibromina, também é apontada como fator preponderante do desenvolvimento de células neoplásicas no cérebro, pois este gene codifica uma proteína supressora de tumor, que estando inativada, pode gerar desordem na produção celular (DI FILIPO, 2021).

Apresenta-se com sintomas neurológicos progressivos, com sintomas de déficit neurológio focal, pressão intracraniana, crise convulsiva e cefaleia. O diagnóstico é feito por ressonância magnética, onde se localiza o tumor acometendo inicialmente a estrutura branca do cérebro, localizada na região supratentorial ou lobo frontal cujas imagens da ressonância apresenta-se como uma lesão com hemorragia e edema

localizado. O diagnóstico definitivo é dado pela análise histopatológica com visualização de necrose e proliferação microvascular (MEDIKONDA,2021).

A alteração genética mais comum descrita no glioblastoma multiforme é a amplificação do gene no receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), uma proteína transmembrana que regula a proliferação, diferenciação e sobrevivência celular, dando origem com expansão das células troncos, indução de células troncos neurais, com início do glioblastoma. Viu-se que uma dieta cetogênica contribuiu para o controle do crescimento tumoral, mas não inferioriza a necessidade de um tratamento adequado, mesmo não sendo muito eficiente (ORTIZ,2021).

O tratamento inicial é feito com cirurgia para a possível retirada do tumor com finalidade de reduzir a pressão intracraniana e após a cirurgia é realizada uma combinação de quimioterapia com radioterapia, iniciada em até seis semanas. Estudo realizado por Vaugier em 2021 com pessoas de idade superior a setenta anos, mostrou uma leve progressão positiva com quimiorradiação, mas não o suficiente para a cura definitiva do tumor.

O fármaco padrão utilizado para o tratamento do glioblastoma multiforrme é o temozolomida, um pró fármaco da classe do alquilantes, que atua na metilação da guanina, (base nitrogenada que compõe o DNA), com base na conversão em pH fisiológico de temozolomida em monometil triazeno imidazol, metabólito ativo responsável pela metilação, promovendo danos ao material genético da célula cancerosa. A posologia inicial é por via oral, com dosagem de 75mg durante quarente e dois dias associada a radioterapia. Mas, devido os efeitos colaterais eles não se tornam uma boa opção terapêutica, o que reforça a necessidade de um novo método mais eficaz e menos danoso à saúde do paciente (SILVA, 2021).

Devido à dificuldade de passagem das moléculas dos quimioterápicos pela barreira hematoencefálica, os nanocarreadores tem sido visto como uma alternativa para o tratamento deste tumor (TAN et al., 2020).

Uma alternativa é a encapsulação em estruturas nanométricas do fármaco Bevacizumabe, que é antineoplásico, que inibe a produção de novos vasos sanguíneos responsáveis pela alimentação do tumor, que apresentou melhoras na distribuição, biodisponibilidade e alcance na célula alvo (DI FILIPO, 2021). Nanopartículas de PLGA (poli (ácido lático-co-ácido glicólico) com decarbazina e

temozolomida, também estão sendo propostas para o tratamento do glioblastoma, mostrando uma melhora na eficácia da doença devido uma inibição do crescimento tumoral apresentada (REINHARDT, 2019).

2.2 Doença de Alzheimer

A Doença de alzheimer (DA) é um transtorno neurodegenerativo que compromete as funções do indivíduo em sua fase senil, com disfunções cognitivas, comportamentais, e perda da memória, sendo esta comumente caracterizada por ausência de lembranças recentes (KARTHIVASHAN et al., 2018). A formação de uma placa amiloide-β (Aβ) no cérebro é conhecida por ser a causa raiz da doença de alzheimer, que afeta o comportamento, a memória e a capacidade cognitiva em humanos. O cérebro começa a sofrer alterações vários anos antes do aparecimento real dos sintomas. A nanotecnologia pode vir a ser uma estratégia alternativa para tratar a doença de forma eficaz, já que os tratamentos convencionais atualmente utilizados não tem mostrado eficácia como o esperado, principalmente pela limitação de passagem pela barreira hematoencefálica (CHAUHAN et al., 2020)

A prevalência global da doença de Alzheimer é de vinte e quatro milhões de afetados, e estimando-se um aumento de quatro vezes mais até 2050. O sexo feminino tem sido o mais afetado por esta doença, o fato pode ser explicado com base na observação da atividade cerebral da mulher, onde observou-se mais alterações cerebrais do que no cérebro dos homens, isso pela ocorrência da interrupção hormonal causada no período da menopausa, acometendo mulheres a partir do 60 anos de idade. O custo financeiro estimado da doença é de dezessete bilhões de dólares, somente nos Estados Unidos, e as taxas são maiores para mulheres com mais de oitenta e cinco anos de idade (ROCHA DE ALMEIDA et al., 2022).

