

Uso de sistemas poliméricos e nutracêuticos para tratamento de doenças neurodegenerativas

Use of polymeric and nutraceutical systems for the treatment of neurodegenerative diseases

Alexander Felix Martins^{1*}; Paulo Sergio Rangel Cruz da Silva¹, Maria Inês Bruno Tavares¹;

RESUMO

Na busca de tratamentos alternativos para doenças neurodegenerativas, muitos esforços na área da pesquisa propiciam avanços para geração de nutracêuticos nanoencapsulados e entrega modificada desses bioativos. A atividade antioxidante que pode gerar sequestro de radicais livres e neuroproteção e tem sido bastante explorada em testes *in vitro* e *in vivo*, que mostram a alta relevância. Técnicas como a incorporação de peptídeos específicos em formulações de nanopartículas poliméricas para que células receptoras possam se ligar às nanopartículas e assim facilitar a passagem dessas através da barreira hematoencefálica. A melhora da biodisponibilidade e proteção contra metabolismo de primeira passagem oferecido por nanossistemas à base de polímeros. E a liberação modificada para melhor direcionamento ao sítio ativo que seja alvo de tratamento tem gerado resultados positivos.

Palavras Chave: Nutracêuticos, doenças neurodegenerativas, nanopartículas poliméricas.

ABSTRACT

In the search for alternative treatments for neurodegenerative diseases, many research efforts provide advances in the generation of nanoencapsulated nutraceuticals and modified delivery of these bioactives. The antioxidant activity that can generate free radical scavenging and neuroprotection has been extensively explored in *in vitro* and *in vivo* tests, which show the high relevance. Techniques such as the incorporation of specific peptides into polymeric nanoparticle formulations so that recipient cells can bind to the nanoparticles and thus facilitate their passage through the blood-brain barrier. The improved bioavailability and protection against first-pass metabolism offered by polymer-based nanosystems. And the modified release to better target the active site that is the target of treatment have generated positive results.

Keywords: Nutraceuticals, neurodegenerative diseases, polymeric nanoparticles.

¹ Universidade Federal do Rio de Janeiro.

² Instituto de Macromoléculas Professora Eloisa Mano

*E-mail: alexanderfelix@ima.ufrj.br

INTRODUÇÃO

As doenças neurodegenerativas (NDDs), são patologias destrutivas relacionadas à idade e de grande prevalência em idosos de 65 anos ou mais em todo mundo. Exemplos de NDDs são a doença de Huntington, a esclerose lateral amiotrófica, a demência frontotemporal e as ataxias espinocerebelares (GITLER; DHILLON; SHORTER, 2017; MEENAMBAL; SRINIVAS BHARATH, 2020).

A principal característica da maioria dessas doenças são os mecanismos multifatoriais para o desenvolvimento da patologia, ou seja, o desenvolvimento destas ocorre de diversas maneiras incluindo mutação genética; acúmulo de proteínas anormais; aumento de espécies reativas ao oxigênio (ROS), inflamação crônica, alterações na dinâmica do cálcio, dano mitocondrial neuronal etc. Essas doenças possuem diversas fisiopatologias, algumas provocando perturbações da memória e cognitivas e outras afetando as capacidades motoras de um indivíduo acometido por tais distúrbios como: se mover, falar e respirar (GITLER; DHILLON; SHORTER, 2017; MEENAMBAL; SRINIVAS BHARATH, 2020).

Dentre esses tipos de doenças destacam-se a Doença de Alzheimer e Doença de Parkinson, por terem um número exponencial crescente e serem as NDDs mais prevalentes. A doença de Alzheimer (DA) é um distúrbio neurodegenerativo crônico e a causa mais comum de demência em todo o mundo. Afeta mais de 35 milhões de pessoas e ocorre preferencialmente em pessoas idosas (GITLER; DHILLON; SHORTER, 2017; MEENAMBAL; SRINIVAS BHARATH, 2020).

