



INSTITUTO FEDERAL DE  
EDUCAÇÃO, CIÊNCIA E TECNOLOGIA  
RIO DE JANEIRO



Perspectivas da  
Ciência e  
Tecnologia

*Artigo de Revisão*

# APLICAÇÕES DE NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS NA DOENÇA DE ALZHEIMER: AVANÇOS, DESAFIOS E PERSPECTIVAS

**Applications of Polymer Nanoparticles in Alzheimer's Disease: advances, challenges and perspectives**

**Maria Victória Barros Costa<sup>1\*</sup>, Stephanie Monteiro de Sousa<sup>1</sup>, Gisele Cristina Vale Iulianeli<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Universidade Federal do Rio de Janeiro - Instituto de Macromoléculas  
Professora Eloisa Mano, Rio de Janeiro, Brasil

Submetido em: 30.10.2024; Aceito em: 28.03.2025; Publicado em: 14.04.2025.

**\*Autor para correspondência:** [mavi@ima.ufrj.br](mailto:mavi@ima.ufrj.br)

**Resumo:** A Doença de Alzheimer (DA) é um dos desafios mais complexos da saúde pública global, afetando milhões de pessoas e caracterizando-se por um declínio progressivo na memória e nas funções cognitivas. Apesar de avanços na compreensão de sua fisiopatologia, as terapias disponíveis ainda têm eficácia limitada, em grande parte devido à barreira hematoencefálica, que dificulta a administração de fármacos diretamente no cérebro. Nesse contexto, as nanopartículas poliméricas emergem como uma estratégia promissora, com propriedades como biocompatibilidade, biodegradabilidade e capacidade de encapsular medicamentos, permitindo que atravessem essa barreira e realizem uma liberação controlada e sustentada de fármacos. Este estudo revisa as potenciais aplicações dessas nanopartículas na DA, destacando avanços como o uso de polímeros que aumentam a estabilidade e a eficácia dos compostos encapsulados. A pesquisa oferece uma visão abrangente sobre o papel transformador dessas tecnologias na busca por terapias mais eficazes e personalizadas para a DA.

**Palavras-chave:** Doença de Alzheimer, nanopartículas poliméricas, nanotecnologia.

**Abstract:** Alzheimer's Disease (AD) is one of the most complex challenges in global public health, affecting millions of people and characterized by a progressive declines in memory and cognitive function. Despite advances in understanding its pathophysiology, current therapies have limited effectiveness, largely due to the blood-brain barrier, which hinders direct drug delivery to the brain. In this context, polymeric nanoparticles emerge as a promising strategy, with properties such as biocompatibility, biodegradability, and the capacity to encapsulate drugs, enabling them to cross this barrier and achieve controlled, sustained drug release. This study reviews the potential applications of these nanoparticles in AD, highlighting advancements such as the use of polymers that improve the stability and efficacy of encapsulated compounds. This research provides a comprehensive perspective on the transformative role of these technologies in the pursuit of more effective and personalized therapies for AD.

**Keywords:** Alzheimer's Disease, polymeric nanoparticles, nanotechnology.

## INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) é o tipo mais comum de demência, sendo uma entidade neurodegenerativa complexa, despontando como um desafio significativo na esfera global da saúde, impactando milhões de indivíduos ao redor do globo (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2023). Este transtorno, caracterizado por sua irreversível progressão, transcende o domínio da perda de memória, abrangendo funções cognitivas e executivas, erguendo-se como uma problemática substancial para pacientes, cuidadores e profissionais de saúde (KNOPMAN *et al.*, 2020).

Por sua vez, clinicamente, o quadro da doença é representado por meio de um conjunto de sintomas. Desde os estágios iniciais, a presença de lapsos de memória, dificuldades de concentração e desorientação temporal/espacial tornam-se evidentes (GAJBHIYE *et al.*, 2017). Conforme a progressão da DA, estes sintomas são acentuados por alterações comportamentais, confusão e prejuízos nas atividades cotidianas (ARAÚJO *et al.*, 2023).

O diagnóstico da DA, demanda uma abordagem metódica. A análise clínica, revisão minuciosa do histórico médico e testes cognitivos específicos são pilares fundamentais, com a eventual incorporação de exames de imagem cerebral, visando discernir a DA de outras condições cognitivas.

A etiologia subjacente da Doença de Alzheimer permanece, até o momento, enigmática, desafiando os esforços científicos em busca de respostas definitivas. Diversas hipóteses são discutidas pela comunidade científica e, entre elas, destaca-se a hipótese da formação de agregados de  $\beta$ -amilóide, associada a processos inflamatórios gliais neurotóxicos, resultando em estresse oxidativo e degeneração cerebral (ZHANG *et al.*, 2018).

O tratamento vigente da doença, embora inclua inibidores da acetilcolinesterase e terapias não farmacológicas, ainda enfrenta desafios notáveis, especialmente no que concerne à melhoria da qualidade de vida dos pacientes (PAIS *et al.*, 2020; SILVA e LETA, 2022). No entanto, a pesquisa contemporânea revela novas perspectivas, destacando o potencial terapêutico das nanopartículas.

A liberação controlada de fármacos no tratamento do Alzheimer, uma abordagem inovadora que utiliza nanopartículas como vetores terapêuticos, destaca-se por sua capacidade única de administrar medicamentos de forma gradual e programada ao longo do tempo (CUNHA *et al.*, 2021; WILSON *et al.*, 2010). Essa estratégia tem o objetivo de otimizar a eficácia terapêutica, minimizando os efeitos colaterais indesejados associados aos tratamentos convencionais (PATRA *et al.*, 2018). Nesse contexto, a abordagem refere-se à administração cuidadosa e gradual dessas nanopartículas, garantindo concentrações terapêuticas estáveis ao longo do tempo.

Os benefícios dessa estratégia incluem não apenas a redução significativa de efeitos colaterais, mas também a capacidade de modular a liberação, mantendo níveis terapêuticos consistentes (MARQUES *et al.*, 2022). Embora desafios relacionados à segurança e toxicidade das nanopartículas exijam investigações adicionais, a aplicação da liberação controlada surge como uma promissora fronteira na busca por tratamentos mais eficazes e acessíveis para o Alzheimer (PAIS *et al.*, 2020).

A pesquisa inovadora na Doença de Alzheimer vislumbra horizontes promissores com a incorporação de nanopartículas poliméricas como potenciais agentes terapêuticos. A singularidade dessas nanopartículas reside na sua capacidade intrínseca de transpor a barreira hematoencefálica, facilitando assim uma entrega focalizada e controlada de agentes terapêuticos diretamente ao cérebro (HAJIPOUR *et al.*, 2017). No contexto específico da DA, as nanopartículas poliméricas têm se destacado devido à sua capacidade de transportar e liberar substâncias ativas de maneira controlada, minimizando possíveis efeitos colaterais sistêmicos (MS *et al.*, 2022).

Investir no aprofundamento do entendimento dos mecanismos fisiopatológicos da DA e na avaliação de novas abordagens terapêuticas é essencial para compreender os mistérios da doença e, conseqüentemente, proporcionar soluções mais eficazes para os desafios enfrentados pelos pacientes.

Deste modo, este artigo de revisão bibliográfica tem como objetivo apresentar uma revisão da literatura recente no que diz respeito a nanopartículas poliméricas na Doença de Alzheimer, oferecendo uma visão abrangente das últimas descobertas e avanços, além de promover uma discussão sobre os desafios e as oportunidades relacionadas à temática.

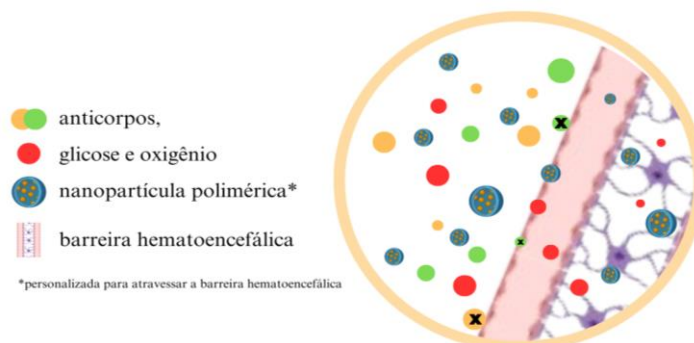
## DOENÇA DE ALZHEIMER

Em uma realidade onde as estatísticas indicam que mais de 50 milhões de indivíduos confrontam-se com os desdobramentos da DA, urge uma compreensão aprofundada das nuances que delineiam este cenário. No âmbito das considerações econômicas vinculadas à Doença de Alzheimer, a complexidade manifesta-se em diversas camadas. O ônus financeiro associado ao tratamento e à gestão da DA transcende as fronteiras do imediato, influenciando significativamente os sistemas de saúde e as famílias dos pacientes. As implicações econômicas decorrentes do afastamento do paciente do mercado de trabalho, somadas aos custos de assistência médica e medicamentos, delineiam um cenário desafiador, destacando a urgência de abordagens mais eficazes tanto na perspectiva clínica quanto econômica (SILVA e LETA, 2022).