A fisiopatologia dessa patologia é explicada pelo acúmulo de placas proteicas, de beta amiloide entre os neurônios , onde com base na proteína precursora amiloide (APP), o peptídeo beta amiloide é clivado da proteína precursora amiloide pela ação de proteases alfa, beta e gama secretases e essa sequência de clivagens origina peptídeos de quarenta e dois aminoácidos (beta amiloide 42), agregando partículas de amiloide na região cerebral, dando origem ao processo inflamatório característico do Alzheimer (KUMAR, 2018). A seguir, uma figura representativa da fisiologia da doença de alzheimer:

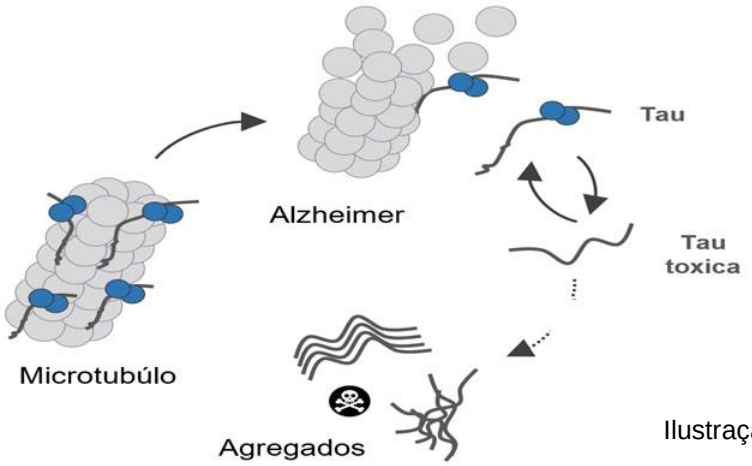


Ilustração: Proteína cerebral

Fonte: vidaetal.com.br

O diagnóstico é feito por tomografia de pósitrons, testes neuropsicológicos e análise de líquido cefalorraquidiano. Os primeiros achados neuropatológicos são agregações de placas amiloides e estruturas neurofibrilares emaranhadas entre as células neuronais, onde essas placas intracelulares impedem a transmissão sináptica entre os neurônios, promovendo toda a sintomática da doença (ULEP et al., 2018).

O atual tratamento utilizado para doença de alzheimer, é baseado em terapia farmacológica, com destaque para os medicamentos Tacrina, Rivastigmina, Donepezil e Galatamina, ambos inibidores de acetilcolinesterase, que atuam na inibição da atividade enzimática da colinesterase, proporcionando uma maior quantidade de acetilcolina no cérebro, um neurotransmissor responsável pelas sinapses neuronais, melhorando o estado de memória e cognição do paciente. A posologia inicial da tacrina, por exemplo, é de 10mg, quatro vezes ao dia por via oral durante seis semanas. A terapia pode ser associada a vitamina E, por ter característica antioxidante, comumente diagnosticado nessa patologia. Esses medicamentos são utilizados para retardar a progressão da doença (CHAVES et al., 2018). Segundo a *BBC News*, em junho de 2021, um novo tratamento foi aprovado nos Estados Unidos depois de dezoito anos em tentativas de novos terapias, o fármaco aducanumabe. A FDA (*Food and Drug Administration*), relatou que há evidências substanciais que este medicamento reduz as placas de beta amiloide no cérebro, porém cabe mais estudos para elucidação de seu mecanismo e eficácia. Mesmo não tendo sua eficácia totalmente comprovada, a liberação foi feita por uma via de análise acelerada, o que necessita de sua constatação para manutenção ou cancelamento do uso do fármaco.

A barreira hematoencefálica tem como função principal proteger o sistema nervoso central contra patógenos e substâncias danosas, com isso possui uma estrutura seletiva, estreita, o que dificulta a passagem de fármacos que poderiam colaborar para o tratamento de algumas doenças dessa região, como o Alzheimer. Tendo em vista isso, a nanotecnologia tem sido vista como um método mais eficaz de penetração de fármacos e aumento de sua biodisponibilidade na célula alvo, como é o caso de nanopartículas de ouro, nanopartículas poliméricas de curcumina, potencial anti inflamatório, e nanopartículas de quercetina, um flavonoide também com ação anti inflamatória (RODRIGUES, 2021)

3 METODOLOGIA

Refere-se a uma análise qualitativa, descritiva, de revisão sistemática, utilizando aos descritores Nanopartícula, Doença de Alzheimer e Glioblastoma multiforme; nanoparticle, alzheimer disease, glioblastoma multiforme; nanopartícula, enfermedad de alzheimer, glioblastoma multiforme, a partir de artigos publicados em bases científicas *SCIELO*, *PUBMED*, *LILACS*, *SIENCE DIRECT*, *NATURE* e *MEDLINE*. Foram selecionados 45 artigos, onde 40 foram utilizados como critério de inclusão a linguagem clara e especificidade do assunto, onde foram inseridos artigos na língua portuguesa, inglesa e espanhola publicados entre 2018 a 2022 cujos estudos estivessem associados as novas possibilidades de tratamento para doenças neurológicas, com destaque para Doença de Alzheimer e Glioblastoma. Como critério de exclusão foi a data de publicação mais antiga.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Glioblastoma multiforme

Tabela 1. Principais estudos sobre nanopartículas medicamentosas e seus resultados para Glioblastoma Multiforme.

