

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
INSTITUTO DE BIOTECNOLOGIA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA**

LAURA LUISA FRANÇA SOARES

**NANOTUBOS DE CARBONO NO TRATAMENTO DA
DOENÇA DE ALZHEIMER**

**PATOS DE MINAS – MG
JANEIRO DE 2023**

LAURA LUISA FRANÇA SOARES

**NANOTUBOS DE CARBONO NO TRATAMENTO DA
DOENÇA DE ALZHEIMER**

Monografia apresentada ao Instituto de Biotecnologia da Universidade Federal de Uberlândia como requisito final para a obtenção do título de Bacharel em Biotecnologia.

Profa. Dra. Claudilene Ribeiro Chaves

PATOS DE MINAS – MG

JANEIRO DE 2023

LAURA LUISA FRANÇA SOARES

Nanotubos de carbono no tratamento da Doença de Alzheimer

Monografia apresentada ao Instituto de Biotecnologia da Universidade Federal de Uberlândia como requisito final para a obtenção do título de Bacharel em Biotecnologia.

Banca examinadora:

Dra. Claudilene Ribeiro Chaves - UFU
Presidente

Dra. Enyara Rezende Moraes - UFU
Membro

Me. Raquel Kenya Ferreira Gonçalves de Oliveira
Membro

Os membros da Comissão Examinadora acima assinaram a Ata de Defesa que se encontra no Sistema Eletrônico de Informações (SEI) da Universidade Federal de Uberlândia.

Patos de Minas, Minas Gerais – 19 de janeiro de 2023

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, a Deus, por ter permitido que eu estivesse aqui para cumprir um dos meus propósitos de vida: ter um diploma de uma Universidade Federal.

Aos meus familiares, especialmente a minha mãe e ao meu irmão. A ela, por ter me dado o dom da vida, por ter sido minha fortaleza em todos esses anos, por ter me provido tudo que há de melhor, por ser meu porto seguro. E ao meu irmão, Rodrigo, por ser meu pilar desde sempre, por ser minha inspiração, sem ele, eu não teria entrado em uma Universidade, obrigada por todos os ensinamentos até aqui, por todo o suporte, e por ser meu maior orgulho.

Aos meus amigos de percurso, Gabriel e Gabriela, por terem sido meu apoio nos momentos que eu mais precisei, por terem chorado e sorrido comigo, com certeza a caminhada teria sido mais difícil se eu não tivesse vocês comigo. Vocês me tornaram uma pessoa melhor.

Aos meus amigos de vida e da Universidade como um todo, que tornaram tudo mais leve, que me tiraram boas risadas e me trouxeram inúmeras vezes para o mundo real (aquele além de trabalhos e provas). Em especial a Penelopy, Maria Clara, Caio, Kemilly, Fabiana, Isabela e Mariana. Vocês fizeram dos meus dias mais calmos e felizes.

A todos os professores que estiveram ao meu lado por toda essa jornada, principalmente a minha orientadora, Profa. Dra. Claudilene Chaves, por todos os ensinamentos, paciência e cuidado, sem ela, não seria possível entregar uma monografia tão singular. Você é luz.

A Profa. Dra. Enyara e a Me. Raquel, por terem aceitado participar desta banca. Especialmente a Enyara, por todos os valiosos suportes durante a graduação, e por ter sido a melhor orientadora de monitoria.

A Universidade Federal de Uberlândia, por ter me proporcionado em todos esses anos inúmeros aprendizados, os quais vão além de uma sala de aula, como valores éticos e comprometimento. Por ter me apresentado um mundo que eu não teria oportunidade de conhecer, se não fosse a Universidade.

Por fim, um agradecimento a mim mesma, que resistiu, mesmo com tantas dificuldades e com inúmeras vontades de desistir.

RESUMO

As doenças neurodegenerativas são um conjunto de doenças que acometem o sistema nervoso central e se desenvolvem através de alterações nas células nervosas. A mais comum dessas doenças neurodegenerativas, é a doença de Alzheimer. Cujas patologias se manifestam por meio de deterioração cognitiva e de memória. Por ter uma evolução progressiva, pode ser uma doença fatal. A doença de Alzheimer atinge cerca de 50 milhões de pessoas ao redor do mundo, com uma maior incidência em idosos. O tratamento é realizado através de fármacos que se limitam ao alívio sintomático dos pacientes. Eles apresentam uma baixa concentração efetiva no cérebro, reações adversas e efeitos terapêuticos ineficientes, o que resulta em um obstáculo no atual tratamento. Tal obstáculo também se deve a complexidade do sistema nervoso central e a existência da barreira hematoencefálica. A nanotecnologia vem trazendo novas perspectivas para o diagnóstico e tratamento de doenças, como a de Alzheimer. Nanotubos de carbono possuem diâmetros na escala nanométrica e apresentam excelentes propriedades físico-químicas. Neste contexto, o objetivo do presente trabalho é analisar e discutir a eficácia dos nanotubos de carbono no tratamento das doenças neurodegenerativas, com enfoque na doença de Alzheimer, por meio de uma revisão sistemática de artigos científicos nacionais e internacionais dos últimos 19 (dezenove anos). Através dessa análise, foi possível constatar que os nanotubos de carbono podem ser utilizados de diferentes formas para o tratamento da doença de Alzheimer, como carreadores de fármacos, próteses neurais, marcadores biológicos, interfaces elétricas e andaimes, além de entregar com sucesso o neurotransmissor acetilcolina no cérebro. Embora os nanotubos de carbono sejam promissores, ainda há uma diversidade de estratégias a serem estudadas e concluídas para uma efetiva aplicação. A utilização de nanotubos de carbono em doenças neurodegenerativas abre grandes perspectivas científicas e comerciais. Para isso, os mecanismos de interação entre as nanoestruturas e os sistemas biológicos, bem como sua biocompatibilidade, precisam ser explorados.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer. Doenças neurodegenerativas. Nanotecnologia. Nanotubos de carbono. Tratamento.

ABSTRACT

Neurodegenerative diseases are a set of diseases that affect the central nervous system and develop through changes in nerve cells. The most common of these neurodegenerative diseases is Alzheimer's disease, which manifests through cognitive and memory deterioration. Because of its rapid evolution, it can be a fatal disease. Alzheimer's disease affects about 50 million people around the world, with a higher incidence in the elderly. The treatment is carried out through medication that are limited to the symptomatic relief of the patients. They have a low effective concentration in the brain, adverse reactions and inefficient therapeutic effects, which result in difficulties during the current treatment. This obstacle is also due to the complexity of the central nervous system and the existence of the blood-brain barrier. Nanotechnology has brought new perspectives for the diagnosis and treatment of diseases such as Alzheimer's. Carbon nanotubes have diameters in the nanometer scale and have excellent physicochemical properties. As a conclusion, the goal of this work is to analyze and discuss the effectiveness of carbon nanotubes in the treatment of neurodegenerative diseases, with a focus on Alzheimer's disease, through a systematic review of national and international scientific articles from the last 19 (nineteen years). Through this analysis, it was possible to verify that carbon nanotubes can be used in different ways for the treatment of Alzheimer's disease, as drug carriers, neural prostheses, biological markers, electrical interfaces and scaffolds, in addition to successfully delivering the neurotransmitter acetylcholine in the brain. Although carbon nanotubes are promising, there are still a variety of strategies to be studied and concluded for an effective application. The use of carbon nanotubes in neurodegenerative diseases opens up great scientific and commercial perspective. Because of this, the interaction mechanisms between nanostructures and biological systems, as well as their biocompatibility, needed to be explored.

Keywords: Alzheimer's disease. Carbon nanotubes. Nanotechnology. Neurodegenerative diseases. Treatment.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

A β : Peptídeo β amiloide
ACh: Acetilcolina
AChE: Enzima Acetilcolinesterase
BHE: Barreira Hematoencefálica
BRB: Berberina
DA: Doença de Alzheimer
DH: Doença de Huntington
DNs: Doenças Neurodegenerativas
DP: Doença de Parkinson
DVQ: Deposição de Vapor Químico
ELA: Esclerose Lateral Amiotrófica
EM: Esclerose Múltipla
FCN: Fator de Crescimento Nervoso
FDA: Food and Drug Administration
f-NCPMs: Nanotubos de Carbono de Parede Múltiplas funcionalizados
GRD: Gânglio da Raiz Dorsal
ICs: Inibidores da Colinesterase
MET: Microscopia Eletrônica de Transmissão
MEV: Microscopia Eletrônica de Varredura
NCPMs: Nanotubos de Carbono de Paredes Múltiplas
NCPSs: Nanotubos de Carbono de Parede Simples
NPs: Nanopartículas
NTCs: Nanotubos de Carbono
PEG: Polietilenoglicol
PQs: Pontos Quânticos
ROS: Espécies Reativas de Oxigênio
SNC: Sistema Nervoso Central

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Descrição das cinco Doenças Neurodegenerativas de maiores incidências no Brasil, com suas respectivas porcentagens e números aproximados de casos atuais no país.	i
Tabela 2. Inibidores da colinesterase autorizados atualmente pelo Ministério da Saúde para a Doença de Alzheimer.	vii

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Representação esquemática da atuação da Barreira Hematoencefálica no Sistema Nervoso Central.....	ix
Figura 2. Representação esquemática das Nanopartículas mais utilizadas no tratamento da Doença de Alzheimer.	xi
Figura 3. Representação esquemática da estrutura dos Nanotubos de Carbono.	xii
Figura 4. Relação entre dano lisossomal e dano mitocondrial (in vitro). Efeitos dos NCPSs na produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) em lisossomos (Gráfico A) e mitocôndrias (Gráfico B).....	xvi
Figura 5. Efeitos de NTCs funcionalizados no número de neurônios GRD com crescimento de neuritos (A). Efeitos de NTCs funcionalizados no número de células PC12h com crescimento de neuritos (B).....	xix
Figura 6. Imagens de MEV de neurônios hipocampais cultivados em NCPSs. Ampliação dos NCPSs (Imagem A). Neurônios cultivados em NCPSs. Observa-se a morfologia saudável dos neurônios e o crescimento de neurites anexadas à superfície NCPSs (Imagens B-D). Em ampliações, os contatos íntimos entre os feixes de NCPSs e a membrana neuronal (Imagens E e F). Barra de escala: A, 1 μ m; B, 200 μ m; C, 25 μ m; D, 10 μ m; E, 2 μ m; F, 450 nm.....	xx

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	i
2	MÉTODOS.....	v
2.1	Questões de pesquisa.....	v
2.2	Critérios de inclusão	v
2.3	Critérios de exclusão.....	v
2.4	Estratégias adotadas para a identificação dos estudos.....	v
2.5	Extração e síntese dos dados de interesse	vi
3	RESULTADOS E DISCUSSÃO	vi
3.1	Identificação e características dos trabalhos selecionados.....	vi
3.2	Tratamentos da Doença de Alzheimer (DA)	vii
3.2.1	Tratamentos convencionais.....	vii
3.2.2	Nanoterapêutica	x
4	CONCLUSÃO	xxi
	REFERÊNCIAS	xxiv
	ANEXOS.....	31

1 INTRODUÇÃO

As Doenças Neurodegenerativas (DNs) são um conjunto de doenças que acometem o Sistema Nervoso Central (SNC) (OLIVEIRA *et al.*, 2011). Elas ocorrem devido à degradação e conseguinte perda neuronal, cuja evolução é gradual e progressiva. As DNs se desenvolvem através de alterações nas células nervosas, impedindo o processo de autorenovação. Dessa forma, quando morrem ou sofrem alterações, não é possível reverter o processo ou realizar suas substituições levando, portanto, ao aparecimento dessas doenças (ALMEIDA, 2019).

As DNs afetam milhões de pessoas ao redor do mundo e é um problema cuja prevalência é crescente. Como as DNs não tem cura, estudos e pesquisas que abordem melhorias em seu diagnóstico e tratamentos são indicados, visando o alívio de seus sintomas e diminuição dos processos neurodegenerativos (ALMEIDA, 2019).

As DNs acometem os idosos com uma maior frequência, causando distúrbios cognitivos, dificuldades motoras e déficit de resposta sensorial. Dentre as DNs, a Doença de Alzheimer (DA), Doença de Parkinson (DP), Esclerose Múltipla (EM), Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) e a Doença de Huntington (DH), são as mais incidentes (OLIVEIRA *et al.*, 2011).

A Doença de Alzheimer (DA) é a forma mais comum de demência neurodegenerativa. Aproximadamente 50 milhões de pessoas sofrem com a DA ao redor do mundo, e a cada ano surgem cerca de 10 milhões de novos casos. No Brasil, a DA atinge 0,57% da população, que corresponde há 1,2 milhão de pessoas (Tabela 1) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021).

Tabela 1. Descrição das cinco Doenças Neurodegenerativas de maiores incidências no Brasil, com suas respectivas porcentagens e números aproximados de casos atuais no país.

Doenças Neurodegenerativas	Incidência no Brasil (%)	Casos brasileiros
Doença de Alzheimer (DA)	0,57	1,2 milhão
Doença de Parkinson (DP)	0,09	200 mil
Esclerose Múltipla (EM)	0,02	40 mil

Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA)	0,007	15 mil
Doença de Huntington (DH)	0,006	13 mil

Fonte: Adaptado do Ministério da Saúde (2021) e da Associação Brasil Huntington (2016).

A DA se manifesta através de fatores, como: comprometimento gradual das atividades diárias; deterioração cognitiva e da memória; diversos sintomas neuropsiquiátricos e variadas alterações comportamentais (ALZHEIMER, 2021). Sua maior incidência é em pessoas que possuem idade superior aos oitenta anos, contudo, ela pode aparecer de forma precoce, em pessoas com idades inferiores ou iguais a sessenta anos (LOREIRO, 2009). A DA tem uma prevalência de cerca de 60% dos quadros de demência existentes atualmente e comete ambos os sexos, no entanto, há uma maior incidência no sexo feminino (ALZHEIMER, 2021).

O mecanismo patológico da DA ainda não é completamente compreendido. Para um maior entendimento deste, diversas pesquisas básicas e clínicas vêm sendo realizadas nas últimas décadas (BRIER *et al.*, 2016). Du e colaboradores (2018) propõem algumas hipóteses, como da cascata amiloide, da hiperfosforilação da Tau, do estresse oxidativo, dentre outras (DU; WANG; GENG, 2018).

A DA pode aparecer em diferentes estágios da vida, sendo subdivida em demência pré-senil e demência senil, as quais se dividem de forma qualitativa e quantitativa. A demência pré-senil se manifesta até os sessenta e cinco anos de idade, e é a mais grave, pois provoca maiores alterações neurodegenerativas. Já a demência senil atinge pessoas com mais de sessenta e cinco anos de idade, e apesar de ser menos grave, leva a maiores alterações de memória (LOREIRO, 2009).

Dentre os principais sintomas da DA estão a perda de memória recente ou remota, repetições de perguntas anteriormente feitas, irritabilidade e dificuldade de raciocínio (ALZHEIMER, 2021). O seu primeiro sintoma clínico é a perda de memória recente, assim como a preservação de memórias antigas, até certo estágio da doença (ALMEIDA, 2019).

A evolução da DA provoca a perda de neurônios colinérgicos, especificamente no núcleo basal de Meynert, encontrado na substância inominada de prosencéfalo basal, onde a degeneração contribui para a perda de memória em pacientes com DA (SIM *et al.*, 2020). Com a progressão

da doença, as funções cognitivas vão se deteriorando, como a capacidade de atenção e a percepção visual. Após essas deteriorações surgem certos comportamentos, como a agressividade, alucinações, hiperatividade, irritabilidade e depressão (LOREIRO, 2009).

O diagnóstico da DA é inicialmente feito por meio do estudo da história clínica do paciente, o qual é submetido a uma avaliação de seu estado mental, através de exames neurológicos, laboratoriais e diagnósticos auxiliares. Ao ser finalizado, a avaliação psicológica é realizada. No entanto, o diagnóstico preciso da doença só é concedido através da análise histopatológica do tecido cerebral *post-mortem* (LOREIRO, 2009). O diagnóstico precoce associado ao tratamento adequado alivia os sintomas do paciente, podendo estabilizar ou retardar a progressão da doença (ALZHEIMER, 2021).

O tratamento da DA é realizado através de medicamentos, os quais têm como objetivo diminuir os distúrbios causados pela doença, estabilizar o comprometimento cognitivo, comportamental, ou até mesmo alterar as manifestações da doença. Alguns medicamentos autorizados atualmente pelo Ministério da Saúde são a rivastigmina (adesivo transdérmico ou comprimido), donepezila, galantamina e memantina (ALZHEIMER, 2021).