A Doença de Alzheimer percorre estágios clínicos distintos. No pré-clínico, há leve perda de memória e alterações patológicas iniciais. No estágio leve, surgem dificuldades de concentração, desorientação temporal, mudanças de humor. O estágio moderado revela significativa perda de memória e dificuldades na interação social. Na fase avançada, há propagação da doença para todo o córtex, resultando em deterioração funcional e cognitiva progressiva e, eventualmente, a morte (BREIJEH e KARAMAN, 2020).

Em relação ao tratamento convencional, ancorado em inibidores da colinesterase e intervenções terapêuticas não farmacológicas, enfrenta-se a inevitável progressão da DA (PAIS *et al.*, 2020). A eficácia destas intervenções se depara com limitações evidentes, especialmente à medida que a patologia avança, demandando uma revisão crítica das estratégias terapêuticas.

As dificuldades terapêuticas tornam-se ainda mais acentuadas quando confrontadas com a barreira hematoencefálica (PARK *et al.*, 2023; ZHOU *et al.*, 2022). Esta estrutura anatômica complexa, que protege o cérebro de substâncias tóxicas e patógenos, representa um desafio significativo na administração de fármacos (SOUSA *et al.*, 2023). A capacidade limitada de muitas drogas atravessarem essa barreira, destaca a necessidade urgente de estratégias capazes de superar essa barreira anatômica (KURZ *et al.*, 2021).



**Figura 1.** Representação da barreira hematoencefálica. Fonte: Elaborado pela autora com elementos do *Biorender*.

A Doença de Alzheimer é atualmente caracterizada por alterações fisiopatológicas como, por exemplo, a agregação da  $\beta$ -amilóide ( $A\beta$ ) e a modificação patológica da proteína tau (ZHANG *et al.*, 2018). A  $A\beta$  consiste em fragmentos da proteína precursora amilóide e sua acumulação leva à formação de placas senis no cérebro, uma característica distintiva da patologia (DELANOGARE *et al.*, 2019). Já a proteína tau, em condições anormais, sofre hiperfosforilação, resultando na formação de emaranhados neurofibrilares (BAYSAL *et al.*, 2017).

O estresse oxidativo, decorrente do desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) e os mecanismos antioxidantes, assume relevância na patogênese da Doença de Alzheimer. Neurônios, caracterizados por seu alto metabolismo e dependência da respiração mitocondrial, intensificam a geração de EROs. Em circunstâncias normais, os antioxidantes regulam eficientemente os níveis de EROs. Todavia, durante o envelhecimento, observa-se a redução na atividade desses mecanismos antioxidantes, diminuindo sua concentração tanto em modelos experimentais quanto em indivíduos (YUSUF *et al.*, 2021).

Os indivíduos afetados pela doença apresentam níveis de acetilcolina reduzidos, pois as colinesterases promovem a sua degradação (MORAES, 2018). A inibição dessas enzimas resulta em maior disponibilidade de acetilcolina, facilitando a comunicação entre neurônios (PEREIRA e MARINHO, 2015).

A acetilcolina desempenha um papel crucial na transmissão de sinais entre as células nervosas, sendo essencial para funções cognitivas como memória e aprendizado (HAN *et al.*, 2019). A diminuição dos níveis de acetilcolina está associada a danos cognitivos, contribuindo para a compreensão dos mecanismos neurobiológicos subjacentes aos sintomas cognitivos observados na Doença de Alzheimer (MARUCCI *et al.*, 2021). Essas alterações fisiopatológicas, incluindo a agregação de proteínas, a disfunção da acetilcolina e os marcadores no líquido cefalorraquidiano, destacam-se como alvos importantes para a pesquisa e desenvolvimento de terapias voltadas para o tratamento desta complexa condição neurodegenerativa.

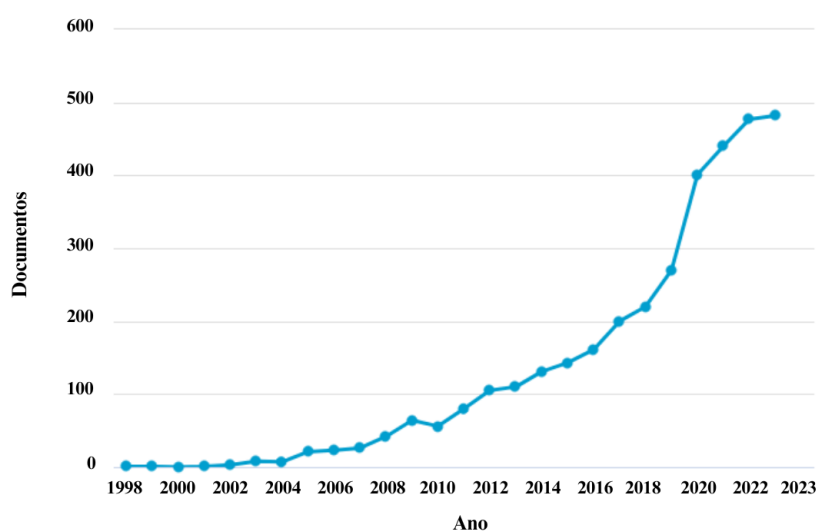
A identificação dos fatores de risco para a Doença de Alzheimer é essencial na compreensão dessa condição neurodegenerativa. A idade avançada e histórico familiar são fatores significativos, evidenciando predisposição genética (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2023). Condições como hipertensão, diabetes e tabagismo estão associadas ao aumento do risco, destacando a interconexão com a saúde cardiovascular. Compreender esses fatores não apenas permite a identificação precoce de grupos vulneráveis, mas também embasa estratégias preventivas e intervenções direcionadas para mitigar o impacto global da DA.

Em síntese, a Doença de Alzheimer se manifesta como um desafio complexo que vai além da simples perda de memória, adentrando os campos da neurobiologia, das esferas sociais e da incessante busca por terapias inovadoras (SILVA e LETA, 2022). Os desafios inerentes ao tratamento, as nuances econômicas e as complexas hipóteses etiológicas contribuem para uma narrativa que instiga a promoção de pesquisa avançada e avanços tecnológicos na área.

## NANOPARTÍCULAS E SEU POTENCIAL USO NA DOENÇA DE ALZHEIMER

As nanopartículas têm criado interesse na comunidade científica devido às suas propriedades singulares e potencialidades aplicativas em diversas áreas. No contexto da Doença de Alzheimer, esse enfoque nanotecnológico tem se destacado como uma promissora linha de pesquisa, revelando contribuições em diversas fases, desde o diagnóstico até o tratamento (WECHSLER *et al.*, 2019).

Para entender o panorama ao longo dos últimos anos das pesquisas envolvendo nanopartículas e seu uso potencial na Doença de Alzheimer, foi realizada uma pesquisa bibliométrica por meio da plataforma *Scopus*, uma renomada base de dados científica reconhecida globalmente por sua abrangência e rigor na indexação de publicações revisadas por pares. O processo de busca envolveu a utilização de palavras-chave específicas, como “*nanoparticle* (nanopartícula)” e “*alzheimer*”, permitindo uma filtragem eficaz dos trabalhos mais relevantes. Estudos que documentam avanços significativos foram priorizados, especialmente os mais recentes, a fim de garantir que a pesquisa refletisse as inovações e as tendências atuais no uso de nanopartículas no contexto da Doença de Alzheimer. Através dessa abordagem, foi possível capturar um panorama abrangente do aumento exponencial no número de publicações científicas, evidenciando um crescente interesse e investimento nesse campo de pesquisa.



**Gráfico 1.** Número de trabalhos publicados por ano obtidos através da busca “*nanoparticle* (nanopartícula)” e “*alzheimer*” na plataforma Scopus. Fonte: Elaborada pela autora (2023).

A análise dos dados coletados via *Scopus* revela não apenas a ascensão nas publicações, mas também o reconhecimento da comunidade científica sobre o potencial transformador das nanopartículas em várias fases da Doença de Alzheimer, desde o diagnóstico até o tratamento. O aumento exponencial no número de publicações científicas reflete a crescente importância desse campo de estudo. Um olhar atento aos gráficos, gerados a partir da busca das palavras-chave “*nanoparticle* (nanopartícula)” e “*alzheimer*” na plataforma *Scopus* (Figura 1), revela uma notável ascensão nas pesquisas voltadas para as aplicações das nanopartículas nesse cenário complexo. Este fenômeno indica que as nanopartículas estão se consolidando como uma abordagem inovadora e promissora, que pode impactar de maneira significativa a compreensão e a intervenção na DA. A versatilidade das nanopartículas permite sua aplicação em sistemas de imagem avançados, facilitando o desenvolvimento de biomarcadores, crucial para intervenções.