Patologicamente, DA tem por característica placas senis que consistem em depósitos extracelulares de peptídeo β -amilóide ($A\beta$) e emaranhados neurofibrilares intraneuronais (NFTs) devido à hiperfosforilação da proteína tau. Outros diversos mecanismos fisiopatológicos, tais como a neuroinflamação, *stress* oxidativo, e disfunção mitocondrial também têm impacto direto para o desenvolvimento da doença (GITLER; DHILLON; SHORTER, 2017; MEENAMBAL; SRINIVAS BHARATH, 2020).

Já a doença de Parkinson (DP), que hoje afeta em torno de 5 milhões de pessoas em todo o mundo, é a segunda doença neurodegenerativa mais comum e é caracterizada pela degeneração de neurônios dopaminérgicos na substância negra pars compacta (SNpc). Essa deficiência de dopamina ocorrente é a causa dos clássicos sintomas motores parkinsonianos: tremor de repouso, bradicinesia, que é a lentidão anormal dos

movimentos voluntários, rigidez e instabilidade postural (GOVINDARAJULU *et al.*, 2021; HERNANDO *et al.*, 2019; AVALLONE; VITALE; BERTOLOTTI, 2019).

Embora o mecanismo da DP não seja bem compreendido, evidências científicas propõem que a degeneração dopaminérgica neural ocorre da convergência de distintos mecanismos, sendo incluso, apoptose, excitotoxicidade, manipulação alterada de proteínas e neuroinflamação (GOVINDARAJULU *et al.*, 2021; HERNANDO *et al.*, 2019; AVALLONE; VITALE; BERTOLOTTI, 2019).

Nesse momento, a farmacoterapia padrão para as doenças neurodegenerativas não são bem estabelecidas e carecem de adaptação para atender a necessidade de cada paciente. No entanto, o tratamento sintomático com uso da medicina ocidental convencional, tradicional e integrativa é aplicado para dar melhor qualidade de vida e saúde ao paciente, visto que o desenvolvimento de estratégias alternativas é necessário para uma terapêutica eficaz (MEENAMBAL; SRINIVAS BHARATH, 2020).

O uso dos nutracêuticos é uma opção dentro da medicina integrativa que tem atraído atenção dos pesquisadores. Esse fato se dá pela sua origem natural, biocompatibilidade, potenciais efeitos nutricionais e terapêuticos, menor toxicidade e presença de constituintes antioxidantes, principalmente de polifenóis, que podem atuar de forma isolada ou em conjunto com medicamentos (MEENAMBAL; SRINIVAS BHARATH, 2020).

A utilização de alimentos que além de nutritivos possuam um bioativo, é uma opção atrativa para auxiliar no tratamento de doenças neurodegenerativas. Majoritariamente esses alimentos dispõem de componentes antioxidantes, como α -tocoferol, vitamina C e outros polifenóis. Esses se comportam como sequestradores de espécies reativas de oxigênio, enzimas, agentes quelantes de metais de transição e ativadores de receptores que influenciam nos mecanismos genéticos e epigenéticos que podem causar efeito potenciador em NDDs (MEENAMBAL; SRINIVAS BHARATH, 2020).

Geralmente, os nutracêuticos são substâncias que possuem importância nutricional e também medicinal. Podem ser considerados medicamentos, tendo em vista que os bioativos oriundos de alimentos funcionais são encapsulados em matrizes poliméricas sintéticas ou naturais. Os bioativos dos alimentos funcionais e seus micronutrientes incluindo vitaminas, antioxidantes, ácidos graxos, minerais, polifenóis, fitoesteróis, carotenóides, além dos polímeros naturais como as fibras, óleos essenciais e

peptídeos têm recebido grande atenção por apresentar benefícios para a saúde e nutrição do ser humano. Esses compostos também podem ser adicionados como ingredientes a outros alimentos, melhorando a segurança, saúde humana, desempenho e bem-estar. O Quadro 1 faz referência a estudos voltados a essa temática (MEENAMBAL; SRINIVAS BHARATH, 2020; RASHIDI, 2021).

Quadro 1. Componentes bioativos presentes em alimentos com suas funções.