O diagnóstico e o tratamento da DA são um obstáculo para a neuromedicina. Os medicamentos aprovados pela FDA (Food and Drug Administration, ou Administração de Alimentos e Medicamentos) para o tratamento da DA geralmente apresentam alguns problemas, como a baixa concentração efetiva no cérebro e muitas reações adversas (RE; GREGORI; MASSERINI, 2012). Há também outros fatores que contribuem para o fracasso desse tratamento, como a complexidade do SNC e a existência de uma restrição de acesso pela Barreira Hematoencefálica (BHE) (OLIVEIRA *et al.*, 2011).

Para um fármaco chegar ao SNC, é preciso que ele passe adequadamente pela BHE (MORADI *et al.*, 2020). Essa barreira é responsável por impedir que substâncias do sangue cheguem ao SNC de maneira descontrolada. Porém, ela também pode impossibilitar o tratamento eficaz de DNs pelo mesmo mecanismo (CUI *et al.*, 2021). Com o intuito de facilitar a passagem do fármaco pela BHE, a Nanotecnologia trouxe novas perspectivas para o diagnóstico e para a neuroterapia das DNs, incluindo a DA (MORADI *et al.*, 2020).

A nanociência e a nanotecnologia possibilitam o estudo e a manipulação de novos materiais, com novas propriedades e amplas possibilidades de aplicações. A Nanotecnologia é a ciência que manipula e controla a matéria em nanoescala (OLIVEIRA *et al.*, 2011). O termo

Nanotecnologia vem de nanômetro, medida que equivale à bilionésima parte do metro (10^{-9} m) (RAMOS; PASA, 2008). Essa ciência objetiva explorar os fenômenos e as propriedades da matéria que são dependentes do seu tamanho, composição e estrutura (OLIVEIRA *et al.*, 2011).

Dentre as propriedades relacionadas ao tamanho e formato do nanomaterial destacam-se a alta razão superfície/volume e o fato de os portadores de carga estarem confinados nas dimensões reduzidas das partículas. Desta forma, todas as classes de materiais (metais, semicondutores, cerâmicas, polímeros e compósitos) podem ter suas propriedades moduladas sem que se altere sua composição química e/ou estrutural (POOLE JR; OWENS, 2003).

As áreas de aplicação da nanotecnologia abrangem praticamente todos os setores industriais e de serviços. A multiplicidade de aplicações é imensa e demanda conhecimentos multidisciplinares, baseados na física, química, biologia, medicina, computação, ciência e engenharia de materiais (OLIVEIRA *et al.*, 2011).

Na medicina, os nanomateriais vêm sendo utilizados como carreadores de fármacos, marcadores biológicos e como biossensores para o tratamento e diagnóstico de doenças (CUI *et al.*, 2021). Estudos recentes também utilizam nanomateriais para o tratamento de DNs, especificamente para a DA. Dentre os diversos tipos de nanomateriais, destacam-se os Nanotubos de Carbono (NTCs) (WARISL *et al.*, 2022).

Os NTCs foram descobertos por Iijima em 1991, através da obtenção de estruturas cilíndricas com diâmetros nanométricos (IIJIMA, 1991). Esses nanomateriais se caracterizam pelo enrolamento de uma ou várias folhas de grafeno de forma concêntrica, formando uma cavidade interna oca (OLIVEIRA *et al.*, 2011). O grafeno se caracteriza por um retículo hexagonal de átomos de carbono, formando uma estrutura bidimensional. O fechamento de folhas de grafeno leva à formação dos NTCs (MARTINEZ *et al.*, 2013).

Os NTCs apresentam um alto potencial de inovação científica e tecnológica. Na neurociência, os NTCs têm despertado interesses por serem excelentes materiais para utilização na interface com os sistemas neurais (OLIVEIRA *et al.*, 2011).

Neste contexto, o objetivo do presente trabalho é analisar e discutir a eficácia dos NTCs no tratamento das DNs, com enfoque na DA, por meio de uma revisão sistemática da literatura científica.

2 MÉTODOS

2.1 Questões de pesquisa

O presente estudo destaca três questões de investigação, na análise do uso da nanotecnologia no tratamento da DA: (Q1) Quais os tratamentos convencionais da DA? (Q2) Qual a relação entre a nanotecnologia e os novos tratamentos da DA? (Q3) Dentre os diferentes tipos de nanomateriais, qual o papel dos Nanotubos de Carbono no tratamento da DA?

2.2 Critérios de inclusão

Neste trabalho foram utilizados os seguintes critérios de inclusão: (1) Tipo de estudo: revisões sistemáticas, investigações experimentais, *in vivo* e *in vitro*; (2) Idioma e período: língua inglesa ou portuguesa, publicados entre os anos de 2003 à 2022; (3) Objeto de estudo dos trabalhos experimentais: modelo animal com DA induzida por agentes químicos ou por mutações genéticas.

2.3 Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão definidos neste trabalho foram: (1) estudos em modelo humano; (2) estudos com enfoque em outras DNs; (3) estudos com nanomateriais, sem ter como foco principal os NTCs; (4) tratamento para DA sem recursos biotecnológicos; (5) artigos duplicados e/ou repetidos.

2.4 Estratégias adotadas para a identificação dos estudos

A seleção dos estudos foi inicialmente realizada a partir dos títulos e resumos (abstracts) dos artigos científicos. Quando os títulos e/ou resumos não foram elucidativos, os artigos foram lidos na íntegra. Tais estudos foram encontrados através de pesquisas nas bases de dados NCBI (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov>) no PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) e SciELO (<http://www.scielo.org/php/index.php>). Os descritores usados para o levantamento bibliográfico

foram: “carbon nanotubes”, “treatment”, “alzheimer’s disease”, “neurodegenerative diseases”, “blood brain barrier”, “neuroscience”, “central nervous system”, e “nanotechnology”, sendo esses, adequadamente em conjunto.

Ao finalizar a seleção dos artigos científicos, os resultados de cada um deles foram comparados para assegurar a confiabilidade dos descritores selecionados. Todas as discordâncias entre os revisores foram resolvidas mediante consulta independente e/ou reunião de consenso.

2.5 Extração e síntese dos dados de interesse

Com o intuito de selecionar e organizar as informações dos artigos científicos montou-se uma Tabela (Anexo A), onde foram catalogados seus respectivos resumos, revista, autores e ano de publicação. Para a análise das referências foi considerada a relevância do estudo, a validação das informações obtidas e as conclusões dos autores em seus trabalhos. Quando as conclusões apresentavam semelhanças, realizou-se o cruzamento das informações, para análise de possíveis divergências. Todos os dados catalogados na Tabela se direcionaram para responder as questões da pesquisa.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Identificação e características dos trabalhos selecionados

O presente estudo buscou analisar o acervo bibliográfico de artigos científicos nacionais e internacionais dos últimos 19 (dezenove anos) que abordassem a aplicabilidade da nanotecnologia, especificamente dos NTCs no tratamento da DA, por meio de investigações experimentais pré-clínicas, ou através de estudos de revisões. Esse período foi escolhido, em razão do crescimento das aplicações dos nanomateriais. A partir de 2023 as aplicações biotecnológicas tornaram-se mais evidentes, adquirindo maior ênfase em pesquisas científicas. Antes dessa data, os estudos estavam mais direcionados para desenvolvimento de metodologias de síntese e técnicas de caracterização de nanomateriais.

Com base nos critérios de inclusão e exclusão adotados, 80 (oitenta) estudos foram selecionados para leitura, análise e discussão entre os revisores. Dentre esses 80 artigos

científicos, 23 foram descartados por apresentarem: (1) foco principal em outros nanomateriais; (2) pesquisas experimentais com resultados inconclusivos; (3) enfoque em outras doenças neurodegenerativas.

Nesta revisão sistemática foram excluídos os trabalhos que citavam o uso de outros nanomateriais (como os metálicos, poliméricos e semicondutores). A revisão aborda somente as aplicações de NTCs. Trabalhos citando outras doenças neurodegenerativas (Doença de Parkinson, Esclerose Múltipla, Esclerose Lateral Amiotrófica) também foram excluídos. Todos os resultados obtidos estão relacionados a DA.

3.2 Tratamentos da Doença de Alzheimer (DA)

3.2.1 Tratamentos convencionais

Os tratamentos convencionais para a DA utilizam medicamentos para certos objetivos, tais como: diminuir os distúrbios causados pela doença, estabilizar o comprometimento cognitivo, comportamental e alterar as manifestações da doença. Esses tratamentos atuais são especificamente de natureza sintomática e pretendem neutralizar o desequilíbrio do neurotransmissor acetilcolina (ACh) em pacientes com DA, o qual ocorre em razão da perda de neurônios colinérgicos (SIM *et al.*, 2020). As opções de tratamento disponíveis para DA, incluem o uso de inibidores da colinesterase (ICs), sendo os três ICs aprovados para prescrição e autorizados pelo Ministério da Saúde: rivastigmina (adesivo transdérmico ou comprimido), donepezila, e galantamina (Tabela 2) (SÁUDE, 2017).

Tabela 2. Inibidores da colinesterase autorizados atualmente pelo Ministério da Saúde para a Doença de Alzheimer.

Medicamentos	Esquemas de administração	Efeitos adversos	Mecanismo de ação
Rivastigmina (comprimido)	A dose inicial deve ser de 3 mg/dia por via oral e pode chegar a uma dose máxima de 12 mg/dia. As doses são divididas em duas administrações, junto às refeições.	Mais comuns: tontura, cefaleia, náusea, insônia e dor abdominal. Menos comuns: depressão, ansiedade, sonolência, alucinações, hipertensão e flatulência.	Previne a degradação da acetilcolina e butirilcolina no cérebro.
Rivastigmina			Previne a degradação da

(adesivo transdérmico)	O adesivo deve ser de 5 cm ² por pelo menos 4 semanas de tratamento. Adesivo passa a ser de 10 cm ² , caso se tenha boa tolerância ao de 5 cm ² . Sua aplicação é a cada 24 horas.	Mais comuns: tontura, cefaleia, náusea, vômitos, confusão e dor abdominal. Menos comuns: depressão, ansiedade, sonolência, alucinações e fraqueza.	acetilcolina e butirilcolina no cérebro.
Donepezila	Dose inicial de 5 mg/dia por via oral. A dose passa para 10 mg/dia após 4-6 semanas, devendo ser administrada ao deitar-se.	Mais comuns: insônia, náusea, vômitos, diarreia, anorexia e fadiga. Menos comuns: cefaleia, sonolência	Previne a degradação da acetilcolina no cérebro.
Galantamina	A dose inicial deve ser de 8 mg/dia, por via oral, durante 4 semanas. A dose máxima deve ser de 24 mg/dia. São administradas uma vez ao dia, pela manhã, de preferência com alimentos.	Mais comuns: náusea, vômitos, dispepsia, flatulência, tontura e sonolência. Menos comuns: hematúria, incontinência, anemia, tremor e rinite.	Previne a degradação da acetilcolina e estimula os receptores nicotínicos a libertarem mais acetilcolina no cérebro.

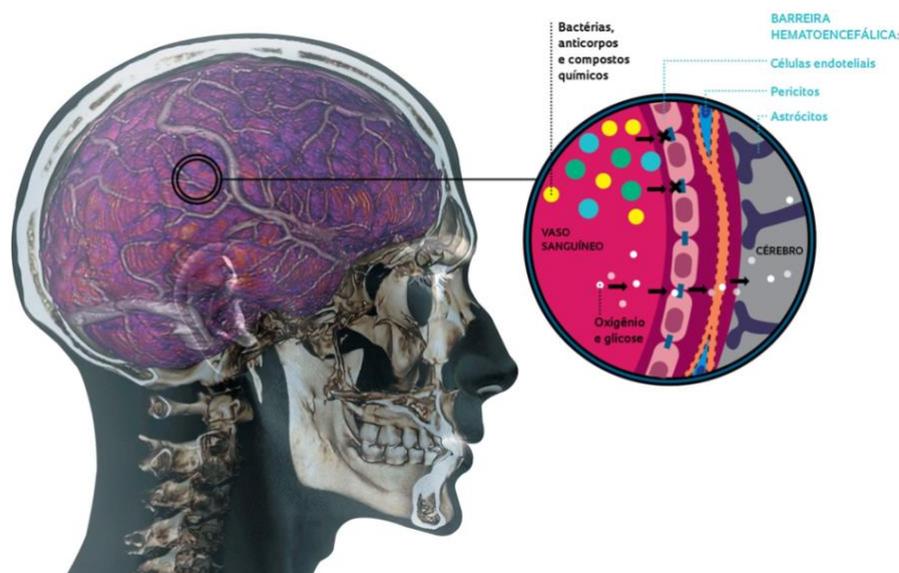
Fonte: SAÚDE (2017). ALMEIDA (2019).

Os ICs inibem a enzima acetilcolinesterase (AChE), que decompõe a ACh na fenda sináptica levando ao aumento da biodisponibilidade da ACh, compensando a perda de neurônios colinérgicos. Contudo, a eficácia desses fármacos é restrita e diversos efeitos colaterais vêm ocorrendo em doses mais altas. Como os fármacos aprovados para o tratamento da DA são exclusivamente sintomáticos, eles são incapazes de impedir ou compensar a perda neuronal e a progressão da doença (SIM *et al.*, 2020).

Nos últimos anos, os medicamentos rastreados para direcionar a patologia da DA mostraram resultados positivos em modelos celulares e animais. No entanto, a maioria deles apresentaram falhas em ensaios clínicos (CHAURASIA *et al.*, 2020). Existem certas justificativas para a ineficácia de alguns tratamentos, tais como: a baixa biodisponibilidade devido ao efeito de primeira passagem, efeitos colaterais graves em consequência da necessidade de altas doses, baixa concentração intracraniana efetiva devido à baixa capacidade de direcionamento, e outras (CHAURASIA *et al.*, 2020). Há também outros fatores que contribuem para esse obstáculo, como a complexidade do SNC e a existência de uma restrição de acesso pela BHE (OLIVEIRA *et al.*, 2011).

A BHE atua como uma barreira fisiológica do SNC (Figura 1). Ela é a barreira mais densa do corpo humano, responsável por separar especificamente o sistema vascular do sistema nervoso e manter a estabilidade relativa do SNC. Essa barreira protege o cérebro, permitindo apenas a passagem de algumas substâncias, como o oxigênio, dióxido de carbono, glicose e etanol. Em contraponto, ela também inibe o tratamento eficaz de doenças neurológicas através do mesmo mecanismo. Quando a DA acontece, a BHE bloqueia a maioria dos fármacos. Esse bloqueio acontece devido a certas características apresentadas por alguns medicamentos, como o alto peso molecular, propriedade ácido-base ou solubilidade da gordura (CUI *et al.*, 2021).

Figura 1. Representação esquemática da atuação da Barreira Hematoencefálica no Sistema Nervoso Central.



Fonte: Adaptado de AGUIAR (2017).

Normalmente, o peso molecular e a lipofilicidade das partículas, são os fatores que mais afetam a função de transporte das células endoteliais. Embora algumas partículas do fármaco sejam lipofílicas, elas eventualmente retornam à corrente sanguínea devido às bombas de efluxo que são eficazes. Simultaneamente, a BHE não permite que moléculas grandes entrem no cérebro a partir das áreas circunvizinhas, em razão do distúrbio das vias paracelulares e às conexões estreitas entre as células endoteliais (CUI *et al.*, 2021).

Apesar da BHE desempenhar um papel protetor importante, sua seletividade também apresenta grandes desafios para os tratamentos de doenças cerebrais, como a DA, devido as suas diversas restrições em relação a passagem dos fármacos (CHAURASIA *et al.*, 2020).

3.2.2 Nanoterapêutica

A DA vem aumentando sua incidência com o passar do tempo, fazendo com que seja necessário o uso de novos tratamentos, com o intuito de melhorar a qualidade de vida dos pacientes, diminuindo os seus sintomas (MORADI *et al.*, 2020). Para um fármaco chegar ao SNC e realizar sua função corretamente é imprescindível que ele passe adequadamente pela BHE. A nanomedicina e a nanoterapêutica podem desempenhar um papel importante nessa questão, ao facilitar a travessia dos medicamentos pela BHE, direcionando a liberação controlada do fármaco para o tratamento da DA (MORADI *et al.*, 2020). Pensando na restrição da BHE, a Nanotecnologia trouxe novas perspectivas para o diagnóstico e para a neuroterapia da DA (OLIVEIRA *et al.*, 2011).