Nesse contexto, as nanopartículas emergem como ferramentas versáteis capazes de desempenhar papéis cruciais em várias etapas da doença. No diagnóstico, sua utilização em sistemas de imagem oferece uma detecção precoce mais sensível, permitindo uma intervenção mais eficaz (YUSUF *et al.*, 2021).

Ao avançar para o tratamento, as nanopartículas proporcionam avanços significativos na entrega de medicamentos, possibilitando a administração direcionada e controlada de agentes terapêuticos no tecido cerebral afetado (SUN *et al.*, 2016). Utilizadas em sistemas de imagem avançados, facilitam a detecção precoce e desenvolvimento de biomarcadores (MOAZZAM *et al.*, 2014). Essa versatilidade das nanopartículas promete uma abordagem integrada e promissora no cenário.

Adicionalmente, ao abordar a entrega de medicamentos, as nanopartículas otimizam a eficácia do tratamento ao melhorar a biodisponibilidade dos fármacos e minimizar efeitos colaterais (CHOUDHURY *et al.*, 2021). Esse efeito é possível devido à sua capacidade de proteger o fármaco da degradação prematura, prolongando seu tempo de circulação no organismo e permitindo uma liberação controlada e direcionada. Em comparação com a administração convencional, na qual os fármacos são distribuídos de maneira sistêmica e podem ser rapidamente metabolizados ou eliminados, as nanopartículas oferecem uma entrega mais eficiente ao liberar o princípio ativo no local (BAKRY *et al.*, 2016).

Essa liberação direcionada pode ocorrer por diferentes mecanismos, incluindo a funcionalização das nanopartículas com ligantes específicos que reconhecem receptores altamente expressos nas células do cérebro ou nas placas amiloides características da Doença de Alzheimer. Além disso, a modulação da degradação polimérica permite uma liberação gradual do fármaco, reduzindo a necessidade de doses frequentes e minimizando os efeitos colaterais associados a altas concentrações sistêmicas.

Essa capacidade de modulação da farmacocinética dos medicamentos, aliada à habilidade das nanopartículas de atravessar a barreira hematoencefálica, torna-as ferramentas cruciais na busca por novas terapias que possam não apenas tratar, mas também potencialmente modificar o curso da Doença de Alzheimer. Dessa forma, a pesquisa detalha como os avanços documentados na literatura científica são fundamentais para a evolução das abordagens terapêuticas, oferecendo uma perspectiva promissora para a melhoria da qualidade de vida dos pacientes afetados por essa condição neurodegenerativa complexa.

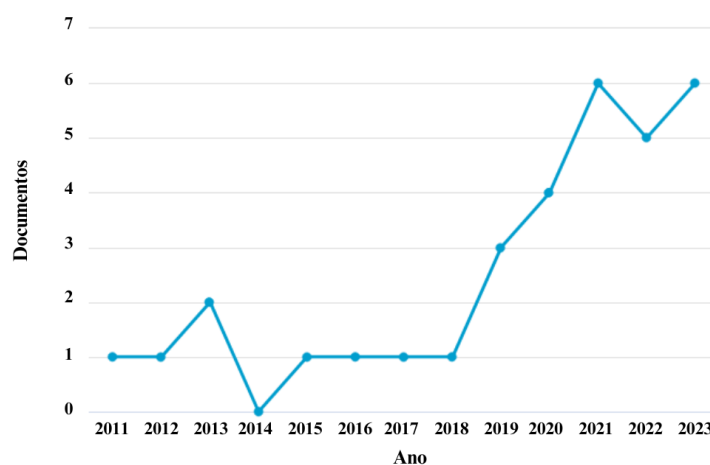
## NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS APLICADAS NA DOENÇA DE ALZHEIMER

Nanopartículas poliméricas, estruturas com dimensões na escala nanométrica, têm despertado crescente interesse na comunidade científica devido às suas propriedades singulares e potencialidades aplicativas em diversas áreas. Na literatura científica, é possível observar que os polímeros utilizados no desenvolvimento de nanopartículas, com potencial aplicação na Doença de Alzheimer, apresentam características específicas, como biocompatibilidade, para minimizar reações adversas no organismo; biodegradabilidade, garantindo que sejam naturalmente metabolizados após exercerem sua função terapêutica; e capacidade de encapsulação de fármacos, possibilitando a proteção do princípio ativo e sua liberação controlada. Além disso, é desejável que os polímeros utilizados facilitem a permeação da barreira hematoencefálica, garantindo que o medicamento alcance diretamente o local de ação. Em um panorama geral, as nanopartículas poliméricas oferecem uma plataforma versátil para a abordagem da DA (ISRAEL *et al.*, 2023).

A busca por novas abordagens terapêuticas e diagnósticas impulsiona esse avanço, evidenciando o potencial transformador dessas estruturas na compreensão e no tratamento da doença. Ao realizar uma busca utilizando as palavras-chave "*polymer nanoparticle* (nanopartícula polimérica)" e "*alzheim*er" na plataforma *Scopus*, é possível compreender o aumento significativo nas pesquisas voltadas para as aplicações das nanopartículas poliméricas nesse cenário.

O crescente interesse da comunidade científica revela a importância atribuída às nanopartículas poliméricas como uma abordagem promissora na luta contra a Doença de Alzheimer. A pesquisa contínua e aprofundada nesse campo não apenas impulsiona a compreensão das interações nanométricas na DA, mas também pavimentam o caminho para soluções inovadoras e eficazes, marcando uma nova era na pesquisa e tratamento dessa complexa condição neurodegenerativa.

Nesse contexto, as nanopartículas poliméricas emergem como ferramentas versáteis capazes de desempenhar papéis cruciais na pesquisa sobre a Doença de Alzheimer.



**Gráfico 2.** Número de trabalhos publicados por ano obtidos através da busca *polymer nanoparticle* (nanopartícula polimérica) e “*alzheim*er” na plataforma *Scopus*. Fonte: Elaborada pela autora (2023).

Nanopartículas poliméricas apresentam um gama de contribuições terapêuticas. No contexto da liberação de fármacos, essas estruturas nanométricas oferecem a capacidade única de transportar agentes terapêuticos de maneira direcionada e controlada até o tecido cerebral afetado, superando desafios como a barreira hematoencefálica (ISRAEL *et al.*, 2023). Além disso, as nanopartículas poliméricas, ao serem estrategicamente projetadas, apresentam propriedades antioxidantes, desempenhando um papel fundamental na redução do estresse oxidativo, um fator implicador na progressão da DA. Outro aspecto crucial é a capacidade dessas nanopartículas de interagir com a  $\beta$ -amiloide, promovendo sua redução (ISRAEL *et al.*, 2023). Assim, ao abordar múltiplos aspectos patológicos da Doença de Alzheimer, as nanopartículas poliméricas apresentam-se como ferramentas multifuncionais e inovadoras, promovendo avanços significativos no cenário terapêutico dessa complexa condição neurodegenerativa.

A liberação controlada de fármacos é uma estratégia sofisticada e estrategicamente projetada para administrar medicamentos ao organismo de forma gradual e programada, otimizando sua eficácia terapêutica (DWIVEDI *et al.*, 2013). Esse método visa superar desafios associados à administração convencional de medicamentos, proporcionando benefícios significativos em termos de eficiência, minimização de efeitos colaterais e melhoria na adesão do paciente ao tratamento.

Em resumo, a liberação controlada de fármacos representa uma abordagem inovadora e estratégica na entrega de medicamentos, proporcionando uma administração precisa, eficiente e personalizada, com potencial para revolucionar a eficácia terapêutica em diversas áreas da medicina (BAYSAL *et al.*, 2017).

Na Doença de Alzheimer, a redução do estresse oxidativo emerge como uma abordagem promissora no contexto da patogênese da Doença de Alzheimer, representando um elo fundamental entre processos bioquímicos disfuncionais e os eventos neurodegenerativos característicos dessa afecção complexa (TON *et al.*, 2021). A instabilidade entre a produção exacerbada de espécies reativas de oxigênio (EROs) e a capacidade antioxidante comprometida do sistema biológico estabelece um ambiente propício para a peroxidação lipídica e oxidação de proteínas, eventos intrinsecamente ligados à progressão da DA (WANG *et al.*, 2018).