NANOPARTÍCULA	PRINCÍPIO ATIVO	RESULTADO	AUTOR, ANO
Polaxâmero 188	Cisplatina+Dexametasona	Diminuição da linhagem celular e da IC50	BIANCO, 2019
CLN (carreadores lipídicos)	Docetaxel + Bevacizumabe	Ótima viabilidade do fármaco; liberação específica; maior adesão do fármaco no tumor	FILIPPO, et al., 2021
Lipossomas+TGPS	Docetaxel	Maior toxicidade a célula tumoral; maior introdução do fármaco na célula; maior permeabilidade no tumor	LUIZ, 2022
Polímero a base de quitosano	Capsaicina	Porcentagem de encapsulamento 87% a 94%; estabilidade do composto; atividade inibitória celular da U118MG	MARTINEZ et al., 2020
Lipossoma	Doxorrubicina+Fosfatidilcolina	Atuação na linhagem celular U87MG	YANG et al.,2020

PLGA	Clorotoxina	Ligação específica na matriz MMP-2; aumento da dorga no tumor e redução do mesmo	DI FILIPPO et al., 2021
Lipossomas + Integrina y2	-	Captação de células tumorais; especificidade na linhagem celular A172, U87, U118	DI FILIPPO et al.,2021
Nanocápsulas+Hidrogel	Gentabicina+Paclitaxel	Liberação controlada do fármaco+ redução do tumor	ZHAO et al., 2020
Nanomicelas de curcumina	Temozolomida	Redução da migração celular U87MG+ aumento de biomarcadores Beclin1 e LC-3 + aumento de proteínas BCL-2 d Caspase	BARZEGAR et al., 2022
PLGA+Quitosana	Cetuximabe+ CHC	Impedimento da ativação da EGRF+ redução do tumor+ eficácia no transporte	FERREIRA et al., 2021
Nanopartículas de Óxido de ferro	Doxorrubicina	Captação celular de linhagem U251 + liberação acelerada do fármaco	MOHAMMAD,2020
Nanopartículas de PCL	Melatonina	Redução de células tumorais do	SALOMÃO et al., 2020

		GM + redução da inflamação	

Fonte: Autoria própria, 2022.

Usualmente os fármacos cisplatinos e temolozomida são aplicados no tratamento convencional do Glioblastoma Multiforme, apresentando baixa toxicidade e efeitos colaterais severos. Mas devido à dificuldade de passagem pela barreira hematoencefálica, esse método não é considerado de grande eficácia. Com isso, novas abordagens estão sendo introduzidas. A cisplatina é um composto de platina, de baixa solubilidade em água, considerado um agente antineoplásico citotóxico, com tempo de meia vida de 20 a 30 minutos, a cisplatina quando liga-se ao DNA impede o ciclo celular na fase G2, ativando quinases e consequentemente a proteína do gene supressor de tumor P53, onde esta induzirá a apoptose mitocondrial, que é o alvo principal da cisplatina (ZOU; YAN et al.,2022)

Outro fármaco utilizado, é a dexametasona, um glicocorticoide esteroidal, que em altas doses apresenta indução da morte celular por autofagia e apoptose, por desfosforilar a enzima Akt, que é responsável pelo controle de crescimento e proliferação celular. Tendo em vista essas propriedades, foram desenvolvidos nanoemulsões a base de polaxâmeros188, que são copolímeros, com tamanho menor de 200 nm, onde inseriu-se 1 e 75 μM de cisplatina e dexametasona, introduzidas em células de linhagem C6 em cultura. Em 96 horas, houve diminuição na linhagem de células e da IC50 em mais de oito vezes em relação a combinação dos mesmos fármacos em suas formulações tradicionais, apresentando maior toxicidades as células tumorais (BIANCO, 2019).