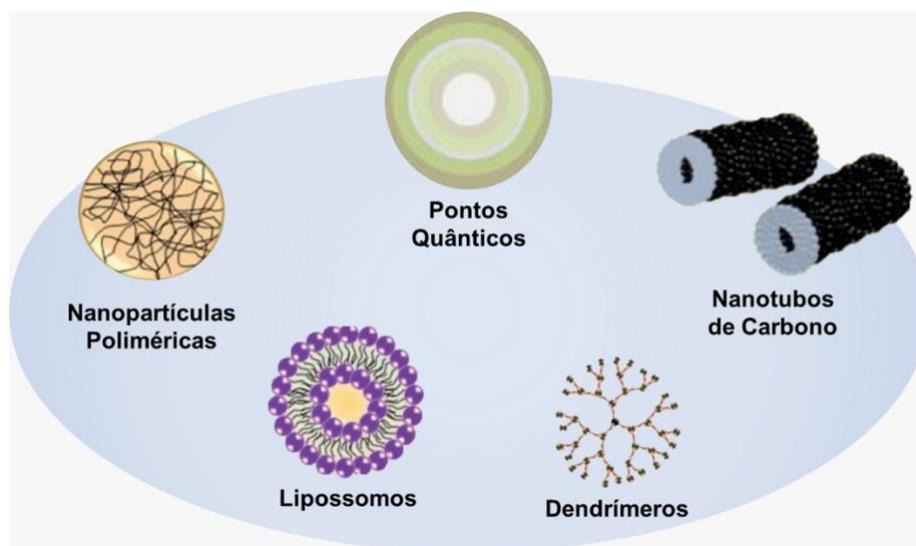
Distintas estratégias têm sido desenvolvidas para solucionar o problema da passagem dos medicamentos pela BHE. Dentre tais estratégias, a mais notável é a nano-baseada, que está entre os principais avanços na aplicação terapêutica. Em conjunto com os nanomateriais, a Nanotecnologia abre novos caminhos na ciência biomédica, assim múltiplas nanopartículas têm sido aplicadas em estudos e pesquisas cerebrais. O uso de nanomateriais fornece uma nova abordagem para o desenvolvimento de tratamentos alternativos de liberação de fármacos para todos os estágios da DA (WARIS *et al.*, 2022).

Os materiais em nanoescala apresentam excelentes propriedades ópticas, magnéticas, elétricas, químicas e mecânicas (OLIVEIRA *et al.*, 2011). Muitos nanomateriais são biodegradáveis e biocompatíveis, o que permite que eles sejam usados no fornecimento de substâncias hidrofílicas ou hidrofóbicas ao cérebro (WARIS *et al.*, 2022).

Os nanomateriais também apresentam uma alta relação superfície/volume, que permite que interajam com o sistema biológico a nível molecular. De acordo com as metodologias de síntese apresentam boa estabilidade e superfícies lábeis. Nos últimos anos, diferentes tipos e formas de nanomateriais têm sido estudados para tratar diferentes DNs (WARIS *et al.*, 2022; FABBRO; PRATO; BALLERINI, 2013).

Dentre diferentes nanomateriais estão as nanopartículas (NPs), que são usadas para tratar a DA (Figura 2). Por apresentarem dimensões menores que 100 nm, elas são capazes de penetrar barreiras biológicas, como, por exemplo, a BHE. As NPs podem ser utilizadas como meio de transporte para os medicamentos terapêuticos, entregando-os a locais específicos (WARIS *et al.*, 2022).

Figura 2. Representação esquemática das Nanopartículas mais utilizadas no tratamento da Doença de Alzheimer.



Fonte: GOYAL *et al.* (2019). KARTHIVASHAN *et al.* (2018).

Os pontos quânticos (PQs) são NPs utilizadas como agentes de tratamento de várias DNs, incluindo a DA. Possuem propriedades ópticas únicas, que os torna propícios para utilização em aplicações biomédicas. Entretanto, possuem um potencial de toxicidade, o que leva a grandes preocupações quanto a seu uso no tratamento da DA. Os PQs são partículas muito pequenas (2-10 nm), o que permite que atravessem mais facilmente a BHE, ou que se movam com a circulação sanguínea entrando no cérebro (WARIS *et al.*, 2022).

As NPs poliméricas são mais estáveis, o que permite que muitos agentes controlem a cinética dos fármacos. São compostas de polímeros naturais ou sintéticos e permitem que fármacos e substâncias sejam carregados em um estado sólido ou em solução. As NPs poliméricas são promissoras para o carregamento de fármacos ao SNC. Elas auxiliam a molécula ativa a atingir seu sítio alvo, além de protegerem o medicamento contra a degradação enzimática.

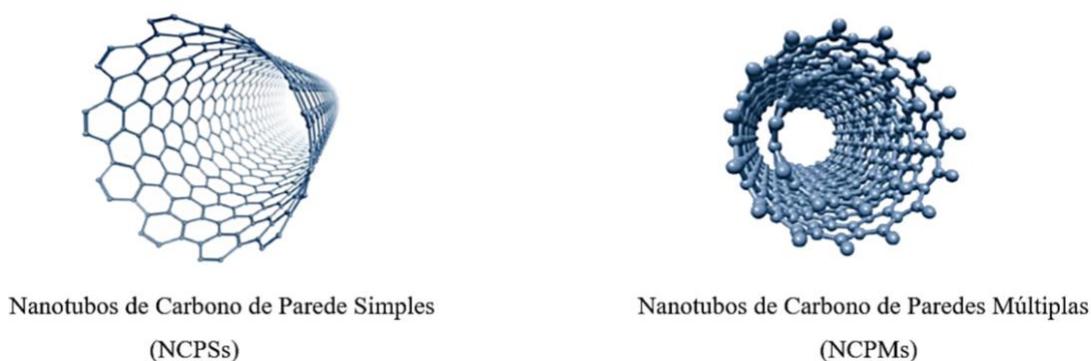
As NPs poliméricas apresentam vantagens, como: biodegradabilidade, biocompatibilidade, custo, estabilidade e são passíveis de serem incorporadas a diferentes substâncias (WARIS *et al.*, 2022).

Os NTCs apresentam excelentes propriedades físico-químicas. Características como a morfologia, condutividade e alta relação superfície/volume fazem dos NTCs excelentes dispositivos capazes de interagir com a fisiologia neuronal (FABBRO A. *et al.*, 2013).

Os NTCs são obtidos pelo enrolamento de uma ou várias folhas de grafeno de forma concêntrica (IIJIMA, 1991). O grafeno é uma das formas cristalinas do carbono e caracteriza-se por um retículo hexagonal de átomos de carbono (MARTINEZ *et al.*, 2013). Os NTCs possuem uma cavidade oca, diâmetro nanométrico e extremidades altamente reativas (ZARBIN; OLIVEIRA, 2013).

A estrutura dos NTCs divide-se em: Nanotubos de Carbono de Parede Simples (NCPSs), onde uma única folha de grafeno enrola-se sobre si mesma e em Nanotubos de Carbono de Paredes Múltiplas (NCPMs), que são um conjunto de folhas de grafeno enroladas de forma concêntrica. Suas dimensões normalmente variam de 0,4-2 nm de diâmetro para os NCPSs e de 2-100 nm para os NCPMs, já seu comprimento pode ser de 1-100 μm , como ilustrado na Figura 3 (ZARBIN; OLIVEIRA, 2013; OLIVEIRA *et al.*, 2011), Essa estrutura é constituída de átomos de carbono ligados entre si em configurações sp^2 (OLIVEIRA *et al.*, 2011).

Figura 3. Representação esquemática da estrutura dos Nanotubos de Carbono.



Fonte: ZARBIN; OLIVEIRA (2013).

Os NCPSs podem apresentar características metálicas ou semicondutoras e os NCPMs sempre apresentam condutividade metálica (ZARBIN; OLIVEIRA, 2013). Além disso, os NCPSs

são mais adequados à modelação computacional do que os NCPMs, por apresentarem uma maior facilidade na descrição estrutural. Em contraponto, os NCPMs são sintetizados com maior facilidade e com menor custo do que os de parede simples (MARTINEZ *et al.*, 2013).

Os métodos de síntese dos NTCs têm sido desenvolvidos para obtenção de nanotubos puros para utilização em estudos fundamentais ou aplicados. As principais técnicas de síntese, são: métodos a altas temperaturas, que incluem descarga por arco elétrico e ablação a laser; e métodos a temperaturas moderadas, que engloba a deposição química à vapor assistido por um metal catalisador (MARTINEZ *et al.*, 2013).

Devido a suas diversas atuações, os NTCs podem ser a chave para o tratamento das DNs. Tais nanomateriais são capazes de passar pela circulação sistêmica prolongada, aumentando ao mesmo tempo o acúmulo de fármacos, a permeabilidade, efeitos de retenção, estabilidade e disponibilidade em locais desejados (MORADI *et al.*, 2020). Com o intuito de penetrar a BHE de forma mais eficiente, os NTCs também podem direcionar os fármacos aos locais das lesões. Tais características tornam os NTCs, nanomateriais promissores para o tratamento da DA (MORADI *et al.*, 2020).

Os nanomateriais aparecem como candidatos promissores na nanoterapêutica. As novas características das diferentes NPs e o desenvolvimento de processos relacionados às sínteses e funcionalização dessas, possibilitam uma gama de aplicações biológicas e biomédicas (LU *et al.*, 2009). Elas podem ser produzidas de forma controlada e podem ser projetadas como plataformas biocompatíveis capazes de promover a regeneração neuronal em áreas de lesões e contribuir sinergicamente para a entrega controlada e localizada de fármacos.

3.2.2.1 Nanotubos de carbono e a Doença de Alzheimer

Os estudos mais aprofundados em relação aos NTCs são fundamentais na busca de diagnósticos e tratamentos mais precisos. Os NTCs apresentam uma alta versatilidade, fazendo com que sejam explorados em diferentes áreas de pesquisa e aplicação (WARIS *et al.*, 2022).

Na Biotecnologia, os NTCs recebem destaque na área médica. Dentre as aplicações médicas destacam-se os dispositivos biossensores; as tecnologias de entrega de fármacos (*Drug Delivery*); avanços no estudo e elucidação de estruturas celulares (Biologia Celular) e crescimento e diferenciação de células (Engenharia de Tecidos) (MOTA, 2021). Trabalhos

também destacam o uso de NTCs em próteses neurais, como marcadores biológicos e vetores de DNA na terapia gênica (OLIVEIRA *et al.*, 2011).

Segundo Moradi *et al.* (2020), os sistemas de entrega como NTCs e NPs inorgânicas são capazes de passar pela circulação sistêmica prolongada aumentando o acúmulo de fármacos e seu efeito de retenção, permeabilidade, disponibilidade e estabilidade para os locais desejados. Tais nanomateriais podem modular a liberação do fármaco e contribuir para obtenção de imagens e monitoramento da sua ação. Além disso, como são sensíveis a estímulos como temperatura, pressão, pH e campos magnéticos, os NTCs se tornam uma ótima alternativa para a nanofarmacologia (MORADI *et al.*, 2020).

Em consequência de suas estruturas e propriedades físico-químicas, os NTCs são uma estratégia promissora para rastrear e tratar doenças do SNC. Tais nanomateriais, podem ser utilizados para diagnosticar e tratar patologias neurológicas, como a DA (WARIS *et al.*, 2022).

Lohan e colaboradores (2017) utilizaram animais acometidos pela DA, especificamente ratos. Com o uso dos NCPMs carregados com berberina (BRB) revestidos com fosfolipídio e polissorbato, houve o restabelecimento do comprometimento da memória e a redução da DA, a qual foi induzida por β -amilóide (A β), agente causador da DA, em comparação com sua forma livre (LOHAN *et al.*, 2017). Após anos de pesquisa, a maior parte dos dados indica que o A β é o principal iniciador da cascata patogênica da DA. Novas evidências apontam a atuação do A β como uma espécie de gatilho no processo inicial dessa doença (MUSIEK; HOLTZMAN, 2015). Sendo assim, estudos relacionados ao A β e NCPMs podem auxiliar no entendimento de fatores relacionados a redução da DA.

Yang *et al.* (2010) desenvolveram com êxito NCPSs transportadores do neurotransmissor acetilcolina (ACh). Uma vez que a DA é causada pela diminuição da ACh do sistema nervoso colinérgico em consequência da incompetência dos neurônios em sintetizá-lo, sua administração no cérebro pode amenizar a demência dos pacientes. No entanto, a ACh livre não é capaz de entrar no cérebro em razão das suas fortes polaridades e fácil decomposição no sangue. Com isso, atualmente, a ACh cerebral só tem uma elevação devido a administração clínica de certos inibidores leves de acetilcolinesterases, os quais hidrolisam a ACh (YANG *et al.*, 2010).

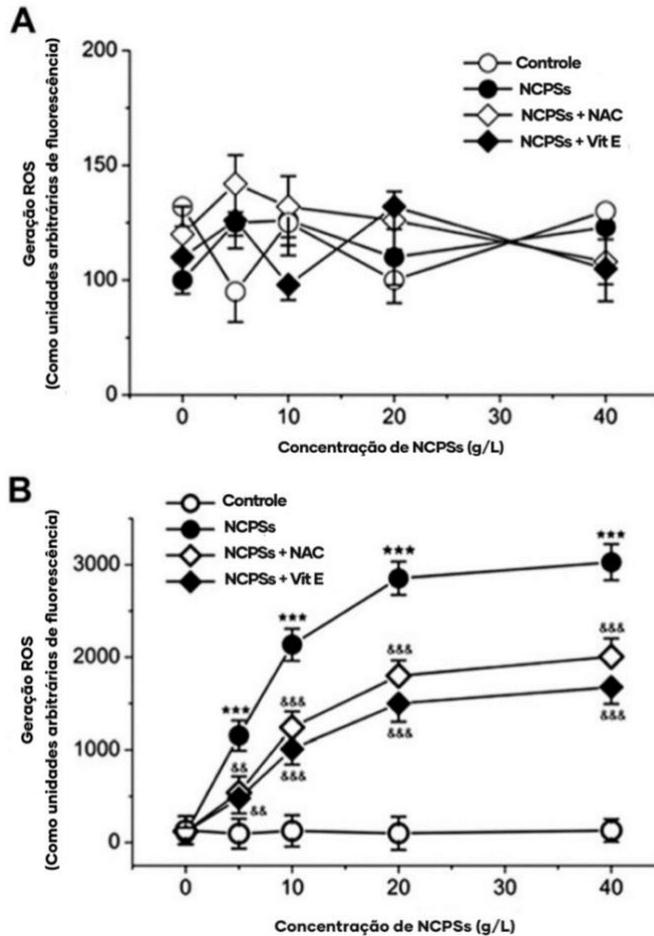
NCPSs desenvolvidos por Yang e colaboradores (2010) possuem a capacidade de absorver compostos inorgânicos e produtos químicos orgânicos, assim como a capacidade de entrar no cérebro via axônios nervosos. Tais características os tornam ideais para a entrega de

moléculas de ACh que é composta por um grupo acetil e um grupo quaternário de amônio, permitindo assim, sua fácil absorção pelos NCPSs. Os efeitos curativos satisfatórios na DA experimental indicaram que os NCPSs entregaram com sucesso a ACh ao cérebro. Devido ao fato de estarem dentro do cérebro, eles entram nos lisossomos dos neurônios e liberam ACh, (YANG *et al.*, 2010).

Através dessas pesquisas foi possível constatar que os NCPSs podem transportar ACh para os lisossomos dos neurônios, alcançando efeitos terapêuticos satisfatórios, enquanto seus efeitos toxicológicos podem ser evitados ao manter de forma precisa as doses abaixo de 300 mg/kg, garantindo assim, que os NCPSs entrem apenas nos lisossomos, que são as organelas alvo farmacológicas, enquanto poucos, ou nenhum, entre nas mitocôndrias, que são as organelas alvo da toxicidade (YANG *et al.*, 2010).

Yang e colaboradores (2010) comprovaram que os NCPSs não danificam os lisossomos, embora eles sejam suas organelas preferidas na distribuição. Por isso, os lisossomos podem ser empregados como organelas alvo farmacológicas dos NCPSs. O NCPSs-ACh foi um sistema de entrega de fármacos sensível ao pH que destinou com sucesso ACh no cérebro com bons efeitos curativos na DA experimental, concedendo boas evidências para o uso dos lisossomos como organelas alvo. A distribuição seletiva de NCPSs nos lisossomos em neurônios e neuritos é benéfica para que a liberação de ACh desenvolva a função de transmissor. Os NCPSs não induziram a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) em lisossomos (Figura 4A). Contudo, nas mitocôndrias (Figura 4B), há a produção das ROS, demonstrando assim, o motivo pelo qual elas são as organelas alvo direto do dano dos NCPSs (YANG *et al.*, 2010).

Figura 4. Relação entre dano lisossomal e dano mitocondrial (in vitro). Efeitos dos NCPSs na produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) em lisossomos (Gráfico A) e mitocôndrias (Gráfico B).



Fonte: Adaptado de YANG et al. (2010).

Estudos mostram que NTCs podem ser modificados através da funcionalização, isto é, adsorção ou ligação de átomos ou moléculas às suas paredes ou extremidades. Segundo Patlolla e colaboradores (2009), essa funcionalização resulta em uma menor toxicidade celular, aumentando o seu potencial de aplicação nas áreas biológicas e médicas. A funcionalização permite que os NTCs sejam mais biocompatíveis, facilitando a interação com moléculas orgânicas, biológicas ou com outros grupos químicos, como fármacos ou até mesmo o DNA. Essa etapa possibilita melhorias nas aplicações dos nanomateriais e interações com macromoléculas celulares (PATLOLLA; PATLOLLA; TCHOUNWOU, 2009).