A curcumina (Cur), flavonóide com propriedades antioxidantes, demonstra potencial na redução do estresse oxidativo na Doença de Alzheimer (HUO *et al.*, 2018). No entanto, suas aplicações clínicas enfrentam limitações devido à baixa solubilidade, biodisponibilidade reduzida e metabolismo de primeira passagem. Para contornar essas restrições, a pesquisa de Dahs e Mehta (2021) concentrou-se na produção de nanopartículas (NPs) núcleo-casca<sup>1</sup> de poli (ácido láctico-co-glicólico) (PLGA) com revestimento de quitosana, encapsulando a curcumina para entrega intranasal, a partir da técnica de nanoprecipitação, com o objetivo de direcionar o tratamento.

As nanopartículas foram caracterizadas por ensaios “*in vitro*”, atividade antioxidante, Microscopia Eletrônica de Transmissão (MET) e entre outras técnicas onde, os principais resultados, analisaram a integração da quitosana nas nanopartículas, demonstrando a capacidade de melhorar a liberação controlada do agente terapêutico e de facilitar sua passagem através da mucosa nasal e da barreira hematoencefálica (DAHS E MEHTA *et al.*, 2021).

Quanto ao tamanho da partícula, as imagens das nanopartículas de PLGA contendo curcumina e das NPs de PLGA revestidas com quitosana (CH@Cur-PLGA C/SNPs) obtidas através de MET evidenciaram uma morfologia superficial lisa e esférica, com distribuição uniforme de tamanho na faixa de 175 a 225 nm.

---

<sup>1</sup> material bifásico que possui “núcleo” e “casca” feita de componentes diferentes.

A partir do ensaio de liberação “*in vitro*”, a liberação de curcumina das CH@Cur-PLGA C/S NPs demonstrou uma liberação lenta e robusta em cada ponto de tempo quando comparada às Cur-PLGA NPs (DAHS E MEHTA *et al.*, 2021). Os resultados obtidos mostram que a liberação de curcumina das CH@Cur-PLGA C/S NPs foi de  $66,73 \pm 1,28\%$  após 96 horas, enquanto a não revestida com quitosana foi de  $81,96 \pm 1,33\%$  no mesmo período.

Além disso, não ocorreu a liberação imediata, de natureza potencialmente variável e não regulada, das CH@Cur-PLGA C/S NPs, evidenciando o revestimento de quitosana sobre a superfície das nanopartículas de PLGA, atuando como uma barreira para as nanopartículas de PLGA.

Avaliou-se a atividade antioxidante da curcumina pura e das nanopartículas desenvolvidas, a saber, as nanopartículas de PLGA contendo Cur (Cur-PLGA NPs) e as nanopartículas de PLGA com revestimento de quitosana (CH@Cur-PLGA C/S NPs), por meio de três diferentes ensaios: malondialdeído (MDA), catalase (CAT) e superóxido dismutase (SOD) (DAHS E MEHTA *et al.*, 2021).

Os ensaios de malondialdeído (MDA), catalase (CAT) e superóxido dismutase (SOD) são ferramentas cruciais na avaliação do estresse oxidativo e da capacidade antioxidante em sistemas biológicos. O ensaio de MDA quantifica o dano oxidativo aos lipídios, o ensaio de CAT avalia a eficiência da célula em decompor o peróxido de hidrogênio, e o ensaio de SOD mede a capacidade da célula em neutralizar o radical superóxido (SATHYA *et al.*, 2020).

Os resultados do ensaio MDA indicaram que, em comparação com o grupo de controle positivo, as diversas concentrações de curcumina pura, Cur-PLGA NPs e CH@Cur-PLGA C/S NPs conseguiram reduzir significativamente os níveis de MDA (Fig 9 a). Em contrapartida, quando comparados ao controle negativo, os níveis de MDA aumentaram de forma significativa no grupo de controle positivo.

No ensaio de catalase, diversas concentrações de curcumina pura, Cur-PLGA NPs e CH@Cur-PLGA C/S NPs apresentaram aumento significativo na atividade em comparação com os controles negativo e positivo. Além disso, os resultados do ensaio SOD revelaram que concentrações mais baixas de curcumina pura indicaram um aumento na atividade de SOD em comparação com o controle quando as células foram expostas ao peróxido de hidrogênio por 8 horas. No entanto, em comparação com o grupo de controle negativo, a concentração mais alta (20 mM) de curcumina pura demonstrou uma redução significativa na atividade de SOD.

De modo análogo, em comparação com o grupo de controle positivo, nas concentrações mais baixas (5 mM) de Cur-PLGA NPs e CH@Cur-PLGA C/S NPs, observou-se um aumento significativo na atividade de SOD quando as células foram expostas ao H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> por 8 horas. No entanto, nas concentrações mais altas (10 mM e 20 mM) de Cur-PLGA NPs e CH@Cur-PLGA C/S NPs, houve uma redução significativa na atividade de SOD em comparação com o grupo de controle negativo.

Os resultados gerais indicaram que concentrações mais baixas de Cur pura, Cur-PLGA NPs e CH@Cur-PLGA C/S NPs apresentaram um efeito significativo na eliminação de espécies reativas de oxigênio (EROs). Entretanto, doses mais elevadas de curcumina pura, Cur-PLGA NPs e CH@Cur-PLGA C/S NPs podem induzir a geração de ROS.

Os autores concluíram que o estudo resultou no desenvolvimento bem-sucedido de nanopartículas para a entrega intranasal de curcumina no tratamento da doença de Alzheimer. Ambas as nanopartículas, Cur-PLGA e CH@Cur-PLGA CS, exibiram potencial terapêutico, sugerindo a curcumina como uma solução para o estresse oxidativo e as nanopartículas como promissoras para a administração intranasal no tratamento da doença de Alzheimer.

Além do estresse oxidativo, a  $\beta$ -amiloide desempenha um papel central na fisiopatologia da Doença de Alzheimer, sendo um marcador distintivo dessa condição neurodegenerativa (LIU *et al.*, 2020; MANDAL *et al.*, 2023). No contexto da DA, a acumulação excessiva resulta na formação de placas senis, uma característica patológica proeminente (DEBNATH *et al.*, 2019; SKAAT *et al.*, 2012).

No contexto das diversas espécies envolvidas, destacam-se o peptídeo A $\beta$  1-42 e A $\beta$  1-40 como a forma mais representativa e nociva na fisiopatologia da Doença de Alzheimer (TATAR, 2022). Sua alta propensão à autoagregação o torna particularmente relevante, sendo considerado tóxico (YE *et al.*, 2019).

Carradori e seus colaboradores (2018) projetaram nanocarreadores que interagem com a  $\beta$ -amilóide (A $\beta$ ) e corrigem defeitos de memória em camundongos transgênicos semelhantes à Doença de Alzheimer. O trabalho utilizou a técnica de nanoprecipitação para produzir nanopartículas poliméricas de polietilenoglicol (PEG) funcionalizadas com anti-A $\beta$ 1-42, onde o tratamento resultou na completa correção dos defeitos de memória, na redução dos níveis de A $\beta$  no cérebro e no aumento dos níveis de A $\beta$  no plasma.

O estudo avaliou a eficácia farmacológica “*in vivo*” de nanopartículas anti-A $\beta$ 1-42 em camundongos transgênicos semelhantes à doença de Alzheimer a partir de nanopartículas com alta afinidade pelo peptídeo A $\beta$ 1-42 ao acoplar um anticorpo monoclonal anti-A $\beta$ 1-42 nas extremidades da cadeia do PEG das nanopartículas P(HDCA-co-MePEGCA) via ligação entre a biotina estreptavidina, uma proteína utilizada na detecção de proteínas e ácidos nucleicos (CARRADORI *et al.*, 2018).