Função	Componente Bioativo e Classificação	Fontes	Referências
Antioxidante	Cúrcuma – Polifenol	Açafrão, gengibre;	PRASAD <i>et al.</i> , 2014; MARCHI <i>et al.</i> , 2016;
	Epigallocatequina-galato (EGCG) – Flavonóide	Chá verde;	BELTRAN & GUANDALINI, 2015
	Ômega 3 e 6 – Ácido graxo Poliinsaturado	Peixe, canola, soja, linhaça;	MARTIN <i>et al.</i> , 2006; ZANARDO <i>et al.</i> , 2014;
	Resveratrol - Polifenol	Amendoim, uva;	SOARES <i>et al.</i> , 2008
	Vitamina C – Ácido Ascórbico	Jamelão.	VIZZOTTO & FETTER, 2009
Anti-inflamatória	Cúrcuma – Polifenol	Açafrão, gengibre;	PRASAD <i>et al.</i> , 2014; MARCHI <i>et al.</i> , 2016;
	Epigallocatequina-galato (EGCG) – Flavonóide	Chá verde;	BELTRAN & GUANDALINI, 2015
	Ômega 3 e 6 – Ácido graxo Poliinsaturado	Peixe, canola, soja, linhaça;	MARTIN <i>et al.</i> , 2006; ZANARDO <i>et al.</i> , 2014;
	Resveratrol - Polifenol	Amendoim, uva;	SOARES <i>et al.</i> , 2008;
	Vitamina C – Ácido Ascórbico	Jamelão.	VIZZOTTO & FETTER, 2009
Neuroprotetora	Cúrcuma – Polifeno	Açafrão, gengibre;	MARCHI <i>et al.</i> , 2016;
	Epigallocatequina-galato (EGCG) – Flavonóide	Chá verde;	PERVIN <i>et al.</i> , 2018;
	Ômega 3 e 6 – Ácido graxo Poliinsaturado	Peixe, canola, soja, linhaça;	MARTIN <i>et al.</i> , 2006; ZANARDO <i>et al.</i> , 2014;
	Resveratrol – Polifenol	Amendoim, uva.	SOARES <i>et al.</i> , 2008.

As evidências revelam que os nutracêuticos estão emergindo como uma estratégia promissora no tratamento de várias doenças crônicas, incluindo distúrbios neurológicos. Eles desempenham um papel crucial na manutenção da resposta imunológica ideal, de

modo que a ingestão deficiente ou excessiva pode ter um impacto negativo na saúde. Esses compostos também exibem um importante papel no desempenho de funções fisiológicas. Muitas vezes podem evitar a neurodegeneração, por levar mudanças às vias celulares e moleculares e ao dobramento incorreto de proteínas (MAKKAR *et al.*, 2020; GUPTA; PRAKASH, 2015; BRAITHWAITE *et al.*, 2014).

Apesar de todas as suas conveniências, a maioria dos nutracêuticos mesmo sendo promissores para aplicação terapêutica do sistema nervoso central (SNC), ainda apresentam necessidade de mais estudos. Em parte, os problemas podem ser devido ao metabolismo rápido, má absorção/assimilação, eliminação sistêmica, baixa biodisponibilidade e estabilidade no sistema nervoso central, transporte ineficiente através da barreira hematoencefálica (BHE) devido a sua baixa permeabilidade. A baixa taxa de absorção está, por sua vez, diretamente ligada à natureza não permanente e insolubilidade dos ingredientes ativos (BRAITHWAITE *et al.*, 2014; PANDAREESH; MYTHRI; SRINIVAS BHARATH, 2015; MEENAMBAL; SRINIVAS BHARATH, 2020).

Diante desses desafios é de conhecimento que as entregas avançadas de medicamentos estão substituindo as configurações farmacêuticas usuais por estas terem menor flexibilidade e sofisticação. O nanoencapsulamento tem uma grande importância para superar esses desafios. Além disso, o nanoencapsulamento de drogas empregando polímeros pode desempenhar um papel importante no cuidado com a degradação dos bioativos e na aquisição de sistemas de liberação controlada e direcionada de fármacos (MARTÍNEZ RIVAS *et al.*, 2017).