O docetaxel é outro fármaco utilizado no tratamento de GM, tendo como mecanismo de ação a inibição da proliferação celular por bloqueio da mitose nas fases de anáfase e metáfase, promovendo a apoptose celular. Porém sua atual formulação tem efeitos colaterais considerados pela sua não seletividade, além da presença de polisorbato 80, que em altas concentrações pode gerar mutações genéticas, o que não é interessante para quem já está acometido por câncer. O bevacizumabe, anticorpo monoclonal humanizado recombinante, é outra alternativa utilizada no GM, ele captura o VGEF livre, impedindo que este se ligue as células endoteliais,

comprometendo a angiogênese necessária para proliferação de tumores. Porém sua distribuição extravascular é reduzida, o que converge com a célula do tumor, que muito vascularizada. Um análise feita com CLN (carreadores lipídicos nanoestruturados), associado ao docetaxel e bevacizumabe apresentou ótima viabilidade deste fármaco ao alvo, aumentou a inibição de células tumorais in vitro, modulação de liberação do fármaco, promovendo liberação específica, além da maior adesão do fármaco ao tumor. Esse estudo foi realizado com células de linhagem U87MG e A172 do glioma. Foi visto que a formulação composta de CLN+docetaxel+bevacizumabe demonstrou maior viabilidade as células tumorais com maior atividade antitumoral do que o decetaxel na formulação solução (DI FILIPPO et al., 2021).

Um outro estudo feito também com o docetaxel porém desta vez incorporado a lipossomas associadas ao TGPS, que é uma versão sintética da vitamina E solúvel em água, mostrou-se eficaz em ensaios *in vitro*, com linhagem celular U87MG, apresentando maior toxicidade a célula tumoral do GM comparado a sua formulação convencional, apresentou maior introdução na célula e maior permeabilidade no tumor, com base em modelo visto 2D, indicando que os lipossomas são mais seletivos as células tumorais (LUIZ, 2022).

Mais uma análise foi realizada, sendo esta composta pela utilização da Capsaicina, substância comumente presente na pimenta e pimentões também, onde foi associada a um polímero produzido de quitosana. A quitosana demonstrou afinidade com a capsaicina, apresentando uma porcentagem de encapsulamento de 86% a 94%, o que enaltece a capacidade de estabilidade do composto, bem como sua chegada a sítio alvo. Com isso, por estudos in vitro, viu-se que as nanocápsulas de quitosana e nanoemulsões com capsaicina, apresentaram atividade inibitória celular da U118MG, uma linhagem celular característica do Glioma (MARTINEZ et al., 2020).

O hormônio melatonina associado a uma nanopartícula de PCL (Policaprolactona), também foi utilizado pela sua capacidade antioxidante, antitumoral, tornando fácil a passagem pela barreira hematoencefálica. Estudos mostraram uma boa capacidade da melatonina de reduzir a proliferação de células tumorais do GM, através da inibição e redução da proteína HIF1, responsável por

muitas transcrições de genes, presente em muitos tipos de células tumorais. Com isso houve redução significativa das células cancerosas e redução da inflamação na região cerebral (SALOMÃO et al.,2020). O fármaco Bevacizumabe também teve bom resultado na conjugação a nanopartículas mostrando boa biodisponibilidade e distribuição na região cerebral (REINHDART, 2019).

Outras vertentes também foram consideradas para uma possível opção de tratamento para o glioblastoma. Guo et al. utilizaram um lipossoma composta por uma substância presente na gema do ovo, a fosfatidilcolina, associando a doxorrubicina, que é um antineoplásico utilizado para diversos tipos de câncer. Esta associação mostrou melhores efeitos terapêuticos em camundongos que apresentaram linhagem celular tumoral U87MG. Já ÉricaLocatelli et al. desenvolveram uma nanopartícula a base do polímero PLGA-b-PEG, biodegradável, conjugado com a substâncias presente no veneno do escorpião clorotoxina, onde esta combinação apresentou uma ligação específica a matriz metaloproteinase-2 (MMP-2), receptor super expresso em células tumorais cerebrais. Os dados mostraram in vivo que essa combinação promoveu um aumento significativo da droga no tumor, reduzindo o mesmo. Ambos compostos induziram a apoptose (YANG et al., 2020).

Como meio carreador, foi visto que os lipossomas foram os mais eficientes e viáveis “entregadores” da droga ao alvo, nesse caso em específico a célula tumoral, devido apresentarem um alto acúmulo do fármaco no tumor, possuir estrutura ajustável e permissiva a sensibilização das células tumorais ao fármaco, além da sua capacidade de melhorar a farmacocinética. (KISHWAR et al., 2021). Mesmo os lipossomas destacando-se como os mais viáveis, viu-se que ainda poderia torná-los mais eficientes. Isso se deu pela adição da integrina y2, que são proteínas intermediadoras que promovem uma melhor comunicação, adesão de célula com célula. Apresentaram uma captação celular de 75% a 150% de células tumorais cerebrais de linhagem A172, U87 e U118. Mostrou baixa absorção em células normais, o que efetiva sua ação e especificidade a células cancerígenas do glioblastoma (DI FILIPPO et al., 2021).