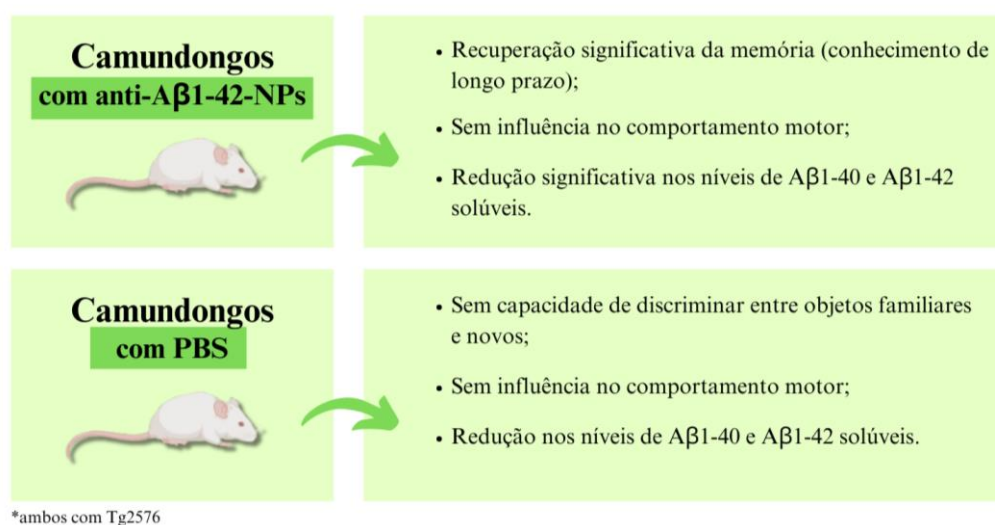
Para avaliar a distribuição no organismo, 32 camundongos receberam injeções intravenosas de anti-A $\beta$ 1-42 NPs. As nanopartículas revestidas com PEG, que apresentaram um diâmetro médio de 125 nm, mostraram uma meia-vida prolongada na circulação sanguínea, com acúmulo preferencial no fígado (13% após 1h), baço (superior a 50% após 1h) e nos rins (entre 4 e 7% por 8h). O baço, devido à sua tecido reticular, acumulou uma quantidade significativa de NPs (CARRADORI *et al.*, 2018). Surpreendentemente, uma pequena quantidade (aproximadamente 0,5%) foi detectada no cérebro, indicando a capacidade de penetrar nesse órgão.

A tarefa de reconhecimento de objetos (TRO) é utilizada para avaliar a cognição, especialmente a memória de reconhecimento, em modelos de roedores de distúrbios do sistema nervoso central (CARRADORI *et al.*, 2018). Este teste é fundamentado na tendência espontânea dos roedores de dedicar mais tempo explorando um objeto novo do que um familiar (SZCZEPAŃSKA *et al.*, 2023).

Para avaliar o efeito de anti-A $\beta$ 1-42-NPs na recuperação da memória, camundongos transgênicos com condições semelhantes à doença de Alzheimer (Tg 2576) e camundongos do tipo selvagem (*wild type* = WT) foram injetados intravenosamente (3 dias/semana por 3 semanas) com 100  $\mu$ L de solução tampão de salina-fosfato - PBS (não tratados) ou anti-A $\beta$ 1-42-NPs (40 mg/kg), seguido por avaliação por meio da TRO (CARRADORI *et al.*, 2018).

Os animais Tg2576 que receberam PBS foram incapazes de discriminar entre objetos familiares e novos, exibindo assim um significativo prejuízo de memória em comparação com os camundongos selvagens. Por outro lado, os camundongos Tg2576 tratados com anti-A $\beta$ 1-42-NPs recuperaram significativamente a memória de reconhecimento de longo prazo, aproximando-se do normal. Além disso, observou-se que o comportamento motor tanto dos camundongos selvagens, quanto dos transgênicos, não foi afetado, sendo medido como o número total de movimentos dentro da arena vazia durante a fase de habituação do teste realizado (CARRADORI *et al.*, 2018).

Os camundongos foram sacrificados após o tratamento com anti-A $\beta$ 1-42-NPs e os hemisférios cerebrais foram analisados quanto à presença de A $\beta$  insolúvel (Fig 12 a) e solúvel (Fig 12 b). Os resultados mostraram que o tratamento não induziu redução significativa da carga insolúvel de A $\beta$  no cérebro, enquanto uma redução significativa (-20%) nos níveis de A $\beta$ 1-40 e A $\beta$ 1-42 solúveis foi detectada em comparação com os níveis de A $\beta$ 1-40 e A $\beta$ 1-42 solúveis em camundongos tratados com PBS (CARRADORI *et al.*, 2018).



**Figura 2.** Comparativo entre os camundongos com anti-A $\beta$ 1-42-NPs e PBS. Fonte: Elaborado pela autora com elementos do *Biorender*.

Assim, o tratamento com as nanopartículas funcionalizadas com anticorpos resultou em uma redução significativa do peptídeo solúvel A $\beta$ , bem como em um aumento significativo dos níveis de  $\beta$  no plasma. Vale ressaltar que foi o primeiro exemplo de terapia baseada em nanopartículas funcionalizadas com anticorpo monoclonal contra A $\beta$  1-42 na Doença de Alzheimer (CARRADORI *et al.*, 2018).

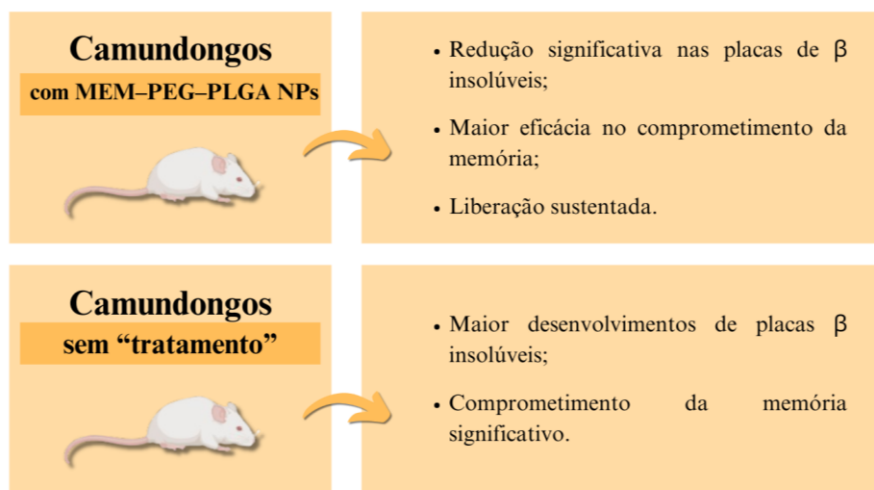
Sánchez-López e seus colaboradores (2018) propuseram melhorar as propriedades da memantina (MEM), um fármaco aprovado para o tratamento da Doença de Alzheimer, através do uso de nanopartículas de poli(ácido láctico-co-glicólico) (PLGA) revestidas com polietilenoglicol (PEG) para potencializar a ação do fármaco e minimizar efeitos adversos. As nanopartículas MEM-PEG-PLGA, produzidas através do método de dupla emulsificação, foram desenvolvidas para atravessar a barreira hematoencefálica após administração oral, apresentando-se como uma abordagem promissora para o tratamento dessa doença neurodegenerativa.

Estudos de citotoxicidade foram conduzidos em linhagens celulares cerebrais, especificamente bEnd.3 (células endoteliais isoladas de tecido cerebral.) e astrócitos, visando avaliar a segurança das nanopartículas MEM-PEG-PLGA. viabilidade celular Os resultados dos estudos de citotoxicidade revelaram que as nanopartículas MEM-PEG-PLGA não apresentaram citotoxicidade nas linhagens celulares cerebrais (SÁNCHEZ-LÓPEZ *et al.*, 2018). Esses resultados indicam que as nanopartículas não causaram danos significativos ou efeitos adversos nas células cerebrais.

A natureza não citotóxica das nanopartículas MEM-PEG-PLGA sugere seu potencial para uso seguro no tratamento da doença de Alzheimer. Essas descobertas corroboram a adequação das nanopartículas MEM-PEG-PLGA como um sistema de entrega de medicamentos para a doença de Alzheimer, uma vez que não representam risco de toxicidade para as células cerebrais (SÁNCHEZ-LÓPEZ *et al.*, 2018).

Além disso, o estudo investigou a liberação “*in vitro*” do medicamento das nanopartículas MEM-PEG-PLGA, utilizando uma bolsa de diálise. Os resultados indicaram uma liberação mais lenta em comparação com a solução livre do fármaco, permitindo redução na frequência de administração. Com isso, a permeabilidade do medicamento foi avaliada, revelando que 40% das nanopartículas ficaram retidas por 1h pela membrana celular, sugerindo uma possível liberação controlada. As imagens obtidas por MET mostram que a parte das nanopartículas MEM-PEG-PLGA que atinge a barreira hematoencefálica permanece esférica e não agregada, com um tamanho médio inferior a 200 nm.

Quanto ao estudo “*in vivo*” foram utilizados camundongos machos transgênicos APP<sup>swe</sup>/PS1<sup>dE9</sup> (APP/PS1). Os camundongos APP/PS1 foram escolhidos por secretarem quantidades elevadas de peptídeo A $\beta$  devido a mutações específicas, semelhante à produzida pelo ser humano. Os animais foram mantidos em condições controladas e tratados éticamente (SÁNCHEZ-LÓPEZ *et al.*, 2018). Nos camundongos do tipo selvagem, não foi observado o desenvolvimento de placas de  $\beta$ -amilóide. Já os camundongos APP/PS1 tratados com NPs apresentaram a formação de algumas placas, porém, o número foi notavelmente inferior em comparação com os demais grupos transgênicos.