O nanoencapsulamento de fármacos melhora a abordagem por meio do emprego de polímeros biodegradáveis para fornecer um sistema de liberação de fármacos biocompatíveis, com facilidade de administração, seguro, cômodo e inerte. Dentre eles, se mencionam os poliésteres biodegradáveis, tais como: polilactídeo (PLLA), poli(lactídeo-co-glicolídeo) (PLGA) e poli(ϵ -caprolactona) (PCL) (MARTÍNEZ RIVAS *et al.*, 2017).

ALIMENTOS FUNCIONAIS

A história relata que Hipócrates, há cerca de 2.500 anos já recomendava certos alimentos para serem usados como prevenção de doenças. Os alimentos funcionais fazem parte de uma concepção de alimentos, lançada pelo Japão na década de 80, através de uma iniciativa governamental, onde se criou um programa, que tinha como alvo fazer com que a população se alimentasse de forma saudável já que a população estava

envelhecendo, tendo em vista o aumento da expectativa de vida. Assim, teriam menos idas aos médicos, exames e principalmente internações (SILVA FILHO *et al.*, 2018; SOUZA *et al.*, 2018; XIE *et al.*, 2019).

Por volta de 1990, o termo “alimento funcional” começou a ser aderido, e foi também quando o interesse pelo assunto se propagou com mais intensidade. Como precursor da produção e comercialização de alimentos funcionais, o Japão se destacou, em 1997, com o aumento das pesquisas e divulgação via mídia, que chegaram ao saber do público não conhecedor do termo “alimentos funcionais” e de cientistas de áreas distintas (SILVA FILHO *et al.*, 2018; SOUZA *et al.*, 2018; XIE *et al.*, 2019).

O alimento funcional é aquele que manifesta efeitos benéficos em uma ou mais funções específicas do organismo, além dos efeitos nutricionais. Normalmente possuem as substâncias bioativas presentes como parte constituinte desses alimentos. Esses bioativos são responsáveis por reduzir o risco de doenças que são as mais comuns e de alta frequência na população, como: diabetes, obesidade, hipertensão, doenças cardiovasculares e doenças neurodegenerativas (GRANATO *et al.*, 2017; MARSANASCO *et al.*, 2015; MARSANASCO; ALONSO, 2021; XIAO; LI, 2020; XIE *et al.*, 2019).

Com a globalização da informação, as pessoas estão cada vez mais receptivas a aprender sobre prevenção à saúde e buscar uma alimentação mais saudável. Dessa forma a necessidade de avanço nas pesquisas relacionadas a essa área se tornou mais intensa e de grande expectativa. Diversos vegetais ao longo do tempo e em todo mundo, são utilizados para prevenir e até para tratamento de doenças desde a gripe até o câncer, isso inclui os produzidos industrialmente e os caseiros, que de forma tradicional foram aplicados por meio de experimentos sistemáticos que comprovam a eficácia do uso de vegetais, que incluem ervas, frutas, folhas e cascas. Estudos buscam aprofundar conhecimento acerca dessas substâncias extranutricionais que ocorrem em pequenas quantidades nos alimentos (GRANATO *et al.*, 2017; MARSANASCO *et al.*, 2015; MARSANASCO; ALONSO, 2021; XIAO; LI, 2020; XIE *et al.*, 2019).

No Brasil, segundo a portaria n° 398, de 30 de abril de 1999, da Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde, órgão responsável pela promoção, prevenção e assistência à saúde dos brasileiros, o termo “alimento funcional” é designado como alimento ou ingrediente que tem capacidade fisiológica e/ou de saúde, onde

especificações, procedimentos e normas para registrar alimentos com essas alegações são estabelecidos.

A ANVISA, que é órgão regulatório desse processo, afirma a necessidade de apresentação de todo conteúdo técnico e científico que comprove a alegação a respeito de determinado alimento. Fazendo-se necessário que tudo esteja de acordo com as políticas de saúde, uma vez que nenhum alimento/produto pode causar riscos à saúde, especialmente por excesso (RODRIGUES *et al.*, 2018; SILVA FILHO *et al.*, 2018).