A gencitabina é um fármaco amplamente utilizado para câncer de bexiga e pâncreas. Porém um hidrogel composto de nanocápsulas de gencitabina mostrou uma liberação controlada de até um mês e reduziu a sobrevida do tumor cerebral em um

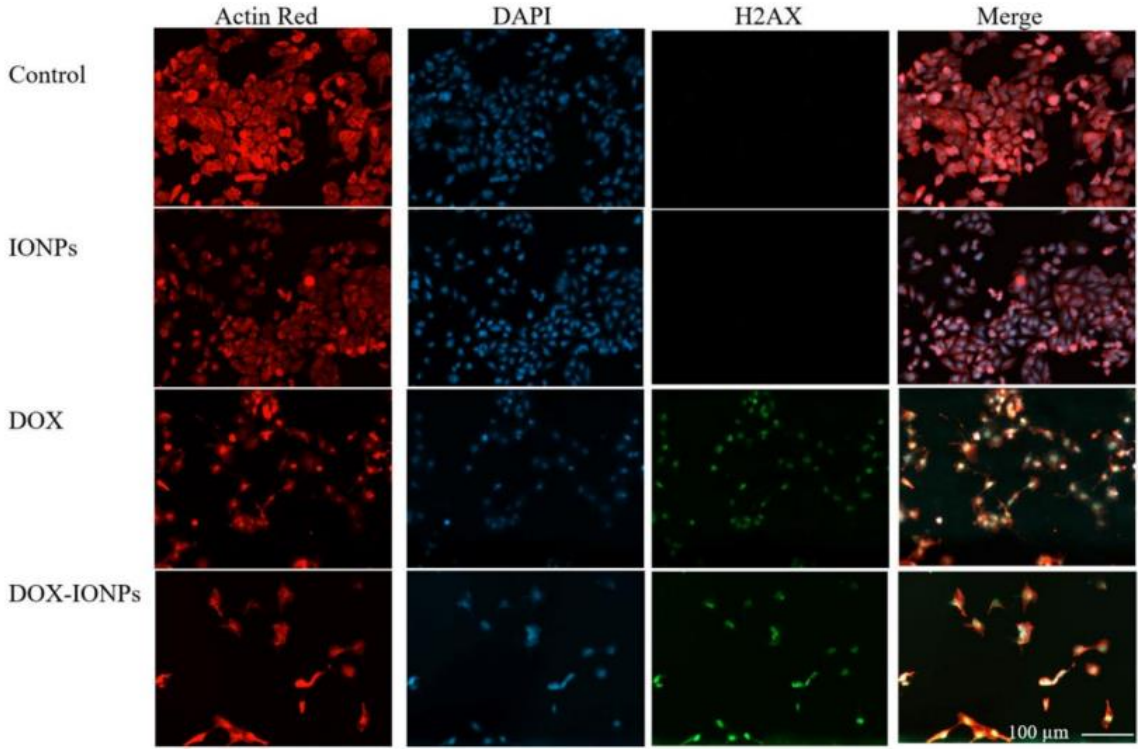
camundongo com glioblastoma. Esta formulação também apresentou afinidade com o paclitaxel, um antineoplásico geralmente utilizado para câncer de pulmão. Essas combinações demostraram melhor eficiência para a linhagem U87MG do que essas mesmas substâncias em suas formas isoladas e convencionais (ZHAO et al., 2020).

Outro achado relevante foi a curcumina nanomicelar associada a temozolomida. Esta combinação gerou uma redução significativa da quantidade e migração das células U87MG; biomarcadores de autofagia como Beclin 1 e LC3- I e II apresentaram-se em grande número. Proteínas relacionadas a apoptose como Bcl-2 e caspase 8 aumentaram, o que confirma sua capacidade de morte celular tumoral do GM (BARZEGAR et al., 2022).

Um estudo para uma nova abordagem terapêutica do glioblastoma multiforme foi realizado, desta vez utilizando uma conjugação de cetuximabe, um anticorpo monoclonal, com o CHC (ácido A ciano-4 Hidroxicinâmico), introduzido a uma nanoestrutura de PLGA (ácido lático glicólico) com quitosana. A via utilizada foi a nasal, realizada em um animal suíno, a qual demonstrou eficaz no transporte das nanopartículas, conseguindo chegar a região cerebral. A análise evidenciou que a associação do cetuximabe as nanopartículas impediram a ativação da EGRF, que é uma proteína relacionada a transdução de sinais do fator de crescimento celular, presente também nas células tumorais do cérebro, apresentando redução do tumor (FERREIRA et al., 2021).

