



Nanotecnologia no Tratamento da Aterosclerose: Desenvolvimento de Nanopartículas Alvo-Específicas

Julia Carolina Massoni, Leandro Coelho Pettersen, Larisse Martins Costa Pettersen, Clarice Terranova Agostinho, Loiane Loah Martins Pinto, Maximiano Avelar Rodrigues, Edla Gomes Castro, Saymon Breno de Lisboa dos Santos, Camila Pinheiro Menezes, Alessandro Júlio de Jesus Viterbo de Oliveira, Bruna Francielle Moreira Antunes, Rodrigo Monteiro Castanheira, Débora Reinert, Laura Rockenbach, Laura Zin, Túlio Corazza Moreira e Nijair Araújo Pinto.

ARTIGO DE REVISÃO

RESUMO

Este artigo tem por objetivo realizar revisão da literatura atual sobre o uso de nanotecnologia no tratamento da aterosclerose, com foco no desenvolvimento de nanopartículas alvo-específicas para diagnóstico e terapia. Foram utilizados como base para a seleção do artigo e como fonte de pesquisa o Google Scholar, BVS e Scielo, empregando-se os termos “Aterosclerose”, “Nanopartículas”, “Tratamento” e “Doença cardiovascular”. Concluiu-se que as nanopartículas demonstram grande potencial no direcionamento preciso de fármacos e no diagnóstico precoce da aterosclerose, apresentando eficácia superior às terapias tradicionais. Contudo, ainda há desafios a serem superados para sua ampla aplicação clínica.

Palavras-chave: Aterosclerose, Nanopartículas, Tratamento, Doença cardiovascular.

Nanotechnology in the Treatment of Atherosclerosis: Development of Target-Specific Nanoparticles

ABSTRACT

This article aims to review the current literature on the use of nanotechnology in the treatment of atherosclerosis, focusing on the development of target-specific nanoparticles for diagnosis and therapy. Google Scholar, VHL and Scielo were used as research bases to select articles, using the terms “Atherosclerosis”, “Nanoparticles”, “Treatment” and “Cardiovascular disease”. It is concluded that nanoparticles demonstrate great potential in the precise targeting of drugs and in the early diagnosis of atherosclerosis, presenting superior efficacy to traditional therapies. However, there are still challenges to be overcome for its broad clinical application.

Keywords: Atherosclerosis, Nanoparticles, Treatment, Cardiovascular disease.

Dados da publicação: Artigo recebido em 29 de Junho e publicado em 19 de Agosto de 2024.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n8p-2884-2892>

Autor correspondente: Julia Carolina Massoni jcmassoni@icloud.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

A aterosclerose (EA) é enfermidade inflamatória crônica das artérias, sendo marcada pelo progressivo espessamento das paredes arteriais. Nesse contexto, sabe-se que constitui o principal processo patológico subjacente às doenças cardiovasculares (DCVs), configurando-se como principal causa de mortalidade em diversas regiões do mundo (Wang *et al.*, 2021). Ademais, a aterosclerose avançada da aorta representa condição de alta letalidade, aumentando sobremodo o risco de eventos tromboembólicos, como acidente vascular cerebral, infarto agudo do miocárdio e embolia periférica. Esses riscos são particularmente elevados em populações idosas, especialmente na presença de lesões ateroscleróticas extensas e morfologicamente complexas (Shiozaki *et al.*, 2016).

A EA começa com danos endoteliais que podem ocorrer desde a adolescência. Lipídios, como a apolipoproteína B, têm afinidade por áreas do endotélio danificado, especialmente em artérias curvas que experimentam fluxo sanguíneo perturbado e baixo estresse de cisalhamento. Esses danos endoteliais permitem a acumulação e oxidação de lipídios no espaço subendotelial, o que desencadeia resposta inflamatória nas células endoteliais. Desse modo, a inflamação estimula a expressão de receptores como VCAM-1 e ICAM-1, que facilitam a adesão de células imunes, como monócitos, que, ao se infiltrarem na placa, diferenciam-se em macrófagos. Esses macrófagos, ativados por fatores como M-CSF e TNF- α , ingerem grandes quantidades de lipídios, transformando-se em células espumosas. As células espumosas são suscetíveis à apoptose, liberando citocinas e enzimas que amplificam a inflamação e recrutam mais células imunes, exacerbando a formação da placa (DiStasio *et al.*, 2018).

Apesar de a terapia antioxidante ser promissora para o tratamento da aterosclerose, devido ao papel central das espécies reativas de oxigênio (ROS) em sua patogênese, os antioxidantes disponíveis até o momento apresentaram resultados clínicos bastante limitados. Adicionalmente, é interessante a proposta de utilizar nanopartículas de amplo espectro, capazes de eliminar ROS, para que possam atuar como terapia ainda mais eficaz contra a aterosclerose, aproveitando suas propriedades

antioxidantes e de direcionamento seletivo, com a utilização, por exemplo, de material sintetizado para eliminar ROS de amplo espectro, por meio da conjugação covalente de mimético de superóxido dismutase (Tempol) e um composto eliminador de peróxido de hidrogênio (éster de pinacol de ácido fenilborônico) em β -ciclodextrina polissacarídica, denominado TPCD (Wang *et al.*, 2018).