**Figura 3.** Comparativo entre os camundongos com MEM-PEG-PLGA e sem “tratamento”. Fonte: Elaborado pela autora com elementos do Biorender.

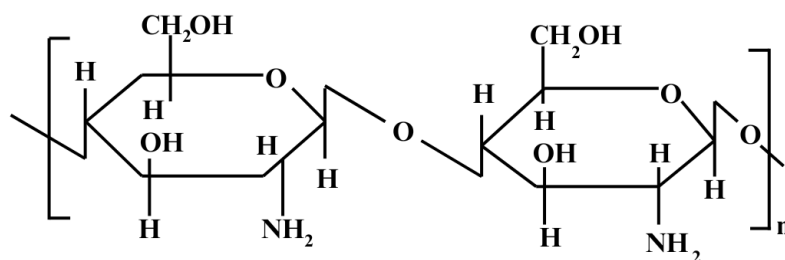
Dessa forma, é possível afirmar que as nanopartículas MEM-PEG-PLGA foram mais eficazes na redução do comprometimento de memória e placas de  $\beta$ -amilóide em comparação com a solução livre do medicamento (SÁNCHEZ-LÓPEZ *et al.*, 2028). Ademais, a formulação desenvolvida demonstrou liberação sustentada do medicamento, reduzindo a frequência da administração do fármaco e aumentando as concentrações terapêuticas no cérebro.

Mandal e seus colaboradores (2023) avaliaram nanopartículas de polycarbonato-co-lactose funcionalizadas com trealose (Tre-PCLA) e sua capacidade em prevenir os agregados de  $\beta$ -amilóide, desintegrando-os em fragmentos menores. A trealose é um dissacarídeo capaz de inibir a agregação de proteínas e ativar a autofagia celular, apresentando potencial para aplicação na DA.

As nanopartículas foram analisadas a partir de MEV, que indicou uma morfologia homogênea com tamanho de aproximadamente 180 nm (MANDAL *et al.*, 2023). Utilizando a mesma técnica, a fibrilação e desintegração da  $\beta$ -amilóide foram analisadas para investigar a capacidade das nanopartículas de poli(trealose) em inibir a agregação de beta-amilóide e prevenir a formação de fibrilas amiloides.

A formação de grandes fibrilas de  $\beta$ -amilóide no grupo de controle entra em contraste dos demais, pois a presença de trealose produz fibrilas relativamente menores e, a presença de nanopartículas de poli(trealose), apresentada fibrilas ainda menores. A trealose não apresenta progresso quanto a desintegração quando comparada ao grupo controle, mas as nanopartículas de poli(trealose) desintegram as fibrilas de  $\beta$ -amilóide em fragmentos menores (MANDAL *et al.*, 2023). Em resumo, o estudo demonstra que as nanopartículas poliméricas produzidas podem prevenir a agregação da  $\beta$ -amilóide, oferecendo uma abordagem promissora para o tratamento de doenças neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer.

A quitosana, polímero biodegradável e biocompatível, é amplamente utilizada em sistemas de liberação de medicamentos devido às suas propriedades, como aumento da absorção de medicamentos (MANEK *et al.*, 2020). No estudo realizado por AnjiReddy e Karpagam (2017), foi proposto um sistema de liberação de medicamentos baseado em quitosana para a liberação rápida da donepezila, inibidor da colinesterase, utilizando polietilenoglicol (PEG) e poli(álcool vinílico) (PVA), para o tratamento da doença de Alzheimer.



**Figura 4.** Estrutura química da quitosana. Fonte: Elaborada pela autora.

Além da donepezila, fármacos como a tacrina, galantamina e rivastigmina integram a categoria dos anticolinesterásicos. No tratamento da DA, são utilizados no intuito de inibir a acetilcolinesterase, auxiliando no controle da doença (SILVA *et al.*, 2016).

Neste estudo, foram produzidas algumas formulações, variando tanto a técnica de obtenção dos filmes como a concentração de quitosana. A concentração de donepezila foi fixada em 5 mg, enquanto a de quitosana sofreu variações (Tabela 1). As nanopartículas foram produzidas a partir da técnica de gelificação iônica (CNF1-4) e os filmes, através de “casting” (CBF1-4) e eletrofiação (CNfib), obtendo-se filmes finos de desintegração rápida por via oral.

| Material  | Formulações Produzidas |      |      |      |      |      |      |      |      |
|-----------|------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|
|           | CNFib                  | CBF1 | CBF2 | CBF3 | CBF4 | CNF1 | CNF2 | CNF3 | CNF4 |
| Quitosana | 40mg                   | 45mg | 40mg | 45mg | 40mg | 45mg | 45mg | 40mg | 40mg |

**Tabela 1.** Concentração de quitosana de acordo com a formulação.

Os autores avaliaram, dentre outras propriedades, a molhabilidade, tamanho da partícula, e também realizaram estudos “*in vitro*” e “*in vivo*”.

A análise de molhabilidade foi conduzida para examinar a capacidade de penetração de água na formulação de nanofibras de quitosana (CNFib) durante a absorção oral. Esta formulação, que contém PVA em sua composição, foi escolhida devido à sua elevada capacidade de absorção de água (ANJIREDDY e KARPAGAM, 2017).. Utilizou-se um papel de filtro umedecido para simular a cavidade bucal, onde a formulação foi aplicada, possibilitando a análise de sua habilidade. As nanofibras de quitosana apresentaram variação de cor devido à presença do constituinte polimérico hidrofílico na formulação, que se dissolveu no meio aquoso, permitindo que o papel de filtro ficasse úmido em um intervalo de 2-5 segundos. A estrutura altamente porosa da CNFib proporcionou máxima retenção de água, resultando na rápida penetração de saliva nos poros.

A partir da análise por Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV), foi revelado que as partículas de CNFib possuíam um tamanho de 150 nm, configurando-se como uma rede de estruturas com ramificações fibrosas. Essa característica morfológica foi atribuída à ligação polimérica estabelecida entre o PVA de alto peso molecular e a quitosana.

Através da Microscopia Eletrônica de Transmissão (MET), foi possível observar que as nanopartículas de quitosana carregadas com fármaco estavam organizadas em aglomerados, sendo as partículas turvas devido à possível osmose na presença de tripolifosfato de sódio, utilizado como agente reticulante (ANJIREDDY e KARPAGAM, 2017).. Esse fenômeno pode explicar o aumento no tamanho das nanopartículas. As partículas mantiveram sua conformação esférica mesmo diante do processo de expansão. As imagens relativas a CNFib revelaram um diâmetro de 100 nm, apresentando estruturas em forma de haste.

AnjiReddy e Karpagam (2017), também realizaram estudos “*in vitro*” e “*in vivo*” para avaliar a eficácia das formulações de quitosana na liberação rápida do medicamento donepezila para o tratamento da doença de Alzheimer. Esses estudos proporcionaram informações sobre o perfil de liberação, taxa de absorção e farmacocinética das formulações.

As nanofibras carregadas com medicamento (CNFib) demonstraram resultado superior quanto a liberação máxima de fármaco quando comparadas com as nanopartículas de quitosana (CNF1-4). Na formulação das nanofibras de quitosana com donepezila, aproximadamente 80% do fármaco foi liberado em 6 minutos, enquanto as formulações sem PVA e, principalmente, a comercializada apresentaram resultados inferiores. A formulação CNF2 apresentou taxa de liberação de aproximadamente 40% no mesmo tempo de análise da CNFib (80%).

Os resultados obtidos nos estudos “*in vivo*”, indicam que a formulação de nanofibra de quitosana (CNFib) alcançou a concentração máxima do medicamento em um período de 3,5h, evidenciando uma absorção mais rápida quando comparada à formulação de nanofilme de quitosana (CNF4). Quanto à CBF2 e CNF4, a concentração máxima foi observada às 4,3h e 3,7h, respectivamente, sendo mais rápido que o comercializado.

As investigações “*in vivo*” da formulação de nanofibra de quitosana revelaram uma absorção máxima superior em relação às demais formulações, sugerindo seu potencial como veículo eficaz para uma entrega ágil de medicamentos (ANJIREDDY e KARPAGAM, 2017). Essas descobertas destacam a relevância desta formulação específica na otimização da absorção de fármacos, especialmente em contextos que demandam rapidez na administração de substâncias terapêuticas.

Dessa forma, a pesquisa destacou as capacidades promissoras dos filmes finos e das nanofibras de quitosana como um sistema eficaz e rápido para a entrega de medicamentos na doença de Alzheimer. Esses achados sugerem uma perspectiva significativa para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas inovadoras, sublinhando o potencial dessas formulações baseadas em quitosana na abordagem dessa complexa condição neurodegenerativa.