Bardi et al. (2013) pesquisaram a funcionalização dos NTCs. No estudo, eles focaram no uso de NCPMs e em NCPMs quimicamente funcionalizados (f-NCPMs) para analisar os padrões resultantes de internalização e respostas celulares. A distribuição parenquimatosa e a localização intracelular dos f-NCPMs foram avaliadas por exame histológico e microscopia eletrônica de transmissão (MET) dois dias e duas semanas após a injeção estereotáxica, assim como em Patlolla et al. (2009). A resposta inflamatória do tecido neural vizinho à presença de f-NCPMs também foi examinada, especialmente em relação à expressão de citocinas e ativação de células gliais (BARDI *et al.*, 2013).

Por meio desse estudo de Bardi e colegas (2013), constatou-se que o tipo de funcionalização química utilizada para alterar a superfície dos f-NCPMs induziu diferenças significativas na localização dos NTCs e padrões de distribuição dentro do parênquima cerebral, em conjunto com distintas diferenças na absorção celular e reatividade inflamatória (BARDI *et al.*, 2013). Estudos relacionados a funcionalização permite um melhor entendimento sobre a interação entre novos nanomateriais e estruturas celulares. A funcionalização pode influenciar na biocompatibilidade dos NTCs e auxiliar o direcionamento dos mesmos a alvos específicos.

De acordo com os estudos de Fabbro e colaboradores (2013), para beneficiar a biocompatibilidade dos NTCs em termos de degradação e eliminação do corpo, o uso desses nanomateriais puros em estudos *in vitro* e sua funcionalização com várias porções bioativas é um pré-requisito para futuras aplicações *in vivo*. Além disso, a funcionalização dos NTCs proporciona uma ferramenta poderosa para projetar novos andaimes, com melhor desempenho na promoção do crescimento neuronal e alongamento de neuritos (FABBRO; PRATO; BALLERINI, 2013). Diferentes grupos funcionais podem ser utilizados para conectar NTCs à diferentes substratos e direcionar o crescimento celular.

Os NTCs apresentam propriedades eletrônicas, atributos estruturais e efeitos biológicos, que são adequados para o crescimento e viabilidade das células. Tais características permitem que eles sejam utilizados como andaimes isolados, ou até mesmo associados com outros materiais biodegradáveis (MORADI *et al.*, 2020). Objetivando melhorias na capacidade regenerativa do SNC, a fabricação de andaimes é capaz de controlar (e sintonizar seletivamente) a adesão celular para gerir o crescimento axonal e a fisiologia neuronal (FABBRO; PRATO; BALLERINI, 2013). Devido às propriedades mecânicas e eletrônicas dos NTCs, eles podem ser utilizados como substratos resistentes para transmissão de sinais elétricos.

As aplicações dos NTCs como andaimes, têm como intuito promover a neuroengenharia, para alguns fins, como a neuroproteção, diferenciação neuronal, regeneração, interface e estimulação (MORADI *et al.*, 2020). Um exemplo de diferenciação de neurônios está no estudo de Malarkey e colaboradores (2009). Nele, os autores destacaram que os NTCs podem ser utilizados como bons condutores elétricos e andaimes. Constatou-se que o nível de condutividade específica dos NTCs foi fundamental para mediar o crescimento e a diferenciação neuronal (MALARKEY *et al.*, 2009).

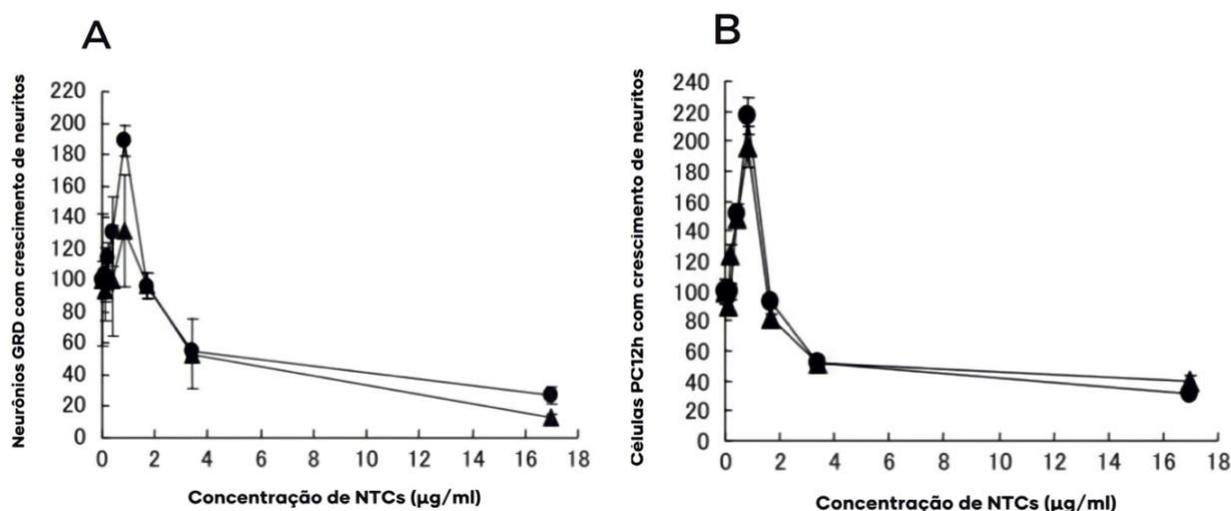
No estudo de Malarley et al. (2009), houve a pulverização de uma solução de NTCs funcionalizados com polietilenoglicol (PEG) em suportes de vidro a fim de produzir filmes de diferentes espessuras e condutividade. Esses filmes foram usados como substratos para o crescimento de neurônios hipocampais dissociados. A variação nas condutividades não afetou o número de neuritos emergindo, ou o número de cones de crescimento. A condutividade e a carga de superfície dos NTCs são fundamentais para o impacto de tais andaimes no crescimento neuronal e, portanto, podem ser ajustados para maximizar a capacidade desses nanomateriais impactarem o crescimento neuronal (MALARKEY *et al.*, 2009).

De acordo com Jakubek e colaboradores (2009), a compatibilidade com células eletricamente ativas pode ser a chave para o sucesso dos NTCs na neurotecnologia. No entanto, alguns experimentos utilizando essas NPs como suporte para proliferação neuronal levaram a crescimentos celulares alterados. Tais alterações foi em razão ao estudo dos padrões de neurites, que assim como na pesquisa realizada por Moradi et al. (2020), foram cultivados em andaimes de NTCs que, por sua vez, revelaram o crescimento alterado de neurites. Já os neurônios cultivados na presença dos NCPSs solúveis em água evidenciaram padrões de crescimento similares aos cultivados em andaimes de NTCs, que foram provavelmente resultantes da interferência de endocitose estimulada dos NTCs na solução externa da célula (JAKUBEK *et al.*, 2009).

Jakubek et al. (2009), sugere, portanto, que os NTCs alteram as funções celulares dependentes de cálcio dos neurônios em crescimento. Nos neurônios, esses canais controlam a entrada de cálcio que leva a liberação do transmissor, expressão gênica, excitabilidade neuronal e extensão do cone de crescimento. Canais iônicos de cálcio dependentes de voltagem disfuncionais estão implicados em uma série de doenças e distúrbios, e são alvos de muitos fármacos e neurotransmissores (JAKUBEK *et al.*, 2009).

Outra pesquisa realizada por Matsumoto et al. (2010) indicou que os NCPMs carregados com Fator de Crescimento Neural (FCN) promoveram a diminuição da neurite em neurônios ganglionares da raiz dorsal e células PC12h *in vitro*. As células PC12h se distinguem em células semelhantes a neurônios com neurites após estimulação de FCN. Neurônios do Gânglio da Raiz Dorsal (GRD) e células PC12h foram cultivados com NTCs e FCN. A quantidade de neurônios com elevações neuríticas maiores do que o comprimento do corpo celular foi comparada (Figura 5) (MATSUMOTO *et al.*, 2010).

Figura 5. Efeitos de NTCs funcionalizados no número de neurônios GRD com crescimento de neuritos (A). Efeitos de NTCs funcionalizados no número de células PC12h com crescimento de neuritos (B).



Fonte: Adaptado de MATSUMOTO et al. (2010).

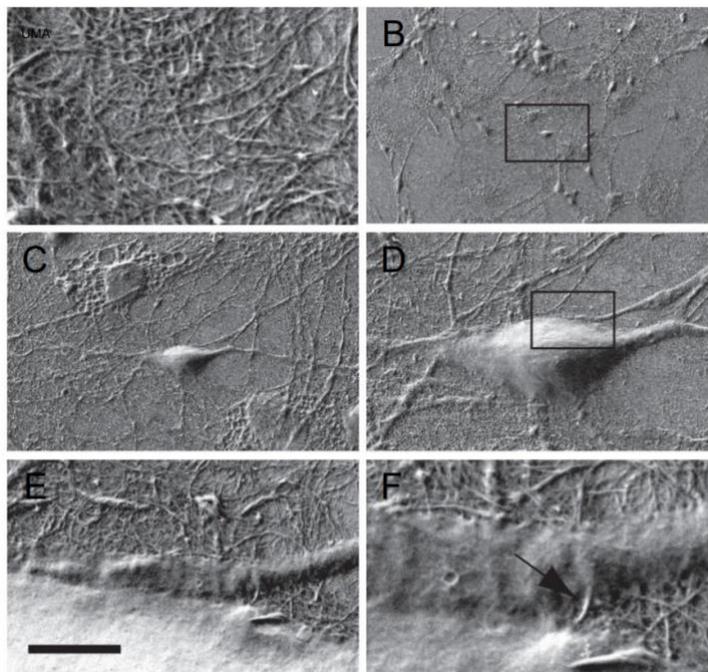
De acordo com Matsumoto e colegas (2010), os NTCs não tiveram efeitos significativos no crescimento de neurites na ausência de FCN. Já na presença desse fator de crescimento, os NTCs estimularam de forma expressiva o crescimento de neuritos dependentes da dose. Os maiores números de neurônios com crescimento de neuritos foram alcançados em meios de cultura com neurônios GRD e células PC12h (MATSUMOTO *et al.*, 2010). Observa-se que a associação do FCN aos NTCs estimula o crescimento de neuritos. Estudos relacionados a essa associação precisam ser explorados.

Mazzatenta et al. (2007) evidenciaram que a exploração dos NTCs em dispositivos biomédicos carece de um conhecimento em relação as suas ações sobre os neurônios, sobretudo

no que tange à excitabilidade neuronal, alterações na condutância iônica e em vias de sinalização intracelular, com o intuito de minimizar interações indesejáveis. Já em relação a biocompatibilidade dos NTCs, em cultura de neurônios hipocampais, os NCPSs estimulam a atividade do circuito cerebral, sem quaisquer alterações na proliferação, morfologia ou adesão celular, decorrentes do contato com os nanomateriais (MAZZATENTA *et al.*, 2007).

Ainda segundo a pesquisa de Mazzatenta e colaboradores (2007), ao utilizarem os NCPSs, eles retrataram um aumento da frequência de correntes pós-sinápticas espontâneas em neurônios hipocampais e uma maior excitabilidade. Desse modo, os NTCs são capazes de despolarizar e hiperpolarizar a membrana neuronal por meio de interações sinápticas, permitindo estimulação contínua e criação de novos circuitos neuronais. Neste estudo, imagens de microscopia eletrônica de varredura (MEV) (Figura 6) mostraram neurônios morfologicamente normais e aderidos ao substrato, revelando um íntimo contato entre neurônio e NTC, e a estabilidade da interface elétrica (MAZZATENTA *et al.*, 2007).

Figura 6. Imagens de MEV de neurônios hipocampais cultivados em NCPSs. Ampliação dos NCPSs (Imagem A). Neurônios cultivados em NCPSs. Observa-se a morfologia saudável dos neurônios e o crescimento de neurites anexadas à superfície NCPSs (Imagens B-D). Em ampliações, os contatos íntimos entre os feixes de NCPSs e a membrana neuronal (Imagens E e F). Barra de escala: A, 1 μm ; B, 200 μm ; C, 25 μm ; D, 10 μm ; E, 2 μm ; F, 450 nm.



Fonte: MAZZATENTA *et al.* (2007).

Os NTCs também são eficazes como superfícies de crescimento para neurônios e no aumento da transmissão do sinal neuronal. Resultados descritos por Mazzatenta et al. (2007) e Oliveira et al. (2011) destacam a necessidade da padronização dos protocolos para avaliação da toxicidade e melhor determinação de parâmetros experimentais utilizando NTCs, como: concentração, funcionalização superficial e tempo de exposição celular (MAZZATENTA *et al.* 2007; OLIVEIRA *et al.*, 2011). Estudos comparando as características dos NCPSs e NCPMs também podem mostrar diferenças significativas no crescimento celular e na transmissão de sinal neuronal.

O avanço das pesquisas dos NTCs tem auxiliado nas aplicações terapêuticas em diferentes distúrbios neuropatológicos, tanto *in vitro*, quanto *in vivo*. Waris e colaboradores (2022) destacaram que os NTCs sintetizados pela deposição química à vapor (DQV) mostraram aplicações mais satisfatórias devido algumas propriedades: capacidade de condução elétrica, forte propriedade mecânica, rendimento e baixo custo. Em ensaios clínicos, NTCs podem demonstrar toxicidade em ambiente biológico. Contudo, sua eficácia e efeitos colaterais dependem de diversos fatores, como tempo de exposição, pureza, concentração, superfície e células alvo nas aplicações (WARIS *et al.*, 2022).

Os NTCs podem atuar como suporte para o crescimento neuronal e como interfaces elétricas, a fim de estimular atividades sinápticas. Eles também vêm sendo utilizados para o carreamento de fármacos, genes ou biomoléculas (OLIVEIRA *et al.*, 2011). Os NTCs podem ser a chave para o tratamento das DNs. Estudos mostram que tais nanomateriais são capazes de passar pela circulação sistêmica, aumentando ao mesmo tempo o acúmulo de fármacos, permeabilidade, efeito de retenção, estabilidade e disponibilidade para os locais desejados. Com o intuito de penetrar a BHE de forma mais eficiente, os NTCs também podem direcionar os fármacos aos locais das lesões (MORADI *et al.*, 2020). Tais características tornam os NTCs nanomateriais promissores para o tratamento da DA.

4 CONCLUSÃO

Os NTCs apresentam um grande potencial para as aplicações na biotecnologia e na biomedicina. Esses novos materiais apresentam diversas propriedades físico-químicas que estão relacionadas à sua estrutura e composição. Além da composição e estrutura química, características como a morfologia, condutividade e alta relação superfície/volume fazem dos NTCs excelentes dispositivos capazes de interagir com biomoléculas e estruturas celulares.

De acordo com as características dos NTCs, suas propriedades elétricas podem ser moduladas. Os NCPSs podem apresentar características metálicas ou semicondutoras. Os NCPMs apresentam condutividade metálica. Os NTCs apresentam uma estrutura constituída de átomos de carbono ligados entre si em configurações sp^2 . Esse tipo de ligação confere a esses materiais uma alta resistência mecânica. Esta resistência é associada a uma rara propriedade de flexibilidade, pois os NTCs podem ser dobrados, tensionados e flexionados sem que haja destruição de sua estrutura.

NTCs também podem apresentar uma alta reatividade em suas extremidades abertas. Essa característica possibilita a realização de uma série de modificações químicas a partir de reações de funcionalização. Eles também possuem uma cavidade oca, que pode ser utilizada como moldes para o crescimento de diferentes tipos de materiais e estruturas celulares. As cavidades ocas desses nanomateriais também são importantes para a conjugação de fármacos e biomoléculas.

Devido a suas características e funcionalidades, os NTCs podem ser utilizados como agentes carreadores, com a finalidade de penetrar a BHE e entregar fármacos aos locais de lesão. Os NTCs vêm sendo candidatos promissores para o tratamento de algumas DNs, como a DA. A dimensão desses materiais pode permitir uma melhor interação com a BHE expondo diferentes substâncias ao SNC.

Os NTCs também vêm sendo explorados como substratos para crescimento neuronal. Suas propriedades elétricas os tornam materiais promissores para interfaces elétricas relacionadas aos estímulos das atividades sinápticas. O desenvolvimento de próteses neurais pode favorecer a sobrevivência de neurônios danificados, ou crescimento axonal e transmissão de sinal sináptico neuronal. O uso de NTCs como agentes de suporte para crescimento celular promete contrastar o comprometimento funcional que segue a perda ou degeneração neuronal. As propriedades físico-químicas desses nanomateriais permitem diferentes perspectivas para o tratamento da DA.