NUTRACÊUTICOS

O termo nutracêutico tem sido descrito pela literatura de diversas maneiras, porém umas das mais aceitas é a contração do termo derivado de “nutrição” e “farmacêuticos”, com aplicação aos alimentos ou parte deles que por terem em sua constituição compostos biologicamente ativos (bioativos), promovem efeitos positivos no corpo humano e traz benefícios à saúde (JAIN *et al.*, 2018; MACHADO *et al.*, 2019; MORAIS, 2021). Esses podem ser componentes isolados, separados da matriz alimentar e são utilizados de forma farmacêutica com o objetivo em melhorar a saúde de acordo com a dose obtida em alimentos, suplementos dietéticos, dietas específicas, produtos herbais e alimentos processados. São inclusos como nutracêuticos as fibras dietéticas, proteínas, vitaminas, peptídeos, aminoácidos, minerais, antioxidantes, ácidos graxos poli-insaturados, entre outros (JAIN *et al.*, 2018; MACHADO *et al.*, 2019; MORAIS, 2021).

Os nutracêuticos e os alimentos funcionais têm sido usados como sinônimos, contudo, não são. Em suas concepções os alimentos funcionais servem para propiciar uma melhora na saúde, com a continuidade de seu consumo, e devem ser consumidos em sua forma natural. Já nutracêuticos, são os bioativos extraídos dos alimentos funcionais, estão maior concentração, e são administrados diariamente, agindo com um medicamento. Os nutracêuticos agem de forma eficaz tanto para promoção da saúde, quanto na prevenção e tratamento de doenças, em destaque as crônico-degenerativas, promovendo manutenção do bem-estar físico e mental, já que existe uma forte correlação entre a ação da bioatividade dos componentes e a saúde. As formas mais comuns de encontrar os nutracêuticos são em cápsulas, comprimidos, sachês e suplementos dietéticos (CORREIA *et al.*, 2020; NASRI *et al.*, 2014).

Quanto à legislação, os nutracêuticos estão atrelados aos alimentos funcionais nos parâmetros estabelecidos pela ANVISA. A Resolução n.º. 18 (Estabelece as Diretrizes

Básicas para Análise e Comprovação de Propriedades Funcionais e ou de Saúde Alegadas em Rotulagem de Alimentos) e a Resolução nº 19, de 30 de abril de 1999, estabelecem os procedimentos para registro de alimento com alegações de propriedades funcionais e/ou de saúde (BRASIL ANVISA, 1999).

APLICAÇÃO DOS NUTRACÊUTICOS E LIMITES ENCONTRADOS

Os nutracêuticos exercem uma forte corrente de estudos pelos seus diversos e comprovados benefícios à saúde, mas existem limites que ainda precisam ser ultrapassados para uma melhor eficácia na sua aplicação. Karuppagounder e colaboradores, (2021) descrevem em seu trabalho a investigação do efeito neuroprotetor da cafeína contra a neurodegeneração induzida por 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropirimidina (MPTP) na Doença de Parkinson.

O bioativo estudado mostra efeitos positivos. Este pode atuar na melhora da recuperação comportamental e de neurotransmissores contra a toxicidade induzida pela MPTP, restaurando os níveis de antioxidantes endógenos e conseqüentemente suprime a neuroinflamação (KARUPPAGOUNDER *et al.*, 2021).

Karuppagounder *et al.* (2021) sugerem um bloqueio no receptor de adenosina A2AR como uma terapia não dopaminérgica promissora de modificação de doença para a DP. Estratégias de engajamento de alvos podem ser mais benéficas na prevenção de progressão da doença do que em aliviar sintomas em pacientes. Contudo, sua aplicação torna-se limitada pelo fato de que a DP é uma doença multifatorial, que pode depender, por exemplo, de mutação genética, exposição a fatores ambientais e envelhecimento, tornando difícil um tratamento que assegure cura. Porém o bioativo em questão (cafeína) pode ser considerado como uma combinação terapêutica segura para minimizar de forma efetiva o risco de desenvolver problemas neurológicos (KARUPPAGOUNDER *et al.*, 2021).