Um outro estudo realizou a conjugação de nanopartículas magnéticas de óxido de ferro (IONPs) estabilizadas com ácido trimetoxissililpropil-etilenodiamina triacético (EDT), com fármaco Doxorrubucina. Esses carreadores liberaram o DOX em quatro dias e de modo acelerado, apresentaram alta captação celular tumoral de camundongos, com grande adesão a linhagem celular U251 do glioma, induzindo apoptose das mesmas, como mostra a figura 1, com base em uma microscopia de fluorescência da U251.

Figura 1: Imagens fluorescentes de células de glioblastoma U251 após tratamento com diferentes formulações, como IONPs, DOX e IONPs carregados com DOX.



Fonte: MOHAMMAD et al., 2020

4.2 Doença de Alzheimer

Tabela 2. Principais nanopartículas associadas a princípios ativos e seus respectivos resultados analisados no trabalho.

NANOPARTÍCULA	PRINCÍPIO ATIVO	RESULTADO	REFERÊNCIA
Nanopartícula polimérica+ nanoemulsão	Memantina+Donezepil	Liberação otimizada do fármaco	CHAUHAN et al., 2020
PLGA	VEGF-NS	Redução do peptídeo beta amiloide	RODRIGUES et al., 2021
Lipossomas	Curcumina	Redução do peptídeo beta amiloide	LOPES et al., 2022
Nanopartículas de ouro + citrato de sódio	-	Interrupção na agregação da proteína TAU	LI et al., 2021
Nanomicelas	Coenzima Q10	Melhoria na memória; inibição da beta amiloide	HASSAN et al., 2022
Nanopartículas poliméricas	L-Triptofano	Melhoria nas alterações neurofisiológicas da D.A	HOSNI et al., 2018

Fonte: Autoria Própria, 2022.

Um estudo realizado com nanopartículas poliméricas e nanoemulsão associadas a dois fármacos, memantina, que é um antagonista não competitivo de um aminoácido excitatório, e donezepil, um inibidor reversível da acetilcolinesterase, onde estes apresentaram uma liberação otimizada e controlada desses dois fármacos, o que torna viável sua aplicação (RODRIGUES et al.,2021).

Em mais uma análise realizada com nanopartículas PLGA, um copolímero biodegradável, associada com VEGF-NS (Fator de crescimento Vascular Endotelial) mostrou redução do peptídeo beta amiloide no cérebro, fator este visto como o mais causador da Doença de Alzheimer. Nanolipossomas conjugadas com curcumina, um potente antiinflamatório, demonstraram inibição da formação beta amiloide, teste realizado in vitro (LOPES et al.,2022).

Nanopartículas de ouro também foi uma alternativa utilizada com a conjugação de citrato de sódio, onde apresentou capacidade de interromper o crescimento da proteína amiloide, o que aumenta e diversifica ainda mais o leque de novos tratamento e materiais para a doença de Alzheimer. Este método se deu pela estimulação magnética, promovendo um aquecimento das partículas de ouro, o que possivelmente fez com que houvesse essa interrupção da agregação das proteínas danosas ao cérebro (LIA et al., 2021).

As nanopartículas conferem diversas vantagens, sendo uma das principais a capacidade de passar pela barreira hematoencefálica. Viu-se que essas nanoestruturas associadas a antioxidantes foram capazes de promover a inibição de radicais livres no cérebro, o que é muito indutor e proveniente também de processos inflamatórios, o que caracteriza bem a doença de Alzheimer (LING et al., 2020).

Um estudo agora feito com nanomicelas de Coenzima Q10, amplamente utilizado como antioxidante, apresentou em camundongos melhoria na memória, além da inibição das placas beta amiloides e da perda neuronal. Nanoestruturas como os dendrímeros, associados a uma amina etilenodiamina, também foi eficaz quanto a biodisponibilidade da droga no cérebro, aumentando também a absorção desta na barreira hematoencefálica (HASSAN et al., 2022).

As principais vias de transporte de nanopartículas pela barreira hematoencefálica são duas: transcitose mediada por receptor ou transcitose mediada por adsorção, que basicamente consistem no transporte de uma substância através do interior de uma célula, onde são encapsuladas em vesículas que são liberadas do outro lado da membrana, neste caso do outro lado da BH. Com isso viu-se que nanopartículas são muito promissoras, onde estas podem ser conjugadas com inibidores da acetilcolinesterase, com compostos antioxidantes, atuando na neuroinflamação, e na hiperfosforilação da proteína TAU (RIBARIC, 2021).