No entanto, vários pontos relativos à estrutura, biocompatibilidade e mecanismos de interação nanotubo-neurônio permanecem sem esclarecimento, o que impede que tais materiais sejam mais bem explorados científica e comercialmente. Pesquisas referentes à neurotoxicidade dos NTCs são inópias e encontram-se em expansão. A regulamentação de uso desses nanomateriais também é um fator em discussão. Nesse contexto, pesquisas relacionadas aos processos de síntese, purificação, funcionalização e toxicidade dos NTCs podem auxiliar diferentes aplicações biomédicas.

Deve-se garantir que os NTCs estejam livres de resíduos e sem defeitos estruturais. Para isso, observa-se a necessidade de uma padronização das suas metodologias de síntese. A funcionalização adequada desses nanomateriais também possibilita melhorias em sua aplicação. Os NTCs precisam apresentar grupos funcionais compatíveis à aplicação. Isso possibilita uma melhor biocompatibilidade para aplicações relacionadas a entrega de fármacos, crescimento, adesão e interação das culturas neuronais com diferentes substratos.

Os avanços nessas questões dependem de abordagens científicas multidisciplinares, combinando o conhecimento científico com experiências clínicas. Se essas áreas trabalharem de forma integrada para o desenvolvimento da nanoneuromedicina, novos fármacos e dispositivos implantáveis chegarão às clínicas, revolucionando as condutas terapêuticas atuais e conferindo novas perspectivas aos pacientes com DNs.

O desenvolvimento de estratégias efetivas utilizando NTCs como suporte à neuroregeneração pode ser a chave para o sucesso do tratamento de DNs como a DA.

REFERÊNCIAS

AGUIAR. **Uma chave para entrar no cérebro**. 2017. Disponível em: https://revistapesquisa.fapesp.br/wp-content/uploads/2017/06/054-55_barreira_256.pdf. Acesso em: 13 dez. 2022.

ALMEIDA, Ana Rita. **O potencial de alguns fármacos naturais para o tratamento de doenças neurodegenerativas | Estudo Geral**. 17 jul. 2019. Disponível em: <https://estudogeral.uc.pt/handle/10316/88322>. Acesso em: 16 mai. 2022.

ALVES. **Dia Mundial de Conscientização da Doença de Parkinson | Biblioteca Virtual em Saúde MS**. 2021. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/dia-mundial-de-conscientizacao-da-doenca-de-parkinson/>. Acesso em: 3 jun. 2022.

ALVES. **“Eu me conecto, nós nos conectamos”**: 30/5 – Dia Mundial da Esclerose Múltipla | Biblioteca Virtual em Saúde MS. 2021. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/eu-me-conecto-nos-nos-conectamos-30-5-dia-mundial-da-esclerose-multipla/>. Acesso em: 3 jun. 2022.

ALZHEIMER. 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/a/alzheimer>. Acesso em: 3 jun. 2022.

AMIN, Faiz Ul et al. Osmotin-loaded magnetic nanoparticles with electromagnetic guidance for the treatment of Alzheimer's disease. **Nanoscale**, v. 9, n.30, p. 10619-10632, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1039/c7nr00772h>. Acesso em: 8 ago. 2022.

ANDRADE, CAIO. **Aplicação da nanotecnologia no tratamento da perda auditiva sensorineural**: uma revisão sistemática. 2018. 47 p. Monografia — Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2018.

BARDI, Giuseppe et al. Functionalized Carbon Nanotubes in the Brain: Cellular Internalization and Neuroinflammatory Responses. **PLoS ONE**, v. 8, n. 11, p. e80964, 18 nov. 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0080964>. Acesso em: 21 dez. 2022.

BARDI, Giuseppe et al. Pluronic-coated carbon nanotubes do not induce degeneration of cortical neurons in vivo and in vitro. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and medicine**, v. 5, n. 1,

p. 96-104, mar. 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.nano.2008.06.008>. Acesso em: 15 ago. 2022.

BRAMBILLA, Davide et al. Nanotechnologies for Alzheimer's disease: diagnosis, therapy, and safety issues. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine**, v. 7, n. 5, p. 521-540, out. 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.nano.2011.03.008>. Acesso em: 2 jun. 2022.

BRIER, Matthew R. et al. Tau and A β imaging, CSF measures, and cognition in Alzheimer's disease. **Science Translational Medicine**, v. 8, n. 338, p. 338ra66, 11 maio 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaf2362>. Acesso em: 17 dez. 2022.

CANO, Amanda et al. Nanomedicine-based technologies and novel biomarkers for the diagnosis and treatment of Alzheimer's disease: from current to future challenges. **Journal of Nanobiotechnology**, v. 19, n. 1, 29 abr. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12951-021-00864-x>. Acesso em: 23 set. 2022.

CHAURASIA, Himani et al. Therapeutic Potentials of Nanomedicine for Brain Disorders. In: CHAURASIA, Himani et al. **Advances in Neuropharmacology**. Includes bibliographical references and index.: Apple Academic Press, 2020. p. 593-608. ISBN 9780429242717. Disponível em: <https://doi.org/10.1201/9780429242717-27>. Acesso em: 1 dez. 2022.

CHEN, Po-Hsuan; HSIAO, Kuang-Ming; CHOU, Cheng-Chung. Molecular characterization of toxicity mechanism of single-walled carbon nanotubes. **Biomaterials**, v. 34, n. 22, p. 5661-5669, jul. 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2013.03.093>. Acesso em: 4 ago. 2022.

CONHECER a demência, conhecer o Alzheimer: o poder do conhecimento – Setembro, Mês Mundial do Alzheimer | Biblioteca Virtual em Saúde MS. 2021. Disponível em: <https://bvsm.sau.de.gov.br/conhecer-a-demencia-conhecer-o-alzheimer-o-poder-do-conhecimento-setembro-mes-mundial-do-alzheimer/>. Acesso em: 2 jun. 2022.

CUI, Weitong et al. Application of Nanomaterials in Neurodegenerative Diseases. **Current Stem Cell Research & Therapy**, v. 16, n. 1, p. 83-94, 1 dez. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.2174/1574888x15666200326093410>. Acesso em: 21 jul. 2022.

DU, Xiaoguang; WANG, Xinyi; GENG, Meiyu. Alzheimer's disease hypothesis and related therapies. **Translational Neurodegeneration**, v. 7, n. 1, 30 jan. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s40035-018-0107-y>. Acesso em: 2 nov. 2022.

ESCLEROSE Lateral Amiotrófica (ELA). 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/e/ela#:~:text=O%20que%20é%20ELA%20-%20Esclerose,acarreta%20em%20paralisia%20motora%20irreversível>. Acesso em: 3 jun. 2022.

FABBRO, Alessandra; PRATO, Maurizio; BALLERINI, Laura. Carbon nanotubes in neuroregeneration and repair. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 65, n. 15, p. 2034-2044, dez. 2013a. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2013.07.002>. Acesso em: 10 jan. 2023.

GOPALAN, Divya et al. Receptor specific, stimuli responsive and subcellular targeted approaches for effective therapy of Alzheimer: Role of surface engineered nanocarriers. **Journal of Controlled Release**, v. 319, p. 183-200, mar. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2019.12.034>. Acesso em: 2 jun. 2022.

GOYAL, Amit K. et al. Application and Perspective of pH-Responsive Nano Drug Delivery Systems. In: GOYAL, Amit K. et al. **Applications of Targeted Nano Drugs and Delivery Systems**. [S.l.]: Elsevier, 2019. p. 15-33. ISBN 9780128140291. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-814029-1.00002-8>. Acesso em: 3 nov. 2022.

HANIU, Hisao et al. Proteomics-based safety evaluation of multi-walled carbon nanotubes. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 242, n. 3, p. 256-262, 1 fev. 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.taap.2009.10.015>. Acesso em: 10 set. 2022.

IJJIMA, Sumio. Helical microtubules of graphitic carbon. **Nature**, v. 354, n. 6348, p. 56-58, nov. 1991. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/354056a0>. Acesso em: 10 jan. 2023.

JAKUBEK, Lorin M. *et al.* The inhibition of neuronal calcium ion channels by trace levels of yttrium released from carbon nanotubes. **Biomaterials**, v. 30, n. 31, p. 6351-6357, out. 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2009.08.009>. Acesso em: 18 dez. 2022.

KAFA, Houmam et al. The interaction of carbon nanotubes with an in vitro blood-brain barrier model and mouse brain in vivo. **Biomaterials**, v. 53, p. 437-452, jun. 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2015.02.083>. Acesso em: 6 jun. 2022.

KARTHIVASHAN, Govindarajan et al. **Therapeutic strategies and nano-drug delivery applications in management of ageing Alzheimer's disease**. 2018. Disponível em:

<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10717544.2018.1428243>. Acesso em: 29 mai. 2022.

LAZZARETTI, Luísa; HUPFFER, Haide. **NANOTECNOLOGIA E SUA REGULAMENTAÇÃO NO BRASIL**. 2019. Disponível em: <https://periodicos.feevale.br/seer/index.php/revistagestaoedesenvolvimento/article/view/1792/2432>. Acesso em: 6 jun. 2022.

LOHAN, Shikha et al. Anti-Alzheimer's potential of berberine using surface decorated multi-walled carbon nanotubes: A preclinical evidence. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 530, n. 1-2, p. 263-278, set. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.07.080>. Acesso em: 2 jun. 2022.

LOREIRO, Iolanda. **Doenças Neurodegenerativas**. 2009. Disponível em: <https://www.psicologia.pt/artigos/textos/A0990.pdf>. Acesso em: 3 jun. 2022.

LU, F.; GU, L.; MEZIANI, M. J.; WANG, X.; LUO, P. G.; VECA, L. M.; CAO, L.; SUN, Y. P. Advances in Bioapplications of Carbon Nanotubes. **Advanced Materials**. v. 21, ed. 2, p.139-152, 2009.

LUO, Shen et al. Application of Iron Oxide Nanoparticles in the Diagnosis and Treatment of Neurodegenerative Diseases With Emphasis on Alzheimer's Disease. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, v. 14, 28 fev. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fncel.2020.00021>. Acesso em: 30 jul. 2022.

MACHADO, Luiza; MOURA, Angela. **NANOTUBO DE CARBONO COMO ABORDAGEM TERAPÊUTICA NAS DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS**. 2016. Disponível em: <https://www.feevale.br/Comum/midias/2f2e9f0f-96ec-40f9-9594-d09679968a7d/Nanotubo%20de%20carbono%20como%20abordagem%20terapêutica%20nas%20doenças%20neurodegenerativas.pdf>. Acesso em: 18 mai. 2022.

MALARKEY, Erik B. et al. Conductive Single-Walled Carbon Nanotube Substrates Modulate Neuronal Growth. **Nano Letters**, v. 9, n. 1, p. 264-268, 14 jan. 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/nl802855c>. Acesso em: 21 dez. 2022.

MARTINEZ, Luisa. et al. **Nanotubos e Grafeno: Os primos mais jovens na família do carbono!**. 2013. Disponível em: <https://core.ac.uk/download/pdf/153409868.pdf>. Acesso em: 31 mai. 2022.

MATSUMOTO et al. Stimulation of neuronal neurite outgrowth using functionalized carbon nanotubes. **Nanotechnology**, v. 21, n. 11, p. 115101, 22 fev. 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1088/0957-4484/21/11/115101>. Acesso em: 17 dez. 2022.

MAZZATENTA, A. et al. Interfacing Neurons with Carbon Nanotubes: Electrical Signal Transfer and Synaptic Stimulation in Cultured Brain Circuits. **Journal of Neuroscience**, v. 27, n. 26, p. 6931-6936, 27 jun. 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1523/jneurosci.1051-07.2007>. Acesso em: 19 dez. 2022.

MINISTÉRIO da Saúde. 2017. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2017/poc0013_08_12_2017.html. Acesso em: 25 ago. 2022.

MORADI, Seyed et al. **Nanoformulations of Herbal Extracts in Treatment of Neurodegenerative Disorders**. 2020. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fbioe.2020.00238/full>. Acesso em: 19 mai. 2022.

MOTA. **Aplicações biotecnológicas dos nanotubos de carbono**. 2021. 33 p. Monografia — Universidade Federal de Uberlândia, Patos de Minas, 2021.

MUSIEK, Erik S.; HOLTZMAN, David M. Three dimensions of the amyloid hypothesis: time, space and 'wingmen'. **Nature Neuroscience**, v. 18, n. 6, p. 800-806, 26 maio 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nn.4018>. Acesso em: 17 dez. 2022.

NOGUEIRA, Renata Maria Vieira et al. **Nanotecnologia: uma nova possibilidade para o tratamento da doença de alzheimer**. Anais VI CIEH... Campina Grande: Realize Editora, 2019. Disponível em: <https://editorarealize.com.br/artigo/visualizar/53791>. Acesso em: 17 mai. 2022.

OLIVEIRA, Virginia et al. **Nanotubos de carbono aplicados às neurociências: perspectivas e desafios**. Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo), v. 38, n. 5, p. 201-206, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s0101-60832011000500006>. Acesso em: 16 mai. 2022.

OWENS, Frank J.; POOLE, Charles P. Jr. **Introduction to Nanotechnology**. [S.l.]: Wiley & Sons, Incorporated, John, 2003. 400 p. ISBN 9780470346624.

PATLOLLA, Anita; PATLOLLA, Babu; TCHOUNWOU, Paul. Evaluation of cell viability, DNA damage, and cell death in normal human dermal fibroblast cells induced by functionalized multiwalled carbon nanotube. **Molecular and Cellular Biochemistry**, v. 338, n. 1-2, p. 225-232, 17 dez. 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11010-009-0356-2>. Acesso em: 19 dez. 2022.

PERGUNTAS Frequentes - ABH - Associação Brasil Huntington. 2016. Disponível em: <https://abh.org.br/perguntas-frequentes/>. Acesso em: 4 jun. 2022.

RAMANATHAN, Sahana et al. Theranostic applications of nanoparticles in neurodegenerative disorders. **International Journal of Nanomedicine**, Volume 13, p. 5561-5576, set. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/ijn.s149022>. Acesso em: 2 jun. 2022.

RAMOS, Betina; PASA, Tânia. **O desenvolvimento da nanotecnologia: cenário mundial e nacional de investimentos**. Brasileira de farmácia, v. 2, p. 95-101, 2008. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/242407812>. Acesso em: 31 mai. 2022.

RE, Francesca; GREGORI, Maria; MASSERINI, Massimo. Nanotechnology for neurodegenerative disorders. **Maturitas**, v. 73, n. 1, p. 45-51, set. 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2011.12.015>. Acesso em: 30 nov. 2022.

RIBARIČ, Samo. Nanotechnology Therapy for Alzheimer's Disease Memory Impairment Attenuation. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 3, p. 1102, 22 jan. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms22031102>. Acesso em: 2 nov. 2022

ROJAS, Hugo; RITTER, Cristiane; PIZZOL, Felipe Dal. Mecanismos de disfunção da barreira hematoencefálica no paciente criticamente enfermo: ênfase no papel das metaloproteinases de matriz. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 23, n. 2, p. 222-227, jun. 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s0103-507x2011000200016>. Acesso em: 22 out. 2022.

SERRANO, María C.; GUTIÉRREZ, María C.; DEL MONTE, Francisco. Role of polymers in the design of 3D carbon nanotube-based scaffolds for biomedical applications. **Progress in Polymer Science**, v. 39, n. 7, p. 1448-1471, jul. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2014.02.004>. Acesso em: 17 dez. 2022.

SIM, Tao Ming *et al.* Nanoparticle-Based Technology Approaches to the Management of Neurological Disorders. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 17, p. 6070, 23 ago. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms21176070>. Acesso em: 21 dez. 2022.

WANG, Jun *et al.* A systemic view of Alzheimer disease — insights from amyloid- β metabolism beyond the brain. **Nature Reviews Neurology**, v. 13, n. 10, p. 612-623, 29 set. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrneuro.2017.111>. Acesso em: 17 dez. 2022.

WARIS, Abdul *et al.* Applications of Various Types of Nanomaterials for the Treatment of Neurological Disorders. **Nanomaterials**, v. 12, n. 13, p. 2140, 22 jun. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nano12132140>. Acesso em: 23 jul. 2022.

XIANG, Chenyang *et al.* Biomimetic carbon nanotubes for neurological disease therapeutics as inherent medication. **Acta Pharmaceutica Sinica B**, v. 10, n. 2, p. 239-248, fev. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2019.11.003>. Acesso em: 21 dez. 2022.

YANG, Zhong *et al.* Pharmacological and toxicological target organelles and safe use of single-walled carbon nanotubes as drug carriers in treating Alzheimer disease. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine**, v. 6, n. 3, p. 427-441, jun. 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.nano.2009.11.007>. Acesso em: 12 jul. 2022.

ZARBIN, Aldo; OLIVEIRA, Marcela. **Nanoestruturas de carbono (nanotubos, grafeno): Quo Vadis**. 2013. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422013001000009. Acesso em: 31 mai. 2022.

ANEXOS

ANEXO A – Tabela com todos os artigos utilizados no presente trabalho.