Diversos estudos ressaltam que um trabalho preventivo frente à DP é a maneira mais eficaz de estratégia para a diminuição da sua ocorrência (GAO *et al.*, 2012; MERCER *et al.*, 2005). Maher (2017) destacou em sua revisão os efeitos protetores dos flavonóides, tendo em destaque a fisetina, que foi testada de acordo com vários meios de indução da DP, sendo eles rotenona, paraquat, MPTP/MPP⁺ ou 6-hidroxi-dopamina (6-OHDA), em modelos *in vivo* e *in vitro* e os resultados trouxeram mais progressão nos estudos de estratégias para tratamento da DP.

A fisetina é um importante neuroprotetor, antioxidante e apresenta ações para o tratamento de distúrbios do Sistema Nervoso Central (SNC). Esta é encontrada em maior proporção em morangos, podendo ser encontrada em diversas outras frutas como a uva e o mirtilo, por exemplo. É capaz de promover a diferenciação das células nervosas PC12 através da ativação da cascata quinase (RAS-ERK), sendo uma propriedade que distingue a fisetina de outros 30 tipos de flavonóides (MAHER, 2017).

Além disso, a fisetina protege as células nervosas de múltiplos insultos, tais como estresse oxidativo, toxicidade amiloide, isquemia e hiperglicemia. Aumenta os níveis de energia celular (ATP), mesmo em condições isquêmicas. Considerando que a DP é uma doença multifacetada, flavonóides como a fisetina tem grande potencial para aplicação nutracêutica, uma vez que os resultados de estudos mostram que sua atuação em multi alvos pode ser essencial para ótimos resultados futuros (MAHER, 2017).

Mais estudos se fazem necessários para contornar a problemática que envolve a fisetina. O metabolismo rápido após o consumo oral resulta em metabólitos glucuronidados, sulfatados e metilados que, segundo estudos, apresentam atividade antioxidante um pouco reduzida em relação à fisetina livre, mas ainda sim esses resultados são significativos.

Maher (2017) enfatiza que um debate sobre a biodisponibilidade de fisetina cuja proporção seja suficiente para afetar as funções cerebrais está em curso, o que aponta um limite a ser superado para formas mais efetivas de aplicação do bioativo em tratamentos.

Para investigação de componentes ativos que possam atuar contra a doença de Alzheimer, Wang e colaboradores (2016) desenvolveram um trabalho que mostrou resultados promissores quanto ao efeito da luteolina. O bioativo atua no comprometimento da memória em modelos de ratos Wistar machos com DA esporádica, induzida por (estreptozotocina ou STZ). Os testes apontaram que o bioativo pode melhorar o aprendizado espacial e o comprometimento da memória, além de prevenir a redução da espessura da camada de células piramidais CA1, região responsável pela formação de novas memórias, o que sugere que a luteolina surge como um potencial terapêutico para doenças neurais como a DA.

NANOTECNOLOGIA APLICADA AOS NUTRACÊUTICOS

Nanotecnologia foi um termo cunhado pelo engenheiro japonês Norio Taniguchi (1974) para descrever uma tecnologia inovadora que avançava além do controle de

materiais e da engenharia em escala micro. Eric Drexler também sugeriu, em 1986, que a nanotecnologia atende à metodologia de processamento envolvendo a manipulação dos átomos (DREXLER, 2006; USKOKOVIC, 2007).

A nanociência, por outro lado, refere-se ao estudo do fenômeno e manipulação de sistemas físicos que produzem informações significativas e perceptíveis, em uma escala conhecida como nanométrica (10^{-9} m= 1nm) com comprimentos característicos menores ou iguais a 100nm em pelo menos uma de suas direções (DREXLER, 2006; USKOKOVIC, 2007).