Um estudo realizado em camundongos, utilizou nanopartículas poliméricas de L-Triptofano. Algumas teorias indicam que disfunções no sistema serotoninérgico influenciam no desenvolvimento da doença de Alzheimer, já que viu-se uma redução de serotonina em pacientes acometidos por essa patologia. Com isso, essas nanopartículas de L-Triptofano apresentou melhoria nas alterações neurofisiológicas provenientes da doença de Alzheimer (HOSNI et al., 2018). A Tabela 2 resumo apontando os principais estudos abordados, com as respectivas nanopartículas associadas a princípios ativos e seus resultados.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conclui-se que muitas doenças neurológicas, a exemplo da doença do Alzheimer e do Glioblastoma Multiforme, não possuem tratamentos específicos com terapias mais direcionadas pela principal limitação que é a barreira hematoencefálica, o que compromete a qualidade de vida do paciente. Com isso, novas abordagens vêm sendo elaboradas e estudadas para sanar este problema, uma delas é a nanotecnologia, que através do tamanho da partícula bem como sua composição estrutural tem sido uma grande aliada como um método promissor para melhoria e até mesmo uma possível cura para patologias no sistema nervoso central. Como foi visto a ação de fármacos já existentes, adaptados a nanoestruturas, onde os mesmos apresentaram vantagens maiores em relação aos métodos convencionais já existentes. Para isso é necessário mais estudo conclusivo, com testes in vivo, para fidelização e aperfeiçoamento deste novo método de tratamento.

REFERÊNCIAS

LI, Amanda, et al.EmergingNanotechnology for TreatmentofAlzheimer'sandParkinson'sDisease. **Front BioengBiotechnol.**Maio,2021.doi: 10.3389/fbioe.2021.672594. PMID: 34113606; PMCID: PMC8185219.

ACCORSI, Daniela Xavier et al. COVID-19 e o sistema nervoso central. **Ulakes Journal of Medicine**, v. 1, 2020.

ARTI, Vashist, et al. Nanogels as potentialdrugnanocarriers for CNS drug delivery, Drug Discovery Today, Volume 23, Issue 7, 2018, Pages 1436-1443, ISSN 1359-6446.

BEHROOZ, Amir Barzegar, et al.Nanotechnology-BasedCombinatorialAnti-GlioblastomaTherapies: Moving from Terminal toTreatable. **Pharmaceutics**. 2022 Aug 15;14(8):1697. doi: 10.3390/pharmaceutics14081697. PMID: 36015322; PMCID: PMC9415007.

BEZERRA, Thaynara Paula Warren et al. A nanotecnologia aplicada ao desenvolvimento de fármacos: revisão integrativa da literatura. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 14, p. e99111436115-e99111436115, 2022.

BIANCO, Arthur Filipini Rodrigues. **Desenvolvimento de nanocarreadores para entrega combinada de cisplatina e dexametasona para o tratamento de glioblastoma multiforme**. 2019. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo

BORDONI, Matteo, et al. "Biomateriais em doenças neurodegenerativas: uma abordagem terapêutica promissora." *Jornal internacional de ciências moleculares* 21.9 (2020): 3243.

CALDERON-GARCIDUEÑAS, ANA Laura; DUYCKAERTS, Charles. Doença deAlzheimer. Manual de neurologia clínica, v. 145, p. 325-337, 2018.

CAMBRUSSI, Anallyne Nayara Carvalho Oliveira et al. O papel da nanotecnologia na reduçãodo estresse oxidativo: uma revisão. Boletim Informativo Geum, v. 9, n. 2, p. 1, 2018.

CHAVES, Joceli Corrêa et al. Tratamento farmacológico e assistência psicológica na Doença de Alzheimer. **Revista Saúde em Foco**, 2018.

CHAUHAN, Palavi, et al. RecentAdvances in Nanotechnology: A Novel Therapeutic System for theTreatmentofAlzheimer'sDisease. **Current Drug Metabolism**. 2020;21(14):1144-1151. doi: 10.2174/1389200221666201124140518. PMID: 33234100.

CUI, Qi et al. O direcionamento de PUS7 suprime a pseudouridilação do tRNA e a tumorigênese do glioblastoma. **Nature Cancer** , v. 2, n. 9, pág. 932-949, 2021.

DI FILIPPO, Leonardo Delello. Avaliação do potencial de carreadores lipídicos nanoestruturados funcionalizados com bevacizumabe para veiculação de docetaxel no tratamento de glioblastoma multiforme. 2021.

FERREIRA, natália N.et al. Nose-to-brainco-deliveryofdrugs for glioblastoma treatmentusingnanostructured system*.* **International Journal of Pharmaceutics***, 2021.603, 120714.* doi:10.1016/j.ijpharm.2021.120714

FURTADO, Denzil et al. Superando a barreira hematoencefálica: o papel dos nanomateriais no tratamento de doenças neurológicas. **Materiais avançados** , v. 30, n. 46, pág. 1801362, 2018.

HASSAN, Nasser. **Advanceson Therapeutic Strategies for Alzheimer'sDisease: From Medicinal Plant to Nanotechnology**.julho, 2022.