Nº	Artigo – Título	Revista, jornal ou site	Ano e autores	Resumo	Link
1	Uma chave para entrar no cérebro	Revista Pesquisa Fapesp	2017 - Ricardo Aguiar	<p>Não é fácil fazer um medicamento chegar ao cérebro. Os vasos sanguíneos que irrigam o sistema nervoso central são revestidos por uma estrutura especial composta por três tipos de célula que, em conjunto, atuam como um filtro muito seletivo. Chamada de barreira hematoencefálica, essa estrutura só permite a passagem de alguns compostos necessários para o funcionamento cerebral adequado, como nutrientes, hormônios e gases. Essa seletividade protege o sistema nervoso central de moléculas tóxicas encontradas no sangue e também impede que um fármaco consumido por via oral ou injetado na corrente sanguínea atinja o cérebro, mesmo quando isso é necessário.</p>	https://revistapequisa.fapesp.br/wpcontent/uploads/2017/06/054-55_barreira_256.pdf
2	O potencial de alguns fármacos naturais para o tratamento de doenças neurodegenerativas	Repositório científico da Universidade de Coimbra	2019 – Ana Rita Pereira de Almeida	<p>A doença de Alzheimer resulta da perda de neurónios nas regiões do hipocampo e córtex cerebral resultado da deposição de agregados proteicos, placas amilóides extracelulares (Aβ), proteína Tau intracelular (τ) ou emaranhados neurofibrilares e perda de conexões sinápticas levando à perda da capacidade de memória e capacidades cognitivas. Fatores genéticos, metabólicos, inflamatórios, alterações mitocondriais, distúrbios vasculares e processos oxidativos estão na etiologia e desenvolvimento de</p>	https://estudogeral.uc.pt/handle/10316/88322

várias doenças neurodegenerativas, incluindo a DA.

3	Dia Mundial de Conscientização da Doença de Parkinson	Site do Ministério da Saúde	2021 – Alves	<p>A Doença de Parkinson é caracterizada basicamente por tremor de repouso, tremor nas extremidades, instabilidade postural, rigidez de articulações e lentidão nos movimentos. Há também outros sintomas não motores, como a diminuição do olfato, distúrbios do sono, alteração do ritmo intestinal e depressão. Dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) mostram que aproximadamente 1% da população mundial com idade superior a 65 anos tem a doença. No Brasil, estima-se que 200 mil pessoas sofram com o problema. “Eu estava no escritório e senti o dedo da mão meio duro. Não estava conseguindo fechar o botão da calça direito. Tive quase todos os sintomas. Rigidez nas articulações, tremores e há alguns anos eu já conversava com a minha esposa que não estava mais sentindo o cheiro das coisas direito”, relata José Roberto, economista aposentado que teve o diagnóstico para doença de Parkinson.</p>	https://bvsmms.saude.gov.br/dia-mundial-de-conscientizacao-da-doenca-de-parkinson/
4	“Eu me conecto, nós nos conectamos”: 30/5 – Dia Mundial da Esclerose Múltipla	Site do Ministério da Saúde	2021 – Alves	<p>A esclerose múltipla (EM) é uma das doenças mais comuns do sistema nervoso central, afetando o cérebro e a medula espinhal. Hoje, 2,8 milhões de pessoas em todo o mundo têm EM. Estima-se que no Brasil, cerca de 40 mil pessoas vivem com a doença. É um transtorno neurológico, crônico e autoimune, ou seja, as células de defesa do organismo atacam o próprio sistema nervoso central, provocando danos à mielina – material gorduroso que isola os nervos, afetando a maneira como os impulsos elétricos são enviados de e para o cérebro. A maioria das pessoas com EM é diagnosticada entre as idades de 20 e 40 anos, com ocorrência duas a três vezes maior em mulheres do</p>	https://bvsmms.saude.gov.br/eu-me-conecto-nos-nos-conectamos-30-5-dia-mundial-da-esclerose-multipla/

que em homens.

5	Alzheimer	Site Governo Federal	2021 – Site Governo Federal	Alzheimer é uma doença neurodegenerativa progressiva que se manifesta apresentando deterioração cognitiva e da memória de curto prazo e uma variedade de sintomas neuropsiquiátricos e de alterações comportamentais que se agravam ao longo do tempo.	https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/a/alzheimer
6	Nanopartículas magnéticas carregadas de osmotina com orientação eletromagnética para o Tratamento da doença de Alzheimer	National Library of Medicine	2017 - Faiz Ul Amin, Ali Kafash Hoshiar, Ton Duc Do, Yeongil Noh, Shahid Ali Shah, Muhammad Sohail Khan, Jungwon Yoon, Myeong Ok Kim	A doença de Alzheimer (DA) é a doença neurodegenerativa relacionada à idade mais prevalente, caracterizada patologicamente pelo acúmulo de beta-amiloide (A β) agregado no cérebro. Aqui, descrevemos pela primeira vez o desenvolvimento de uma nova e pioneira abordagem de entrega de drogas baseada em nanotecnologia para terapias potenciais para doenças neurodegenerativas, particularmente DA. Demonstramos a entrega de partículas magnéticas carboxil vermelhas do Nilo (FMNPs) para os cérebros de camundongos normais usando um campo magnético funcionalizado (FMF) composto por campos magnéticos de pulso positivo e negativo gerados por bobinas eletromagnéticas.	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28534925/
7	Aplicação da nanotecnologia no tratamento da perda auditiva sensorineural	Instituto de Ciências da Saúde – ICS	2018 – Caio Andrade	Este trabalho teve como objetivo investigar, por meio de uma revisão sistemática, quais aplicações nanotecnológicas estão sendo desenvolvidas a fim de tratar a perda auditiva sensorineural (PASN) e superar as dificuldades dos tratamentos convencionais. Através de tais estudos concluiu-se que os avanços na área da nanotecnologia vêm mostrando abordagens promissoras para contornar as limitações encontradas no tratamento	Monografia — Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2018.

				convencional das perdas auditivas sensorineurais.	
8	Nanotubos de carbono funcionalizados no cérebro: internalização celular e respostas neuroinflamatórias	Plos One Journal	2013 - Giuseppe Bardi, Antonio Nunes, Lisa Gherardini, Katie Bates, Khuloud T. Al-Jamal, Claire Gaillard, Maurizio Prato, Alberto Bianco, Tommaso Pizzorusso e Kostas Kostarelos	O objetivo deste estudo foi investigar as interações entre nanotubos de carbono de paredes múltiplas quimicamente funcionalizados (f-NCPMs) e o tecido neural após a administração estereotóxica cortical. Os resultados de seus estudos destacaram a importância da funcionalização dos nanotubos em sua interação com o tecido cerebral, considerada crítica para o desenvolvimento de sistemas vetoriais baseados em nanotubos para aplicações no SNC.	https://doi.org/10.1371/journal.pone.0080964
9	Nanotubos de carbono revestidos com pluronic não induzem degeneração de neurônios corticais in vivo e in vitro	Elsevier	2009 - Giuseppe Bardi, PhD, a, y Paola Tognini, MSc, a Gianni Ciofani, MSc, b Vittoria Raffa, PhD, b Mario Costa, PhD, e Tommaso Pizzorusso, PhDc	Os nanotubos de carbono (NTCs) são nanodispositivos com importantes aplicações potenciais em biomedicina, como entrega de medicamentos e genes. Doenças cerebrais sem terapia atual podem ser candidatas a terapias baseadas em NTC. Pouco se sabe sobre a toxicidade dos NTCs e de seus fatores de dispersão no cérebro. Aqui mostraram que os nanotubos de carbono de paredes múltiplas revestidos com surfactante Pluronic F127 (PF127) podem ser injetados no córtex cerebral do camundongo sem causar degeneração dos neurônios ao redor do local da injeção. Também mostraram que, ao contrário de relatórios anteriores sobre a falta de toxicidade de PF127 em linhagens de células cultivadas, concentrações de PF127 tão baixas quanto 0,01% podem induzir apoptose de neurônios corticais primários de camundongos in vitro em 24 horas. No entanto, a presença de NCPMs pode evitar a apoptose induzida por PF127. Esses resultados	https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1549963408000932?via%3Dihub

			sugerem que os NCPMs revestidos com PF127 não induzem apoptose de neurônios corticais.	
10	Nanotecnologias para a doença de Alzheimer: diagnóstico, terapia e questões de segurança	Elsevier	2011 - Davide Brambilla, Benjamin Le Droumaguet, Julien Nicolas, S Hossein Hashemi, Lin-Ping Wu, S Moein Moghimi, Patrick Couvreur e Karine Andrieux	Resume o impacto da nanotecnologia no diagnóstico e tratamento da doença de Alzheimer, variando de “sumidouros” de amiloide circulante a bio-códigos de barras baseados em NP e muitos outros avanços recentes, sem negligenciar potenciais armadilhas, efeitos colaterais e problemas de segurança. Uma leitura obrigatória para qualquer pessoa interessada na interface em evolução das neurociências clínicas e da nanotecnologia. 10.1016/j.nano.2011.03.008
11	Imagens de Tau e A β , Medidas do LCR e Cognição na Doença de Alzheimer	Science Translational Medicine	2016 - Matthew R. Brier, Brian Gordon, Karl Friedrichsen, John Mccarthy, Ari Stern, Jon Christensen, Christopher Owen, Patricia Aldea, Yisu, [...], e Beau M. Ances	A Doença de Alzheimer é patologicamente definida pelo acúmulo de placas β -amilóides (A β) e emaranhados Tau. os correlatos cognitivos e patológicos da deposição de A β foram bem estudados devido à disponibilidade de ligantes de imagem pet. Usando agentes de imagem Tau recentemente disponíveis, exploraram as relações entre a patologia Tau e A β com imagens de pet, medidas de doença no líquido cefalorraquidiano e cognição. no geral, a imagem Tau forneceu um preditor mais robusto do estado da doença do que a imagem A β . assim, enquanto a imagem A β fornece um bom marcador para o estado inicial da doença, a imagem Tau é um preditor mais robusto da progressão da doença. https://www.Science.Org/Doi/10.1126/Scitranslmed.Aaf2362
12	Tecnologias baseadas em nanomedicina e novos biomarcadores para o diagnóstico e	BMC Journal	2021 - Amanda Cano, Patric Turowski, Miren Ettcheto, Jason	Atualmente, não há tratamento que possa interromper ou reverter a progressão da doença. Além disso, o diagnóstico tardio da DA constitui um grande obstáculo para o manejo eficaz da https://doi.org/10.1186/s12951-021-00864-x

	tratamento da doença de Alzheimer: dos desafios atuais aos futuros		Thomas Duskey, Giovanni Tosi, Elena Sánchez-López, Maria Luisa García, Antonio Camins, Eliana B Souto, Agustín Ruiz, Marta Marquié, Mercè Boada	doença. Portanto, ferramentas de diagnóstico aprimoradas e novos tratamentos para a DA são urgentemente necessários. Nesta revisão, investigam e descrevem biomarcadores de DA bem estabelecidos e recentemente descobertos que poderiam ser usados para detectar a DA em estágios iniciais e permitir o monitoramento da progressão da doença.	
13	Potenciais terapêuticos da nanomedicina para distúrbios cerebrais	Taylor e Francis Group	2020 - Himani Chaurasia, Vishal Kumar Singh, Vivek K Chaturvedi, Richa Mishra	As estruturas tradicionais de transporte de medicamentos não oferecem projetos de inovação e associação de citoengenharia satisfatórios que são básicos para recuperação útil em DNs, devido a restrições impostas pelo limite proibitivo sangue-cérebro. Ainda assim, o tratamento de numerosas DNs é enigmático. Neste capítulo, os autores discutiram em detalhes sobre os usos atuais de estruturas de transporte de drogas nanoempowered para o tratamento de DNs também investigaram os usos futuros da nanotecnologia em neurociência clínica para criar modalidades de remediação inventivas para o tratamento de DNs.	10.1201/9780429242717-27
14	Caracterização molecular do mecanismo de toxicidade de nanotubos de carbono de parede simples	Elsevier	2013 - Po-Hsuan Chen, Kuang-Ming Hsiao, Cheng-Chung Chou	Os nanotubos de carbono (NTCs) são um dos nanomateriais amplamente utilizados na indústria e na biomedicina. O impacto potencial de nanotubos de carbono de parede simples (NCPSs) foi avaliado usando <i>Caenorhabditis elegans</i> (<i>C. elegans</i>) como modelo toxicológico animal. Os NCPSs modificados com amida altamente solúveis a esses nanotubos, foram, portanto, usados no presente estudo para que o impacto exato dos NCPSs pudesse ser estudado. Nenhuma toxicidade significativa foi observada em <i>C. elegans</i> devido à modificação da amida a NCPSs foram eficientemente absorvidos por vermes e causaram	https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2013.03.093

				toxicidade aguda, incluindo crescimento retardado, vida útil encurtada e embriogênese defeituosa. A toxicidade resultante foi reversível, uma vez que <i>C. elegans</i> pode se recuperar da toxicidade induzida pelos-NCPSs uma vez que a exposição termina.	
15	Conhecer a demência, conhecer o Alzheimer: o poder do conhecimento – Setembro, Mês Mundial do Alzheimer	Site do Ministério da Saúde	2021 - Biblioteca Virtual em Saúde MINISTÉRIO DA SAÚDE	No Brasil, cerca de 1,2 milhão pessoas vivem com alguma forma de demência e 100 mil novos casos são diagnosticados por ano. Em todo o mundo, o número chega a 50 milhões de pessoas. Segundo estimativas da Alzheimer's Disease International, os números poderão chegar a 74,7 milhões em 2030 e 131,5 milhões em 2050, devido ao envelhecimento da população. Esse cenário mostra que a doença caracteriza uma crise global de saúde que deve ser enfrentada. O Alzheimer é uma doença neurodegenerativa, progressiva e ainda sem cura que afeta, majoritariamente, pessoas acima de 65 anos de idade, impactando a memória, a linguagem e a percepção do mundo. Provoca alterações no comportamento, na personalidade e no humor do paciente.	file:///D:/Downloads/E46C2964-CF00-4C72-BD99-2B97939F4B0A.pdf
16	Aplicação de Nanomateriais em Doenças Neurodegenerativas	Bentham Science	2021 - Weitong Cui', Wei Fu, Yunfeng Lin' e Tianxu Zhang'	As doenças neurodegenerativas, incluindo peter, Parkinson e Huntington, são lesões cerebrais muito dolorosas. Devido à dificuldade em obter drogas terapêuticas, o melhor treabnento para doenças neurodegenerativas muitas vezes não está disponível. Além disso, a barreira hematoencefálica pode efetivamente impedir a transferência de células, partículas e macromoléculas (tais como drogas) no cérebro, resultando na falha do sistema tradicional de administração de drogas para fornecer reparação adequada da estrutura celular e modos de conexão, que são cruciais para a recuperação funcional das doenças neurodegenerativas. Os nanomateriais são concebidos para transportar drogas através da	10.2174/1574888X15666200326093410

				barreira hemato-encefálica para os alvos. A nanotecnologia utiliza materiais ou equipamentos de engenharia para interagir com sistemas biológicos a nível molecular para induzir respostas fisiológicas através de estímulos, respostas e interações no local alvo, enquanto minimiza os efeitos colaterais, revolucionando assim o tratamento e diagnóstico de doenças neurodegenerativas.	
17	Hipótese da doença de Alzheimer e terapias relacionadas	BMC Journal	2018 - Xiaoguang Du, Xinyi Wang e Meiyu Geng	A doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa progressiva e a causa mais comum de demência. Existem muitas hipóteses sobre a DA, incluindo o depósito anormal da proteína β amilóide ($A\beta$) no tecido extracelular, espaços de neurônios, formação de fibras torcidas de proteínas alzheimer dentro de neurônios, dano colinérgico de neurônios, inflamação, estresse oxidativo etc. E muitas drogas anti-AD baseadas nestas hipóteses foram desenvolvidas. Nesta revisão, discutem as hipóteses existentes e emergentes e as terapias relacionadas.	10.1186/s40035-018-0107-y
18	Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA)	Site do Ministério da Saúde	2021 -Biblioteca Virtual em Saúde MINISTÉRIO DA SAÚDE	ELA ou Esclerose Lateral Amiotrófica é uma doença que afeta o sistema nervoso de forma degenerativa e progressiva e acarreta em paralisia motora irreversível. Pacientes com a doença sofrem paralisia gradual e morte precoce como resultado da perda de capacidades cruciais, como falar, movimentar, engolir e até mesmo respirar. Não há cura para a Esclerose Lateral Amiotrófica. Com o tempo, as pessoas com doença perdem progressivamente a capacidade funcional e de cuidar de si mesmas. O óbito, em geral, ocorre entre três e cinco anos após o diagnóstico. Cerca de 25% dos pacientes sobrevivem por mais de cinco anos depois do diagnóstico. A ELA é uma das principais doenças neurodegenerativas ao lado das doenças de Parkinson e Alzheimer. A idade é o fator preditor	https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/e/esclerose-lateral-amiotrofica-ela-1#:~:text=O%20que%20%C3%A9%20ELA%20%D%20Esclerose,acarreta%20em%20paralisia%20motora%20irrevers%