Material nanométrico destaca-se por sua peculiar relação superfície-volume que lhes confere propriedades físico-químicas muito interessantes para aplicação tecnológica em diversas áreas de estudo, tais como termodinâmica, cor, resistência, solubilidades e outros (BAPAT *et al.*, 2019; KASHAPOV *et al.*, 2021; YU *et al.*, 2018).

Já é uma realidade que a nanotecnologia se tornou multissetorial, sendo aplicada na química, física, biotecnologia, eletrônica e medicina, dentre outras. A nanociência traz novidades na produção farmacêutica, na indústria alimentícia, cosméticos e outros. Para os medicamentos, os meios mais comuns de administração como comprimidos, soluções e cápsulas ainda são os mais utilizados, pelo fato de se ter total controle dos processos de preparação e eficácia (CHOUDHURY *et al.*, 2019; MORRIS, 2011).

Ainda assim, algumas dificuldades persistem, pois todos os avanços são limitados às propriedades físico-químicas do fármaco. Logo o sabor, absorção, estabilidade e a biodisponibilidade ainda precisam de mais atenção. Por outro lado segue-se o caminho do encapsulamento que trouxe avanços significativos; pois tem dado resposta quanto a ser uma estratégia interessante para preparação e liberação controlada de fármacos (CHOUDHURY *et al.*, 2019; MORRIS, 2011).

Vale destacar que diversas técnicas têm sido utilizadas para o encapsulamento, tais como emulsificação e nanoprecipitação entre outras. As principais formas farmacêuticas encontradas são as nanoesferas, nanocápsulas, microesferas, microcápsulas e os lipossomas (CHOUDHURY *et al.*, 2019; MORRIS, 2011).

O uso desses polímeros na geração de nanopartículas para carrear bioativos é atrativo para estudo porque permite possibilidades de direcionar o efeito direto ao sítio de ação, podendo então minimizar efeitos colaterais, número de administrações diminuídas e possível aumento na eficácia terapêutica. As nanopartículas poliméricas destacam-se por sua alta estabilidade em comparação a outros sistemas de diferentes composições e

por não oferecer riscos quando se trata de administração endovenosa, isso se deve ao seu tamanho que se encontra em escala nano e permite a não obstrução de vasos de baixo calibre (4 μ m e 7 μ m). Também atua protegendo o fármaco contra metabolismo de primeira passagem, sendo também eliminadas do organismo de forma fácil ou excretados sem causar danos (DANHIER *et al.*, 2012; MORA-HUERTAS; FESSI; ELAISSARI,2010; SOPPIMATH *et al.*, 2001; SINHA *et al.* 2004).

O PCL, por exemplo, foi um dos primeiros polímeros sintéticos a ter aplicação na área biomédica por ser biodegradável, biocompatível e atóxico, sendo aprovado pela Agência Federal do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos (FDA). Sua baixa cristalinidade lhe afere a vantagem de ser utilizado como um agente de liberação prolongada de fármacos em terapias que almejam liberação controlada (DANHIER *et al.*, 2012; MORA-HUERTAS; FESSI; ELAISSARI,2010; SOPPIMATH *et al.*, 2001; SINHA *et al.* 2004).

Diversos panoramas e possibilidades tecnológicas sobre o estado da arte da *Curcuma longa L.* (Zingiberaceae) no auxílio de tratamento da doença de Alzheimer e outras doenças neurodegenerativas deixam claro que esse bioativo tem potencial para essa aplicação. Existem limitações, como a baixa biodisponibilidade, seu rápido metabolismo *in vivo*, o fato de a cúrcuma ser uma molécula hidrofóbica e o difícil transporte através da barreira hematoencefálica, que tornam necessárias novas estratégias para que esses desafios sejam superados. E é preciso encontrar estratégias e combinações eficazes contra essas doenças neurodegenerativas, que tem tido uma grande progressão e tende a aumentar, sendo um desafio constante para os pesquisadores, impulsionando muitas pesquisas que buscam contornar tais problemas (SOPPIMATH *et al.*, 2001; SINHA *et al.* 2004; MORA-HUERTAS; FESSI; ELAISSARI,2010; DANHIER *et al.*, 2012; FAN *et al.*, 2018).