## CONCLUSÃO

A crescente aplicação de nanopartículas poliméricas na Doença de Alzheimer tem se mostrado promissora, especialmente para a superação da barreira hematoencefálica e a liberação controlada de fármacos. Dentre os polímeros mais recorrentes nos estudos analisados, destacam-se o poli(ácido láctico-co-glicólico) (PLGA), a quitosana e o polietilenoglicol (PEG), devido às suas propriedades de biocompatibilidade, biodegradabilidade e capacidade de modulação da liberação de fármacos. O PLGA, amplamente utilizado, tem demonstrado eficácia na entrega controlada de compostos ativos, enquanto a quitosana, por sua capacidade de interação com biomoléculas e permeação da barreira hematoencefálica, surge como um candidato relevante. O PEG, por sua vez, tem sido utilizado para funcionalizar nanopartículas e melhorar sua estabilidade e tempo de circulação sanguínea. Apesar dos avanços, até o momento não há medicamentos aprovados que utilizem nanopartículas poliméricas no tratamento da Doença de Alzheimer, sendo essa uma tecnologia ainda em fase de pesquisa.

As nanopartículas poliméricas, apesar dos desafios, representam uma esperança realista no tratamento da DA. Ao analisar o crescente número de publicações durante os anos, é possível observar o interesse da comunidade científica em investigar essa abordagem, demonstrando o seu potencial de aplicação. Obstáculos como a barreira hematoencefálica surgem como uma fronteira desafiadora a ser superada. O desafio de garantir que essas partículas alcancem eficientemente seu alvo no cérebro é uma peça-chave no quebra-cabeça terapêutico. Em meio a esse desafio, a necessidade de pesquisa contínua torna-se notória, delineando caminhos inovadores para superar as complexidades da doença.

## AGRADECIMENTOS

Instituto de Macromoléculas Professora Eloisa Mano (IMA), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e Laboratório de Pesquisa em Nanotecnologia e Nanomateriais (LNANO).

## REFERÊNCIAS

ALZHEIMER’S ASSOCIATION. Alzheimer's disease facts and figures. **Alzheimer's & Dementia** 18(4), 700-786, 2022.

- ANJIREDDY, K; KARPAGAM, S. Chitosan nanofilm and electrospun nanofiber for quick drug release in the treatment of Alzheimer's disease: In vitro and in vivo evaluation. **International Journal of Biological Macromolecules** **105**, 131–142, 2017.
- ARAÚJO, SRM; CUNHA, ER; MARQUES, IL; PAIXÃO, SA; DIAS, AFG; SOUSA, PM; SOARES, NKP; SOUSA, MO; LOBATO, RM; SOUZA, MTP. Doença de Alzheimer no Brasil: uma análise epidemiológica entre 2013 e 2022. **Research, Society and Development** **12**(2), 2023.
- BAKRY, AM; ABBAS, S; ALI, B; MAJEED, H; ABOUELWAF, MY; MOUSA, A; LIANG, L. Microencapsulation of Oils: A Comprehensive Review of Benefits, Techniques, and Applications. *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf.*, **15**(1), 143-182, 2016.
- BAYSAL, I; UCAR, G; GULTEKINOGLU, M; ULUBAYRAM, K; YABANOGLU-CIFTCI, S. Donepezil loaded PLGA-b-PEG nanoparticles: their ability to induce destabilization of amyloid fibrils and to cross blood-brain barrier in vitro. **Journal of Neural Transmission** **124**, 33–45, 2017.
- BREIJYEH, Z; KARAMAN, R; Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. **Molecules** **25**, 5789, 2020.
- CARRADORI, D; BALDUCCI, C; RE, F; BRAMBILLA, D; LE DROUMAGUET, B; FLORES, O; GAUDIN, A; MURA, S; FORLONI, G; ORDOÑEZ-GUTIERREZ, L; WANDOSELL, F; MASSERINI, M; COUVREUR, P; NICOLAS, J; ANDRIEUX, K. Antibody-functionalized polymer nanoparticle leading to memory recovery in Alzheimer's disease-like transgenic mouse model. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine** **14**, 609-618, 2018.
- CHOUDHURY, A; LASKAR, RE; DEKA, D; SONOWAL, K; SAHA, S; DEY, BK. A Review on Nanoparticle: Types, Preparation and its Characterization. **Research Journal of Pharmacy and Technology** **14**(3), 1815-1822, 2021.
- DA SILVA, CB; POTT, A; ELIFIO-ESPOSITO, S; DALARMI, L; NASCIMENTO, KF; BURCI, LM; OLIVEIRA, M; DIAS, JFG; ZANIN, SMW; MIGUEL, OG; MIGUEL, MD. Effect of Donepezil, Tacrine, Galantamine and Rivastigmine on Acetylcholinesterase Inhibition in *Dugesia tigrina*. **Molecules** **21**(53), 2016.
- DA SILVA, AP.; LETA, J. Alzheimer's Disease: The Intellectual Structure of Brazilian Research before and after the Implementation of the National Agenda for Health Research Priorities. **Journal of Scientometric Research** **11**(3), 2022.
- DEBNATH, K; JANA, NR. Quercetin Encapsulated Polymer Nanoparticle for Inhibiting Intracellular Polyglutamine Aggregation. **ACS Applied Bio Materials** **12**(2), 5298-5305, 2019. DOI: [doi.org/10.1021/acsabm.9b00518](https://doi.org/10.1021/acsabm.9b00518)
- DELANOGERE, E; FLORES, D; SOUZA, RM; SOUAA, LD; MOREIRA, ELG. Hipótese amiloide e o tratamento da doença de Alzheimer: revisão dos estudos clínicos realizados. **Vitalle – Revista de Ciências da Saúde** **31**(1), 84-106, 2019.
- DHAS, N; MEHTA, T. Intranasal delivery of chitosan decorated PLGA core/shell nanoparticles containing flavonoid to reduce oxidative stress in the treatment of Alzheimer's disease. **Journal of Drug Delivery Science and Technology** **61**, 102242, 2021.
- DWIVEDI, P; TEKADE, RK; JAIN, NK. Nanoparticulate Carrier Mediated Intranasal Delivery of Insulin for the Restoration of Memory Signaling in Alzheimer's Disease. **Current Nanoscience** **9**, 46-55, 2013.

- GAJBHIYE, KR; GAJBHIYE, V; SIDDIQUI, IA; PILLA, S; SONI, V. Ascorbic acid tethered polymeric nanoparticles enable efficient brain delivery of galantamine: An in vitro-in vivo study. **Scientific Reports** **7**, 11086, 2017.
- GAO, N; SUN, H; DONG, K; REN, J; QU, X. Gold-Nanoparticle-Based Multifunctional Amyloid- $\beta$  Inhibitor against Alzheimer's Disease. **Chemistry - A European Journal** **20**, 1–8, 2014.
- HAN, Y; YE, Z; WANG, F; CHEN, T; WEI, L; CHEN, L. Single-particle enumeration-based ultrasensitive enzyme activity quantification with fluorescent polymer nanoparticles. **Nanoscale** **31**, 14793-14801, 2019.
- HOU, K; ZHAO, J; WANG, H; LI, B; LI, K; SHI, X; WAN, K; AI, J; LV, J; WANG, D; HUANG, Q; WANG, H; CAO, Q; LIU, S; TANG, Z. Chiral gold nanoparticles enantioselectively rescue memory deficits in a mouse model of Alzheimer's disease. **Nature Communications** **11**(4790), 2020.
- HUO, X; ZHANG, Y; JIN, X; LI, Y; ZHANG, L. A novel synthesis of selenium nanoparticles encapsulated PLGA nanospheres with curcumin molecules for the inhibition of amyloid  $\beta$  aggregation in Alzheimer's disease. **Journal of Photochemistry & Photobiology B: Biology** **190**, 98-102, 2019.
- ISRAEL, LL; SUN, T; BRAUBACH, O; COX, A; SHATALOVA, ES; RASHID, HM; GALSTYAN, A; GRODZINSKI, Z; SONG, XY; CHEPURNY, O; LJUBIMOV, VA; CHIECHI, A; SHARMA, S; PHEBUS, C; WANG, Y; LJUBIMOVA, JY; BLACK, KL; HOLLER, E.  $\beta$ -Amyloid targeting nanodrug for neuron-specific delivery of nucleic acids in Alzheimer's disease mouse models. **Journal of Controlled Release** **361**, 636–658, 2023.
- KAUR, A; NIGAM, K; TYAGI, A; DANG, S. A Preliminary Pharmacodynamic Study for the Management of Alzheimer's Disease Using Memantine-Loaded PLGA Nanoparticles. **AAPS PharmSciTech** **23**(298), 2022.
- KNOPMAN, DS; AMIEVA, H; PETERSEN, RC; CHÉTELAT, G; HOLTZMAN, DM; HYMAN, BT; NIXON, RA; JONES, DT. The Early Events That Initiate  $\beta$ -Amyloid Aggregation in Alzheimer's Disease. **Nat Rev Dis Primers**, **7**(33).
- LIU, C; LU, D; YOU, X; SHI, G; DENG, J; ZHOU, T. Carbon dots sensitized lanthanide infinite coordination polymer nanoparticles: Towards ratiometric fluorescent sensing of cerebrospinal A $\beta$  monomer as a biomarker for Alzheimer's disease. **Analytica Chimica Acta** **1105**, 147-154, 2020.
- MANDAL, S; JANA, D; DOLAI, J; SARKAR, AK; GHORAI, BK; JANA, NR. Biodegradable Poly(trehalose) Nanoparticle for Preventing Amyloid Beta Aggregation and Related Neurotoxicity. **ACS Applied Bio Material** **6**, 2102–2110, 2023.
- MANEK, E; DARVAS, F; PETROIANU, GA. Use of Biodegradable, Chitosan-Based Nanoparticles in the Treatment of Alzheimer's Disease. **Molecules** **25** (4866), 2020.
- MARQUES, YS; CASARIN, F; HUPPES, B; MAZIERO, BR; GEHLEN, MH; ILHA, S. ALZHEIMER'S DISEASE IN THE ELDERLY PERSON/FAMILY: POTENTIALITIES, WEAKNESSES AND STRATEGIES. **Cogitare Enfermagem** **27**, 2022.
- MOAZZAM, F; HATAMIAN-ZARMI, A; HOSSEINZADEH, BE; KHODAGHOLI, F; ROOKI, M; RASHIDI, F. Preparation and characterization of brain-targeted polymeric nanocarriers (Frankincense-PMBN-lactoferrin) and in-vivo evaluation on an Alzheimer's disease-like rat model induced by scopolamine. **Brain Research** **1822**(148622), 2024.