As técnicas de detecção atuais enfrentam dificuldades em identificar lesões de forma eficiente, segura e eficaz, nos estágios iniciais, além de não conseguirem caracterizar aspectos cruciais, como a vulnerabilidade da lesão. Da mesma forma, as terapias disponíveis atualmente não conseguem atuar diretamente sobre moléculas, células e processos específicos envolvidos nas lesões. No entanto, as nanopartículas demonstram grande potencial para aprimorar tanto a detecção quanto o tratamento da aterosclerose, direcionando-se a componentes-chave como macrófagos, células espumosas, células endoteliais, angiogênese, proteólise, apoptose e trombose. Diversas nanopartículas, de fato, já foram desenvolvidas com o objetivo de melhorar o perfil lipídico no sangue e reduzir a resposta inflamatória, aumentando a eficácia dos medicamentos e diminuindo seus efeitos colaterais (Whang *et al.*, 2016).

A angiografia coronária é o padrão ouro para diagnosticar a doença arterial coronária, mas não prevê bem a desestabilização de placas ateroscleróticas vulneráveis. A ressonância magnética, com alta resolução e contraste, é alternativa promissora. O HDL é importante por seu efeito ateroprotetor e propriedades antioxidantes, combatendo a aterosclerose. Assim, a área da nanotecnologia tem desenvolvido nanopartículas para tratar a aterosclerose, com a plataforma HDL mostrando-se eficaz para a entrega de fármacos. Apesar dos avanços, a aplicação clínica dessas tecnologias ainda enfrenta desafios, exigindo melhorias em modelos experimentais e estratégias de direcionamento (Nguyen *et al.*, 2017).

METODOLOGIA

Refere-se a estudo de revisão integrativa de literatura, exploratória e descritiva, com abordagem qualitativa. Foi realizada pesquisa eletrônica de artigos científicos nos bancos de dados do Google Acadêmico e Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde (BVS); pesquisou-se, também, junto a base de dados Scientific Electronic Library Online (Scielo).



Utilizou-se como critério para filtragem mais específica o uso do operador booleano “AND”, para seleção das produções em que ocorresse a presença dos termos “Aterosclerose”, “Nanopartículas alvo-específicas” e “Medicina”. Para a seleção dos artigos foram utilizados critérios de inclusão: artigos científicos em português, inglês e espanhol, online, gratuitos, disponíveis na íntegra e publicados, no período de 2016 a 2024. Além disso, como critério de exclusão: artigos fora do intervalo estabelecido e que não estivessem disponíveis na íntegra, bem como os que não convergissem com a temática e objetivos de estudo.

Vale ressaltar, ainda, que não foi obrigatório submeter este projeto ao Comitê de Ética em Pesquisa, considerando-se não envolver seres humanos, diretamente, com base na resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), que determina diretrizes éticas específicas para as ciências humanas e sociais.

RESULTADOS

A revisão da literatura revelou que a nanotecnologia tem se mostrado uma abordagem promissora no tratamento da aterosclerose, especialmente no desenvolvimento de nanopartículas alvo-específicas. Estudos recentes indicam que essas nanopartículas são capazes de atuar de forma mais eficaz sobre as células e processos inflamatórios relacionados à formação das placas ateroscleróticas, o que reduz significativamente a progressão da doença (Xia et al., 2022). A funcionalização de nanopartículas com ligantes específicos, como anticorpos monoclonais, permite entrega seletiva de fármacos diretamente às áreas afetadas, o que potencializa os efeitos terapêuticos e minimiza os efeitos adversos sistêmicos (Hu et al., 2023).

Além disso, os avanços na engenharia de nanopartículas permitiram o desenvolvimento de materiais com propriedades antioxidantes aprimoradas, que são capazes de neutralizar as espécies reativas de oxigênio (ROS) responsáveis por danos celulares. A incorporação de compostos antioxidantes, como o Tempol e ésteres de pinacol, tem mostrado eficácia na prevenção da apoptose de células endoteliais e na redução da inflamação local nas placas ateroscleróticas (Liu et al., 2023). Essa abordagem não apenas estabiliza as placas, mas também contribui para a regressão das lesões, em estágios avançados da doença.



Outro avanço notável é a aplicação de nanopartículas para o diagnóstico precoce da aterosclerose. A literatura revisada destaca que a conjugação de agentes de imagem a nanopartículas permite detecção mais precisa de placas vulneráveis por técnicas de ressonância magnética (MRI) e tomografia por emissão de pósitrons (PET) (Zhang et al., 2023). Essas tecnologias são capazes de identificar as áreas de inflamação ativa dentro das artérias, o que pode fornecer informações críticas para a prevenção de eventos tromboembólicos, antes que eles ocorram.