				mais importante para a sua ocorrência, sendo mais prevalente nos pacientes entre 55 e 75 anos de idade.	C3%ADvel.
19	Nanotubos de carbono em neuroregeneração e reparo	Elsevier	2013 – Alessandra Fabbro, Maurizio Prato e Laura Ballerini	O objetivo de tais estudos é desenvolver estratégias futuras de reparo de tecidos para promover a recuperação funcional após danos cerebrais.. Esta revisão discutira o estado da arte da tecnologia de nanotubos de carbono aplicada ao desenvolvimento de dispositivos capazes de impulsionar o reparo do tecido nervoso; destacaremos as descobertas mais interessantes que abordam o impacto dos nanotubos de carbono na engenharia do tecido nervoso, com foco em particular na dif-ferença neuronal, crescimento e reconstrução da rede.	https://doi.org/10.1016/j.addr.2013.07.002
20	Abordagens específicas de receptor, responsivas a estímulos e direcionadas subcelulares para terapia eficaz de Alzheimer: Papel dos nanocarreadores de engenharia de superfície	Elsevier	2020 – Divya Gopalan, Abhijeet Pandey, Nayanabhirama Udupa, Srinivas Mutaliky	Os nanotubos de carbono de paredes múltiplas foram conjugados ao sistema acima, pois o quALXnte de metal derivado de PiB não pode cruzar BBB. Este estudo demonstrou a capacidade de nanotubos de carbono funcionalizados de paredes múltiplas (f-NCPSs) como transportadores para entrega cerebral de compostos com baixa permeabilidade BBB e sua ampla aplicação para teranósticos	https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2019.12.034
21	Capítulo 2 - Aplicação e perspectiva de sistemas de administração de nanofármacos	Elsevier	2019 - Amit K.Goyal, Gautam Rath, Chetna Faujdar e Basant Malik ³	Os nanocarreadores responsivos a estímulos liberam a droga em locais específicos na presença de estímulos seletivos, por exemplo, pH, temperatura ou potencial redox. A entrega de medicamentos direcionados usando esses sistemas de entrega inteligentes pode superar algumas das barreiras de entrega sistêmica e intracelular. Os nanocarreadores	https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814029-1.00002-8

	responsivos a pH			<p>sensíveis ao pH são desenvolvidos por modificações adequadas nos nanocarreadores simples para torná-los responsivos a qualquer variação na acidez do ambiente para liberar moléculas de drogas. Este capítulo do livro descreve sobre nanocarreadores sensíveis ao pH/responsivos para administração de drogas direcionadas em um ambiente predeterminado.</p>	
22	Avaliação de segurança baseada em proteômica de nanotubos de carbono de paredes múltiplas	National Library of Medicine	2010 - Hisao Haniu, Yoshikazu Matsuda, Kenji Takeuchi, Yoong Ahm Kim, Takuya Hayashi, Morinobu Endo	<p>Este estudo avaliou as respostas biológicas a nanotubos de carbono de paredes múltiplas. A proliferação celular foi altamente inibida por As-grown, mas não HTT2800. Esses resultados mostraram que a citotoxicidade dos NCPMs depende de suas impurezas, como o ferro, enquanto os próprios NCPMs causam algumas respostas biológicas direta e/ou indiretamente in vitro. Nossa abordagem baseada em proteômica para detectar respostas biológicas a nanomateriais é um novo método promissor para avaliações detalhadas de segurança.</p>	<p>https://doi.org/10.1016/j.taap.2009.10.015</p>
23	Microtúbulos helicoidais de carbono grafitico	Nature	1991 – Sumio Iijima	<p>Relatam a preparação de um novo tipo de estrutura finita de carbono consistindo de tubos em forma de agulha. Produzidas usando um método de evaporação por descarga de arco semelhante ao usado para a síntese de fulereno, as agulhas crescem na extremidade negativa do eletrodo usado para a descarga de arco. A formação dessas agulhas, variando de algumas a algumas dezenas de nanômetros de diâmetro, sugere que a engenharia de estruturas de carbono deve ser possível em escalas consideravelmente maiores do que aquelas relevantes para os fulerenos.</p>	<p>https://doi.org/10.1038/354056a0</p>
24	A inibição dos canais neuronais de íons de cálcio por níveis de	Elsevier	2009 - Lorin M Jakubek, Spiro Marangoudakis,	<p>Mostram que as soluções fisiológicas contendo NTCs inibem os canais neuronais de íons de cálcio controlados por voltagem de maneira dependente da</p>	<p>10.1016/j.biomaterials.2009.08.</p>

	traços de ítrio liberados de nanotubos de carbono		Jesica Raingo, Xinyuan Liu, Diane Lipscombe e Robert H Hurt	dose e dependente da amostra de NTC. Demonstram que a atividade inibitória não envolve grafeno tubular como relatado anteriormente, mas sim concentrações muito baixas de ítrio solúvel liberado do catalisador de crescimento de nanotubos. Seus resultados têm implicações importantes para a nanoneurotecnologia emergente e destacam o papel crítico que os componentes traço podem desempenhar na resposta biológica a nanomateriais complexos.	009
25	A interação de nanotubos de carbono com um sangue-cérebro in vitro modelo de barreira e cérebro de camundongo in vivo	Elsevier	2015 - Houmam Kafa Julie Tzu-Wen Wang Noelia Rubio Kerrie Venner Glenn Anderson Elzbieta Pach Belen Ballesteros Jane E. Preston N. Joan Abbott Khuloud T. Al-Jamal	Os nanotubos de carbono (CNTs) são um novo nanocarreador com propriedades físicas e químicas interessantes. Aqui nós investigamos a capacidade de nanotubos de carbono multi-walled amino-funcionalizados (MWNTs-NH ₃) para cruzar a barreira hematoencefálica (BBB) in vitro usando um modelo de co-cultura BBB compreendendo suíno primário células endoteliais cerebrais (PBEC) e astrócitos primários de rato, e in vivo após uma administração de f-MWNTs radiomarcados.	http://dx.doi.org/10.1016/j.biomaterials.2015.02.083
26	Estratégias terapêuticas e aplicações de nanodrug delivery no manejo do envelhecimento da doença de Alzheimer	Taylor e Francis Group	2018 - Govindarajan Karthivashan, Palanivel Ganesan, Shin-Young Park, Joon-Soo Kim e Dong-Kug Choi	A doença de Alzheimer (DA) é um dos distúrbios neurodegenerativos mais comumente relatados, e estima-se que aumente cerca de 30% entre a população idosa. Apesar de triagem de vários candidatos a drogas contra vários alvos moleculares da DA, apenas alguns candidatos - como os inibidores da acetilcolinesterase são atualmente utilizados como uma terapia clínica eficaz. No entanto, A entrega direcionada de drogas dessas drogas ao sistema nervoso central (SNC) apresenta várias limitações incluindo escassa solubilidade, baixa biodisponibilidade e eficiência reduzida	https://doi.org/10.1080/10717544.2018.1428243

				devido aos impedimentos da barreira hematoencefálica (BHE). Os avanços atuais em nanotecnologia apresentam oportunidades para superar tais limitações na entrega de candidatos a medicamentos ativos.	
27	NANOTECNOLOGIA E SUA REGULAMENTAÇÃO NO BRASIL	Revista Gestão e Desenvolvimento	2019 - Luísa Lauermann Lazzaretti e Haide Maria Hupffer	O presente estudo objetiva contextualizar a formação de um conceito para nanotecnologias, suas potencialidades, seus benefícios e examinar a legislação brasileira sobre Nanotecnologia para doenças neurodegenerativas e as propostas do legislativo para sua regulamentação. O estudo é de caráter exploratório e descritivo com apoio no método sistêmico-constructivista para contextualizar as nanotecnologias no sistema econômico e no sistema do Direito, seus riscos e benefícios. A pesquisa aponta que não há uma regulação específica para as nanotecnologias no Brasil, a exemplo da maioria dos países. Regular as nanotecnologias é um dos maiores desafios do sistema político, jurídico e econômico, considerando as peculiaridades das características físicoquímica dos nanomateriais, seus potenciais riscos e seu interesse comercial.	https://doi.org/10.25112/rgd.v16i3.1792
28	Potencial anti-Alzheimer da berberina usando superfície de nanotubos de carbono de paredes múltiplas decoradas: um estudo pré-clínico evidência	Revista Internacional de Farmacêutica	2017 - Shikha Lohan, Kaisar Raza, SK Mehta, Gurjit Kaur Bhatti, Sumant Saini, Bhupinder Singh	Os nanotubos de carbono (NTCs), uma subfamília de fulerenos, são cilindros sem costura de tamanho nanométrico de folhas de grafeno com enorme potencial de carregamento de drogas. Os estudos atuais envolvem a desenvolvimento sistemático de nanotubos de carbono de paredes múltiplas carregados com berberina (BRB) (NCPSs) com revestimento de polissorbato e fosfolipídio para gerenciamento eficaz de Doença de Alzheimer (DA).	http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.ijpharm.2017.07.080

29	DOENÇAS NEURODEGENER ATIVAS	Psicologia Pt	2009 - Iolanda Loreiro	Neste trabalho são revistos estudos que fundamentam as alterações que ocorrem em muitas das chamadas doenças neurodegenerativas, sobretudo em áreas relacionadas com o funcionamento cognitivo, podendo explicar o declínio decorrente do envelhecimento patológico. Pretendeu-se inferir acerca dos tipos de doenças neurodegenerativas que mais comumente afetam o ser humano, tendo em conta que uma grande parte destas doenças afeta a população geriátrica e a outra parte afeta sobretudo jovens adultos, verificando-se a existência de início bastante precoce da doença.	https://www.psicologia.pt/artigos/textos/A0990.pdf
30	Avanços em Bioaplicações de Nanotubos de Carbono	Advacend Materials	2009 – Fushen Lu, Lingrong Gu, Mohammed Meziani, Xin Wang, Pengju Luo, Lucia Veca, Li Cao e Sun Yaping	Este trabalho fornece uma visão geral dos avanços recentes em bioaplicações de nanotubos de carbono, incluindo a modificação química desses nanomateriais, visando especificamente suas conjugações covalentes e não covalentes com uma variedade de espécies biológicas e bioativas. Também estudam o desenvolvimento recente e progresso no uso de nanotubos de carbono para biossensores, drogas e outros sistemas de entrega, bioimagem, etc. e na compreensão da biodistribuição in vivo e sua toxicidade.	http://dx.doi.org/10.1002/adma.200801491
31	Aplicação de Nanopartículas de Óxido de Ferro no Diagnóstico e Tratamento de Doenças Neurodegenerativas com Ênfase na Doença de Alzheimer	Frontiers	2020 - Shen Luo, Chi Ma, Ming-Qin Zhu, Wei-Na Ju, Yu Yang e Xu Wang	As doenças neurodegenerativas são caracterizadas pela degeneração crônica progressiva da estrutura e função do sistema nervoso, o que traz um enorme fardo para os pacientes, seus familiares e a sociedade. O diagnóstico precoce é difícil, decorrente do início insidioso e do desenvolvimento progressivo de doenças neurodegenerativas. Os medicamentos no mercado não conseguem atravessar a barreira hematoencefálica (BHE) de forma eficaz, o que leva a prognósticos desfavoráveis e tratamentos menos eficazes.	https://doi.org/10.3389/fncel.2020.00021

				Portanto, há uma demanda urgente para desenvolver um novo método de detecção e estratégias terapêuticas. Nesta revisão, resume-se a aplicação de nanopartículas de óxido de ferro (IONPs) no diagnóstico e tratamento de doenças neurodegenerativas, incluindo doença de Alzheimer (DA), doença de Parkinson (DP) e esclerose lateral amiotrófica (ELA).	
32	Nanotubo de carbono como abordagem terapêutica nas doenças neurodegenerativas	CINA – Congresso Internacional de Nanotecnologia	2016 - Luiza Santos Machado, Angela Beatrice Dewes Moura	Discute-se a biocompatibilidade do nanotubo de carbono, pois ele induz necrose e apoptose em diversos tipos de células e aumenta também o estresse oxidativo em queratinócitos. Dada a importância de neuroproteção antioxidante nas doenças neurodegenerativas, a resposta citotóxica para esta nanotecnologia é particularmente decepcionante em relação à potencial aplicação como tratamento neural.	https://www.feevale.br/Comum/midias/2f2e9f0f-96ec-40f9-9594-d09679968a7d/Nanotubo%20de%20carbono%20como%20abordagem%20terapêutica%20nas%20doenças%20neurodegenerativas.pdf
33	Substratos condutores de nanotubos de carbono de parede única modulam o crescimento neuronal	ACS Publications	2009 – Erik Malarkey, Kirk Fisher, Elena Bekyarova, Wei Liu, Robert Haddon e Vladimir Parpura	Neste trabalho mostraram que os substratos de nanotubos em uma faixa estreita de condutividade promovem o crescimento de neurites com uma diminuição no número de cones de crescimento, bem como um aumento na área do corpo celular, enquanto em condutância mais alta esses efeitos desaparecem.	https://doi.org/10.1021/nl802855c
34	Nanotubos e grafeno. os primos mais jovens na família do	Site biblioteca digital IPB Pt	2013 - Luisa M. Pastrana-Martínez, Sergio	Este breve artigo faz uma resenha sobre os métodos de síntese e caracterização dos nanotubos de carbono e grafeno, aludindo a algumas das suas	https://bibliotecadigital.ipb.pt/bitstream/10198/

	carbono!		Morales-Torres, Helder T. Gomes E Adrian M.T. Silva	propriedades mais extraordinárias, bem como as suas aplicações mais recentes e de maior impacto em diversos domínios da ciência e da tecnologia, permitindo, de uma forma simples, introduzir os leitores menos familiarizados com o tema no fascinante mundo destas duas nanoestruturas de carbono.	8300/1/QU% %8dmica-128- 21-2013.pdf
35	Estimulação do crescimento de neuritos neuronais usando nanotubos de carbono funcionalizados	IOPscience	2010 - K Matsumoto, C Sato, Y Naka, R Whitby e N Shimizu ¹	Relatam sobre a promoção do número de neurônios dissociados com crescimento de neurites após a administração de NTCs funcionalizados junto com fator de crescimento nervoso (FCN). Usamos NTCs funcionalizados formados pela modificação de NCPMSs com grupos amino. Os grupos amino tornaram os NTCs solúveis, tornando-os altamente estáveis em suspensões com água e soluções tampão. Estudos anteriores mostraram que o crescimento de neuritos foi fortemente promovido por grupos amino em uma monocamada automontada de alcanotiolatos e que os NTCs com grupos hidrofílicos foram muito bem dispersos em soluções aquosas.	10.1088/0957- 4484/21/11/115 101
36	Interfaceando neurônios com nanotubos de carbono: elétricos Transferência de Sinal e Estimulação Sináptica em Cultura Circuitos cerebrais	JNeurosci – The Journal of Neuroscience	2007 - Andrea Mazzatenta, Michele Giugliano, Stephane Campidelli, Luca Gambazzi, Luca Businaro, Henry Markram, Maurizio Prato e Laura Ballerini	Desenvolveram um sistema integrado de neurônios de NCPSs para testar se a estimulação elétrica fornecida via NCPSs pode induzir a sinalização neuronal. Para isso, as células do hipocampo foram cultivadas em substratos de NCPSs puros e fixadas em patch. Compararam as respostas neuronais às etapas de voltagem entregues por meio de substratos de NCPSs condutores ou por meio da pipeta de remendo. Seus resultados indicaram que os NCPSs podem estimular diretamente a atividade do circuito cerebral.	https://doi.org/1 0.1523/JNEUR OSCI.1051- 07.2007