- MORAES, FS; SOUZA, MLC; LUCCHETTI, G; LUCCHETTI ALG. Trends and disparities in the use of cholinesterase inhibitors to treat Alzheimer's disease dispensed by the Brazilian public health system – 2008 to 2014: a nation-wide analysis. **Journal of the Brazilian Academy of Neurology: Arquivos de Neuro-Psiquiatria** 76(7), 2018.
- MOURTAS, S; LAZAR, AN; MARKOUTSA, E; DUYCKAERTS, C; ANTIMISIARIS, SG. Multifunctional nanoliposomes with curcuminelipid derivative and brain targeting functionality with potential applications for Alzheimer disease. **European Journal of Medicinal Chemistry** 80, 175-183, 2014.
- PAIS, M; MARTINEZ, L; RIBEIRO, O; LOUREIRO, J; FERNANDES, R; VALIENGO, L; CANINEU, P; STELLA, F; TALIB, L; RADANOVIC, M; FORLENZA, OV. Dysfunction of the blood–brain barrier in Alzheimer's disease: Evidence from human studies. **Neuropathology and Applied Neurobiology** 48(12782), 2022.
- PARK, E; LI, LY.; HE, C; ABBASI, AZ; AHMED, T; FOLTZ, WD; O'FLAHERTY, R; ZAIN, M; BONIN, RP; RAUTH, AM; FRASER, PE; HENDERSON, JT; WU, XY. Brain-Penetrating and Disease Site-Targeting Manganese Dioxide-Polymer-Lipid Hybrid Nanoparticles Remodel Microenvironment of Alzheimer's Disease by Regulating Multiple Pathological Pathways. **Advances Science** 10(2207238), 2023.
- PEREIRA, KK; MARINHO, V. Uso de Anticolinesterásicos na Doença de Alzheimer. **Revista Debates em Psiquiatria**, 2015.
- SKAAT, H; CHEN, R; GRINBERG, I; MARGEL, S. Engineered Polymer Nanoparticles Containing Hydrophobic Dipeptide for Inhibition of Amyloid- $\beta$  Fibrillation. **Biomacromolecules** 13, 2662-2670, 2012.
- SÁNCHEZ-LÓPEZ, E; ETTCHETO, M; EGEA, MA; ESPINA, M; CANO, A; CALPENA, AC; CAMINS, A; CARMONA, N; SILVA, AM; SOUTO, EB; GARCÍA, ML. Memantine loaded PLGA PEGylated nanoparticles for Alzheimer's disease: in vitro and in vivo characterization. **Journal of Nanobiotechnology** 16(31), 2018.
- SATHYA, S; MANOGARI, BG; MANOGARI, BG; THAMARAISELVI, K; VAIDEVI, S; RUCKMANI, K; PANDIMA DEVI, K. Phytol loaded PLGA nanoparticles ameliorate scopolamine-induced cognitive dysfunction by attenuating cholinesterase activity, oxidative stress and apoptosis in Wistar rat. **Nutritional Neuroscience: An International Journal on Nutrition, Diet and Nervous System** 25(3), 485-501, 2020.
- SOUSA, JA; BERNARDES, C; BERNARDO-CASTRO, S; LINO, M; ALBINO, I; FERREIRA, L; BRÁS, J; GUERREIRO, R; TÁBUAS-PEREIRA, M; BALDEIRAS, I; SANTANA, I; SARGENTO-FREITAS, J. Reconsidering the role of blood-brain barrier in Alzheimer's disease: From delivery to target. **Frontiers Aging Neuroscience** 15(1102809), 2023.
- SUN, D; LI, N; ZHANG, W; ZHAO, Z; MOU, Z; HUANG, D; LIU, J; WANG, W. Design of PLGA-functionalized quercetin nanoparticles for potential use in Alzheimer's disease. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces** 148, 116-129, 2016.
- SZCZEPANSKA, K; BOJARSKI, AJ; POPIK, P; MALIKOWSKA-RACIA, N. Novel object recognition test as an alternative approach to assessing the pharmacological profile of sigma-1 receptor ligands. **Pharmacological Reports** 75, 1291–1298, 2023.

VIOLA, KL; SBARBORO, J; SUREKA, R; DE, M; BICCA, MA; WANG, J; VASAVADA, S; SATPATHY, S; WU, S; JOSHI, H; VELASCO, PT; MACRENARIS, K; WATERS, EA; LU, C; PHAN, J; LACOR, P; PRASAD, P; DRAVID, VP; KLEIN, WL. Towards non-invasive diagnostic imaging of early-stage Alzheimer's disease. **Nature Nanotechnology** **10**, 91-98, 2015.

WANG, Y; JIANG, J; FU, X; ZHANG, J; SONG, J; WANG, Y; DUAN, L; SHAO, P; XU, X; ZENG, L; ZHANG, F. Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@polydopamine nanoparticle-loaded human umbilical cord mesenchymal stem cells improve the cognitive function in Alzheimer's disease mice by promoting hippocampal neurogenesis. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine** **40**(102507), 2022.

WECHSLER, ME; VELA RAMIREZ, JE; PEPPAS, NA. 110th Anniversary: Nanoparticle mediated drug delivery for the treatment of Alzheimer's disease: Crossing the blood-brain barrier. **Ind Eng Chem Res** **58**(33), 15079-15087, 2019.

WILSON, B; SAMANTA, MK; SANTHI, K; KUMAR, KS; RAMASAMY, M; SURESH, B. Chitosan nanoparticles as a new delivery system for the anti-Alzheimer drug tacrine. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine** **6**, 144-152, 2010.

YE, Z; WEI, L; LI, Y; XIAO, L. Efficient Modulation of  $\beta$ -Amyloid Peptide Fibrillation with Polymer Nanoparticles Revealed by Super-Resolution Optical Microscopy. **Analytical Chemistry** **91**, 8582-8590, 2019.

YUSUF, M; KHAN, M; ALROBAIAN, MM; ALGHAMDI, SA; WARSI, MH; SULTANA, S; KHAN, RA. Brain targeted Polysorbate-80 coated PLGA thymoquinone nanoparticles for the treatment of Alzheimer's disease, with biomechanistic insights. **Journal of Drug Delivery Science and Technology** **61**(102214), 2021.

ZHANG, X; FU, Z; MENG, L; HE, M; ZHANG, Z. Early diagnosis and treatment of Alzheimer's disease: new definitions and challenges. **Frontiers Aging Neuroscience** **10**(359), 2018.

ZHOU, R; ZHU, L; ZENG, Z; LUO, R; ZHANG, J; GUO, R; ZHANG, L; ZHANG, Q; BI, W. Targeted brain delivery of RVG29-modified rifampicin-loaded nanoparticles for Alzheimer's disease treatment and diagnosis. **Bioengineering & Translation Medicine** **7**(10395), 2022.