JAFRI, SyedaKubraKishwar, et al. Nanomedicine in thetreatmentof Glioblastoma. J Pak Med Assoc. 2021 Nov;71(11):2678. PMID: 34783762

KARTHIVASHAN, Govindarajan et al. Therapeuticstrategiesand nano-drug delivery applications in management of a geing Alzheimer's disease. Drug delivery, v. 25, n. 1, p. 307-320, 2018.

KUMAR, Anil et al. Alzheimer disease. 2018.

LOPES, Luísa Cruz et al. Nanopartículas no tratamento da doença de Alzheimer: artigo de revisão. **Millenium Journal of Education, Technologies, and Health**, v. 2, n. 10e, p. 77-92, 2022.

LING, Tan, et al. The Potential Benefitso fNanotechnology in Treating Alzheimer's Disease.2021

LUIZ, Marcela Tavares. **Desenvolvimento e caracterização de lipossomas contendo docetaxel: um sistema potencial para o tratamento de glioblastoma multiforme** . 2022. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

MARTÍNEZ-BENAVIDEZ, E. et al. Nanocápsulas de capsaicina y suactividad antitumoral en células de glioblastoma humano. **Salud Jalisco**, v. 7, n. 2, p. 96-102, 2020

MEDIKONDA, Ravi et al. Uma revisão da imunoterapia para glioblastoma. **Journal of neuro-oncology** , v. 151, n. 1, pág. 41-53, 2021.

NAQVI, Saba; PANGHAL, Archna; FLORA, SJS Nanotecnologia: uma abordagem promissora para entrega de drogas neuroprotetoras. **Fronteiras em neurociência** , v. 14, p. 494, 2020.

NOROUZI, Mohammad, et al. Nanopartículas de óxido de ferro carregadas com doxorrubicina para terapia de glioblastoma: uma abordagem combinatória para entrega aprimorada de nanopartículas.**Scietific Reports.** 2020. Doi: doi.org/10.1038/s41598-020-68017-y

ORTIZ, Blair; JIMENEZ, María José; CORREA, Luz Norela. Caracterización molecular del glioblastoma multiforme de un paciente con larga sobrevida. **Acta Neurol Colomb.**, Bogotá , v. 37, n. 1, p. 27-32, Mar. 2021 .

REINHARDT, Luiza Steffens. Desenvolvimento e avaliação do potencial terapêutico de sistemas de entrega de drogas antitumorais para o tratamento de gliomas. 2019.

RIBARIC,Samo.NanotechnologyTherapy for Alzheimer'sDiseaseMemoryImpairmentAttenuation. Janeiro,2022.

RODRIGUES, Beatriz Rebelo et al. Inovações tecnológicas no setor farmacêutico: a nanotecnologia e suas aplicações no tratamento da doença de Alzheimer. 2021..

SAEEDI, Majid, et al. "Aplicações da nanotecnologia na entrega de drogas ao sistema nervoso central." *Biomedicina e farmacoterapia* 111 (2019): 666-675.

SALOMÃO, Mariana Arraes. Avaliação da citotoxicidade e internalização celular in vitro de nanopartículaspoliméricas contendo melatonina em células de glioblastoma multiforme U87MG. 2020.

SANTANA, Jucinelia Dia; DOURADO, Suzy Hellen A.; BIESKI, IsaneteGeraldini Costa. Potencial das plantas medicinais no tratamento de doença de alzheimer com enfase em curcuma longa. **Revista Saúde Viva Multidisciplinar da AJES**, v. 1, n. 1, 2018.

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

SILVA, José Manuel Correia. **Reparação de lesões do DNA e resistência à temozolomida no glioblastoma** . 2021. Tese de Doutorado.

TAN, Aaron C. et al. Tratamento do glioblastoma: estado da arte e direções futuras. **CA: um jornal sobre câncer para médicos** , v. 70, n. 4, pág. 299-312, 2020.TAYLOR, Olivia G.; BRZOZOWSKI, Joshua S.; SKELDING, Kathryn A. Glioblastoma multiforme: uma visão geral dos alvos terapêuticos emergentes. **Fronteiras em oncologia**, v. 9, p. 963, 2019.

ULEP, MaileenGloriane; SARAON, SimritKaur; MCLEA, Samantha. Alzheimer disease. **The Journal for Nurse Practitioners**, v. 14, n. 3, p. 129-135, 2018.

YANG, jun. et al. Combined-therapeuticstrategiessynergisticallypotentiate glioblastoma multiforme treatment *via* nanotechnology. **Theranostics.** 2020 Feb 10;10(7):3223-3239. doi: 10.7150/thno.40298

ZHAO, Mengnan, et al. Nanocarrier-baseddrugcombinationtherapy for glioblastoma. Theranostics. 2020 Jan 1;10(3):1355-1372. doi: 10.7150/thno.38147