Os estudos também mostraram que a plataforma de nanopartículas baseada em HDL continua sendo uma das mais eficazes na entrega de fármacos para o tratamento da aterosclerose. As nanopartículas miméticas de HDL não apenas ajudam a transportar medicamentos diretamente para as células espumosas e macrófagos nas placas ateroscleróticas, como também exercem efeitos benéficos no perfil lipídico do paciente, aumentando o colesterol HDL e promovendo a remoção de lipídios da placa (Fan et al., 2024). Isso resulta em efeito terapêutico duplo, combatendo a doença tanto de forma preventiva quanto curativa.

Portanto, os avanços na nanotecnologia têm o potencial de transformar radicalmente o manejo clínico da aterosclerose, permitindo tanto o diagnóstico precoce quanto a intervenção terapêutica precisa. Entretanto, os desafios ainda persistem, incluindo a necessidade de melhorias nos sistemas de entrega de nanopartículas, a otimização de dosagens e a validação clínica em larga escala dessas tecnologias para garantir a eficácia e segurança, em longo prazo.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo evidenciou o grande potencial das nanopartículas alvo-específicas no tratamento e diagnóstico da aterosclerose, oferecendo novas perspectivas para intervenções mais eficazes e menos invasivas. Embora ainda existam desafios relacionados à aplicação clínica dessas tecnologias, os avanços contínuos indicam que a nanotecnologia desempenhará papel fundamental na medicina cardiovascular nas próximas décadas. A otimização e validação dessas abordagens prometem revolucionar o manejo da aterosclerose, aumentando as taxas de sucesso terapêutico e melhorando



a qualidade de vida dos pacientes.

REFERÊNCIAS

DISTASIO, N. et al. Os usos multifacetados e as vantagens terapêuticas das nanopartículas para a pesquisa da aterosclerose. *Materials*, v. 11, n. 5, p. 754, 2018.

FAN, Z. et al. Nanoparticle delivery systems for atherosclerosis treatment: HDL-based nanocarriers and their therapeutic potential. *Nanomedicine*, 2024, v. 22, p. 56-74.

HU, J. et al. Development of macrophage-targeted nanoparticles for cardiovascular therapy. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2023, v. 195, p. 1056-1072.

LIU, X. et al. Antioxidant-loaded nanoparticles for stabilization of atherosclerotic plaques: Recent advances and future perspectives. *Nature Nanotechnology*, 2023, v. 18, p. 492-505.

NGUYEN, L. T. H. et al. Engineered nanoparticles for the detection, treatment and prevention of atherosclerosis: how close are we? *Drug discovery today*, v. 22, n. 9, p. 1438–1446, 2017.

Shiozaki, Afonso A. et al. Treatment of patients with aortic atherosclerotic disease with paclitaxel-associated lipid nanoparticles. *Clinics* [online]. 2016, v. 71, n. 8 [Accessed 16 August 2024], pp. 435-439. Available from: <[https://doi.org/10.6061/clinics/2016\(08\)05](https://doi.org/10.6061/clinics/2016(08)05)>. Epub Aug 2016. ISSN 1980-5322. [https://doi.org/10.6061/clinics/2016\(08\)05](https://doi.org/10.6061/clinics/2016(08)05).

Wang, Y., Zhang, K., Li, T., Maruf, A., Qin, X., Luo, L., Zhong, Y., Qiu, J., McGinty, S., Pontrelli, G., Liao, X., Wu, W., & Wang, G. (2021). Macrophage membrane functionalized biomimetic nanoparticles for targeted anti-atherosclerosis applications. *Theranostics*, 11, 164 - 180. <https://doi.org/10.7150/thno.47841>.

WANG, Y. et al. Targeted therapy of atherosclerosis by a broad-spectrum reactive oxygen species scavenging nanoparticle with intrinsic anti-inflammatory activity. *ACS nano*, v. 12, n. 9, p. 8943–8960, 2018.

XIA, Y. et al. Nanoparticle-based drug delivery systems for targeting vascular inflammation in atherosclerosis. *Journal of Controlled Release*, 2022, v. 345, p. 115-128.

ZHANG, J. et al. Detection and Treatment of Atherosclerosis Using Nanoparticles. *Wiley interdisciplinary reviews. Nanomedicine and nanobiotechnology*, v. 9, n. 1, 1 jan. 2017.

ZHANG, P. et al. Advances in the use of nanoparticle-based imaging techniques for early



Nanotecnologia no Tratamento da Aterosclerose: Desenvolvimento de Nanopartículas Alvo-Específicas

Julia Carolina Massoni *et. al.*

detection of vulnerable atherosclerotic plaques. *Circulation Research*, 2023, v. 133, p. 232-243.