-
- | | | | | | |
|----|---|-----------------------------------|---|---|---|
| 37 | PORTARIA
CONJUNTA Nº 13,
DE 28 DE
NOVEMBRO DE
2017. | Site do
Ministério da
Saúde | 2017 -
MINISTÉRIO
DA SAÚDE:
SECRETARIA
DE ATENÇÃO
À SAÚDE | <p>A doença de Alzheimer (DA) é um transtorno neurodegenerativo progressivo e fatal que se manifesta por deterioração cognitiva e da memória, comprometimento progressivo das atividades de vida diária e uma variedade de sintomas neuropsiquiátricos e de alterações comportamentais.</p> <p>Estudos de prevalência estimam um total de aproximadamente 5,4 milhões de indivíduos com DA nos Estados Unidos no ano de 2016, com uma taxa em torno de 11% para indivíduos com 65 anos ou mais e 32% para aqueles com 85 anos ou mais. As projeções para 2050 estimam que nesse país em torno de 7 milhões de pessoas com 85 anos poderão ter DA, representando acometimento de metade (51%) da população com 65 anos por esta doença.</p> | https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2017/poc0013_08_12_2017.htm
<u>1</u> |
| 38 | Nanoformulações de
Extratos de Ervas no
Tratamento de
distúrbios de
Doenças
Neurodegenerativas | Frontiers | 2020 - Seyed
Zachariah
Moradi, Saeideh
Momtaz, Zahra
Bayrami,
Mohammad
Hosein Farzaei,
Mohammad
Abdollahi | <p>A nanotecnologia é um dos métodos que influenciaram a vida humana de diferentes maneiras e é uma abordagem substancial que auxilia na superação das múltiplas limitações de várias doenças, particularmente os distúrbios neurodegenerativos (DNs). As DNs pertencem a um grupo de doenças irritantes e debilitantes que envolvem milhões de pessoas em todo o mundo.</p> <p>Estudos anteriores revelaram que várias nanoformulações de vários produtos naturais, como curcumina (Cur), quercetina (QC), resveratrol (RSV), piperina (PIP), Ginkgo biloba e Nigella sativa melhoraram significativamente a condição de pacientes diagnosticados com DNs. A entrega de fármacos ao sistema nervoso central (SNC) apresenta várias limitações, sendo a barreira hematoencefálica (BHE) a principal desvantagem para o tratamento de DNs.</p> | https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fbioe.2020.00238/full |
-

39	Aplicações Biotecnológicas dos Nanotubos de Carbono	Revista de Biotecnologia & Ciência	2021 – Brena Rodrigues Mota	Esse artigo de revisão mostra que os nanotubos de carbono têm grande espaço em pesquisas e aplicações biotecnológicas, uma vez que ao mesmo tempo que eles podem ser utilizados como elemento condutor em eletrodos de biossensores, eles também são utilizados para entrega de moléculas e fármacos no meio intracelular, devido sua capacidade de penetração em células sem causar danos à membrana plasmática.	Monografia — Universidade Federal de Uberlândia, Patos de Minas, 2021.
40	Três dimensões da hipótese amilóide: tempo, espaço e 'alas'	Nature Neuroscience	2015 - Erik S Musiek e David M Holtzman	A evidência de que A β causa ou contribui para a DA esporádica associada à idade é mais complexa e menos clara, gerando críticas à hipótese. Fornecem nesse trabalho uma visão geral dos principais argumentos a favor e contra a hipótese amiloide. Concluíram que A β provavelmente é o principal iniciador de uma complexa cascata patogênica que causa a DA. No entanto, a A β atua principalmente como um gatilho de outros processos a jusante, particularmente a agregação de tau, que medeiam a neurodegeneração. A β parece ser necessária, mas não suficiente, para causar DA. Seus principais efeitos patogênicos podem ocorrer muito cedo no processo da doença.	https://doi.org/10.1038/nn.4018
41	Nanotecnologia: uma nova possibilidade para o tratamento da doença de Alzheimer	CIEH – Congresso Internacional de Envelhecimento Humano	2019 - Renata Maria Vieira Nogueira, Layslla Caroline Araujo Almeida, Valeska Silva Lucena, Narlize Silva Lira Cavalcante	Doença de Alzheimer (DA) é um transtorno de processo neurodegenerativo que compromete as funções do indivíduo em sua fase senil, ocorrendo disfunções cognitivas, comportamentais, e perda da memória, sendo esta comumente caracterizada por ausência de lembranças recentes. É tipificada pela presença e acúmulo de fragmentos de proteína entre os neurônios, proteína esta denominada como “tau” que são abundantes no sistema nervoso central, onde na presença de beta amiloide ocorrerá fosforilação desta proteína gerando segregação,	https://editorarealize.com.br/artigo/visualizar/53791

				provocando perda sináptica e morte dos neurônios sendo verificada nas regiões do cérebro como o hipocampo, córtex cerebral e córtex entorrinal.	
42	Nanotubos de carbono aplicados às neurociências: perspectivas e desafios	Rev Psiq Clín.	2011 - Virginia Oliveira, Michele Pereira, Humberto Brandão, Marcos Antônio Brandão, Wagner Gattaz, Nádia Rezende	Tem como objetivo descrever o estado da arte e as perspectivas e desafios da aplicação dos NTCs nas neurociências. Essa revisão da literatura evidenciou controvérsias nos estudos relativos à biocompatibilidade dos NTCs, embora tenha ratificado o seu potencial para a neuromedicina e neurociências.	https://www.revistas.usp.br/acp/article/view/17341/19369
43	Introdução à Nanotecnologia	Wiley-Interscience	2003 – Charles Poole Jr. e. Frank Owens.	O estudo da WTEC concluiu que a nanotecnologia tem um enorme potencial para contribuir com avanços significativos em uma ampla e diversificada gama de áreas tecnológicas, desde a produção de materiais mais fortes e leves, até a redução do tempo de entrega de fármacos nanoestruturados ao sistema circulatório do corpo, aumentando o armazenamento capacidade de fitas magnéticas e fornecendo comutações mais rápidas para computadores. As recomendações feitas por este e outros painéis levaram à apropriação de níveis muito elevados de achados nos últimos anos.	ISBN 0-471-07935-9
44	Nanotubos de carbono de paredes múltiplas induzem citotoxicidade, genotoxicidade e apoptose em células de fibroblastos dérmicos humanos	Springer	2010 - Anita Patlolla, Babu Patlolla e Paul Tchounwou	Sua pesquisa é focada na resposta celular dos NCPMs purificados em células fibroblásticas dérmicas humanas normais (FDHN). Após a exposição a esses nanotubos, os ensaios de citotoxicidade, genotoxicidade e apoptose foram realizados usando protocolos padrão. Seus resultados demonstraram uma toxicidade dose dependente com NCPMs. Verificou-se que era tóxico e induziu perda maciça de viabilidade celular	https://doi.org/10.1007/s11010-009-0356-2

	normais			através de danos no DNA e morte celular programada de todas as doses em comparação com o controle. Seus resultados demonstram que os nanotubos de carbono realmente podem ser muito tóxicos em concentrações suficientemente altas e que o monitoramento cuidadoso dos estudos de toxicidade é essencial para a avaliação de risco.	
45	O que é a DH?	Site ABH – Associação Brasil Huntington	2016 - ABH – Associação Brasil Huntington	A Doença de Huntington (DH), também conhecida como Coreia de Huntington, é uma doença hereditária rara, neurodegenerativa, que afeta o sistema nervoso central, causando alterações dos movimentos, do comportamento e da capacidade cognitiva. A DH é causada por uma mutação no gene que codifica uma proteína chamada huntingtina (Htt). Esta mutação produz uma forma alterada da proteína Htt, que causa a morte das células nervosas (neurônios) em determinadas regiões do cérebro.	https://abh.org.br/perguntas-frequentes/
46	Aplicações teranósticas de nanopartículas em doenças neurodegenerativas	Medline	2018 - Sahana Ramanathan, Govindaraju Archunan, Muthusamy Sivakumar, Subramanian Selvan, A Len's Fred, Sundramurthy Kumar, Balázs Gulyás e Parasuraman Padmanabhan	Os tratamentos proeminentes para doenças neurodegenerativas são muitas vezes indisponíveis devido à baixa acessibilidade dos medicamentos terapêuticos. Esta revisão é uma breve discussão sobre a administração de drogas através do cérebro e as vantagens do uso de NPs como uma plataforma teranóstica eficaz no tratamento de Alzheimer, Parkinson, epilepsia e doença de Huntington. Palavras-chave: teranóstica, doença neurológica, nanopartículas, imagem.	http://dx.doi.org/10.2147/IJN

47	O desenvolvimento da nanotecnologia: cenário mundial e nacional de investimentos	Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas	2008 - Betina Giehl Zanetti-Ramos e Tania Beatriz Creczynski-Pasa	A nanotecnologia encontra aplicações em praticamente todos os setores industriais e de serviços, incluindo as nanopartículas, os revestimentos, catalisadores e nanocomponentes. Muitas destas, já no mercado, revolucionam aplicações de diversos produtos, mudando radicalmente o custo produtivo de muitas indústrias, podendo tornar os produtos não nano alternativas, muitas vezes, não competitivas. Neste artigo, serão fornecidas informações do cenário atual e futuro de investimentos e o potencial de desenvolvimento desta nova tecnologia.	https://www.researchgate.net/publication/242407812
48	Nanotecnologia para doenças neurodegenerativas	Maturitas	2012 - Francesca Re, Maria Gregori e Massimo Masserini	Esta revisão enfoca o estado da arte dos nanomateriais adequados para terapia e diagnóstico por imagem dos distúrbios neurodegenerativos mais comuns, bem como para neuroproteção e regeneração de tecido neuronal. Finalmente, seu possível potencial de neurotoxicidade é discutido e futuras abordagens nanotecnológicas são descritas.	https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2011.12.015
49	Terapia Nanotecnologia para Memória da Doença de Alzheimer Atenuação de Prejuízos	International Journal of Molecular Sciences	2021 - Samo Ribarić	A nanotecnologia (NT) possibilita um novo caminho alternativo para o desenvolvimento de intervenções de tratamento da DA. Atualmente, os tratamentos de NT para atenuação do comprometimento da memória da DA estão em fase de modelo animal. Nos últimos quatro anos, houve um aumento constante nas publicações de modelos animais de DA com uma ampla variedade de intervenções originais de tratamento de TN, capazes de atenuar o comprometimento da memória.	https://doi.org/10.3390/ijms22031102/
50	Mecanismos de disfunção da barreira hematoencefálica no	Rev Bras Ter Intensiva	2011 - Hugo Rojas, Cristiane Ritter, Felipe	Será descrito a base fisiológica dos componentes da barreira hematoencefálica e suas propriedades. Além disto, pretende-se abordar o efeito particular	https://www.scielo.br/j/rbti/a/fvs8zJc64hvpYgn

	paciente criticamente enfermo: ênfase no papel das metaloproteinases de matriz		Dal Pizzol	das metaloproteinases e seu controle sobre as propriedades da matriz extracelular e a relação disto com disfunção da barreira hematoencefálica. Finalmente se demonstrará o papel da metaloproteinases nas alterações do sistema nervoso central em doenças associadas ao paciente criticamente enfermo.	9BzHBqtP/?format=pdf&lang=pt
51	Papel dos polímeros no design de andaimes baseados em nanotubos de carbono 3D para aplicações biomédicas	Elsevier	2014 - María C. Serrano, María C. Gutiérrez e Francisco del Monte	Nesta revisão, focam no papel que os polímeros (naturais e sintéticos) desempenham na fabricação de scaffolds tridimensionais (3D) baseados em CNT para aplicações biomédicas, com ênfase em estratégias de fabricação biocompatíveis. Estas matrizes 3D podem ser uma plataforma interessante e alternativa para contornar limitações estruturais e problemas de toxicidade de NTCs nus pelo uso de polímeros dispersantes biocompatíveis que permitem a preparação de substratos que melhor se assemelham a matrizes extracelulares nativas. Devido à relevância de toxicidade dos NTCs neste contexto, também se discute trabalhos significativos sobre as respostas celulares e teciduais aos NTCs em dispersão.	https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2014.02.004
52	Abordagens tecnológicas baseadas em nanopartículas para o tratamento de distúrbios neurológicos	MDPI Journal	2020 – Tao Ming Sim, Dinesh Tarini, Thmeem Dheen, Boon Bay e Dinesh Srinivasan	Neste artigo, são fornecidas informações sobre distúrbios neurológicos comuns e desafios de administração de drogas do SNC devido à presença de BHE, antes de uma revisão aprofundada das estratégias teranósticas baseadas em nanopartículas.	https://doi.org/10.3390/ijms21176070
53	Uma visão sistêmica da doença de Alzheimer - percepções do	Nature Reviews Neurology	2017 - Jun Wang, Ben J. Gu, Colin L. Masters e Yan-	Esta revisão enfoca o beta-amilóide (A β), uma das principais características da DA. Revisam descobertas emergentes de associações entre anormalidades sistêmicas e metabolismo de A β e	https://doi.org/10.1038/nrneuro.2017.111

	metabolismo do beta-amilóide além do cérebro		Jiang Wang	descrevem como essas associações podem interagir ou refletir nas vias centrais de produção e depuração de A β . Com base nesses achados, propuseram que essas alterações sistêmicas anormais podem não apenas se desenvolver secundariamente à disfunção cerebral, mas também afetar a progressão da DA, sugerindo que as interações entre o cérebro e a periferia têm um papel crucial no desenvolvimento e progressão da DA. Pode vir a fornecer uma nova perspectiva para a compreensão dessa doença e apresentar novas oportunidades para seu diagnóstico e tratamento precoces.	
54	Aplicações de Vários Tipos de Nanomateriais para o Tratamento de Transtornos Neurológicos	MDPI Journals	2022 - Abdul Waris, Asmat Ali, Atta Ullah, Muhammad Assim, Doaa Zamel, Kinza Fatima, Abdur Raziq, Muhammad Khan, Nazia Akbar, Abdul Baset e Mohammed Abourehab	As doenças neurológicas (Ds) são reconhecidas como uma das maiores preocupações de saúde a nível mundial. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), as doenças neurológicas são uma das principais causas de mortalidade em todo o mundo. Estas doenças são consideradas doenças incuráveis porque não existem terapias específicas disponíveis para atravessar a barreira hemato-encefálica (BHE) e alcançar o cérebro numa quantidade significativa para o efeito farmacológico no cérebro. Há necessidade do desenvolvimento de estratégias que possam melhorar a eficácia dos medicamentos e contornar a BBB. Uma das abordagens promissoras é a utilização de diferentes tipos de materiais à escala nanométrica. Estes medicamentos à base de nanotecnologias têm a capacidade de aumentar o efeito terapêutico, reduzir a toxicidade, exibir boa estabilidade, uma entrega direccionada e uma capacidade de carga de medicamentos.	10.3390/nano12132140
55	Nanotubos de carbono biomiméticos para terapêutica de doenças neurológicas	Elsevier	2020 – Chenyang Xiang, Xuxuan Zhanb, Weisheng Guo e	No presente trabalho há o resumo dos últimos avanços nas aplicações biomédicas e terapêuticas de NTCs in vitro e in vivo para tratamentos de doenças neurológicas como drogas terapêuticas inerentes. Os mecanismos biológicos dos efeitos biomédicos	https://doi.org/10.1016/j.apsb.2019.11.003

	como medicação inerente		Xing-Jie Liang	mediados pelos NTCs e a toxicidade potencial dos NTCs também foram intensamente discutidos. Espera-se que os NTCs explorem outras aplicações neurológicas na terapia de doenças em um futuro próximo.	
56	Organelas alvo farmacológicas e toxicológicas e uso seguro de nanotubos de carbono de parede simples como carreadores de drogas em tratamento da doença de Alzheimer	Elsevier	2010 – Zhong Yang, Yingge Zhang, Yanlin Yang, Lan Sun, Dong Han, Hong Li, Chen Wang e MD	A identificação de perfis farmacológicos e toxicológicos é de fundamental importância para o uso de nanopartículas como carreadores de drogas em nanomedicina e para a avaliação de biossegurança de nanopartículas ambientais em nanotoxicologia. Aqui mostram que os lisossomos são as organelas alvo farmacológicas para nanotubos de carbono de parede simples (NCPSs) e que as mitocôndrias são as organelas alvo para sua citotoxicidade. A administração de NCPSs resultou no colapso dos potenciais de membrana mitocondrial, dando origem à superprodução de espécies reativas de oxigênio, levando a danos nas mitocôndrias, que foi seguido por lesão lisossomal e celular. Com base nas diferenças de dosagem nas organelas-alvo, os NCPSs foram usados com sucesso para fornecer acetilcolina no cérebro para o tratamento da doença de Alzheimer induzida experimentalmente com uma faixa de segurança moderada.	https://doi.org/10.1016/j.nano.2009.11.007
57	Nanoestruturas de Carbono (Nanotubos, Grafeno): Quo Vadis?	Quim. Nova	2013 - Aldo J. G. Zarbin e Marcela M. Oliveira	O termo “nanotubo de carbono” corresponde, na verdade, a uma grande família de materiais com características diferentes entre si, formados a partir do enrolamento de uma ou mais folhas de grafeno a partir do seu próprio eixo, formando estruturas cilíndricas (tubulares) com diâmetros na faixa dos nanômetros (nanotubos), e comprimentos que variam de alguns micrometros até vários centímetros. Em um primeiro momento, os nanotubos podem ser separados em dois grupos: os nanotubos de carbono de paredes simples, no qual	https://doi.org/10.1590/S0100-4042201300100009

uma única folha de grafeno é responsável pela sua estrutura; e os nanotubos de carbono de paredes múltiplas, onde várias folhas de grafeno se enrolam de forma concêntrica, como um tubo coaxial, separadas entre si por uma distância muito parecida com aquela observada entre as folhas de grafeno no grafite.