Uma dessas pesquisas tem como objetivo potencializar o efeito de alguns nutracêuticos utilizando a nanotecnologia empregando os polímeros como veículo. Como, por exemplo, uma formulação com o poli(butil ciano acrilato) (PBCA) carregado de curcuminóides e revestido pelo surfactante polaxamer 188 que é utilizado como um tensoativo estabilizante, preparado pelo método de nanoprecipitação. Como resultado esses sistemas permitem uma liberação controlada, assim, como fotoestabilização dos curcuminóides (MULIK *et al.*, 2009).

As nanopartículas poliméricas, dependendo da sua composição e estrutura organizacional, difere-se em nanocápsula ou nanoesfera. As nanocápsulas contém um núcleo oleoso em que uma membrana polimérica o envolve, o bioativo pode estar dissolvido em um núcleo oleoso ou apresentar adsorção à membrana polimérica. Já as nanoesferas, cujo óleo não se apresenta no seu arranjo, são arquitetadas por uma matriz polimérica onde fármaco/bioativo pode ficar retido ou adsorvido. O emprego da nanoescala em nutracêuticos poliméricos tem mostrado grande potencial de utilização no auxílio de tratamento de doenças neurodegenerativas e trazem vantagens em relação ao método tradicional. No qual os polímeros são aplicados como excipientes, cuja utilidade se dá de formas variadas que possam atribuir segurança e eficácia ao produto, sendo esses atributos: estabilidade física, química e microbiológica, melhoria de disponibilidade do bioativo no organismo, aceitabilidade do paciente entre outros (BONIFÁCIO *et al.*, 2013; SCHAFFAZICK *et al.*, 2003).

Enquanto nos métodos tradicionais os polímeros são excipientes, em uma tecnologia mais avançada, como no caso da nanoencapsulação, os mesmos são ainda mais essenciais. Nessa aplicação tecnológica os polímeros exercem ação direta na liberação/direcionamento do fármaco, a arquitetura e controle de funcionalização de polímeros sintéticos permite que haja ligação a receptores específicos em células e agentes patogênicos. Isso pode acarretar em promoção de reconhecimento ou comunicação, assim desenvolvendo transdução de sinais, adesão celular ou modulação de respostas inflamatórias. Isso aponta para os esforços feitos pelos cientistas, para seguir no desenvolver de estudos que validem ainda mais todo conhecimento já obtido. Assim promovendo avaliações *in vitro* e *in vivo* de novos sistemas desenvolvidos, na busca de garantir segurança à saúde no consumo de um material que só pode ser validado mediante todo parâmetro aprovado pelos órgãos competentes (VILLANOVA *et al.*, 2010).

Um estudo *in vitro* realizado por Sanna e colaboradores (2015) para obter liberação modificada e preservação de atividade antioxidante dos polifenóis do chá branco através do nanoencapsulamento, utilizou a técnica de nanoprecipitação para preparar as nanopartículas poliméricas a base de poli(ϵ -caprolactona) e alginato. Conforme relatado no trabalho, as três concentrações distintas de alginato interferem diretamente nos tamanhos das nanopartículas (NPs), uma vez que em baixa concentração (0,1 % p/v) as NPs apresentam tamanho médio de 300nm, em concentração de (1,0 % p/v) as NPs mostram maior tamanho de distribuição de partícula 560,80 nm. Os autores

sugerem que esse efeito se dá pela alta viscosidade da solução de alginato, que promoveu uma maior precipitação de partículas com tendência à separação. Também foi mencionada que a concentração ideal de alginato foi 0,5 % p/v que produziu NPs com formato esférico, com diâmetro médio de 380,80 nm e distribuição unimodal com índice de polidispersão ($0,15 \pm 0,06$).

Sanna e Colaboradores (2015) relatam também que as nanopartículas liberam cerca de 20 % dos polifenóis em meio gástrico simulado (pH 1,2) e 80 % é preservado, com posterior liberação durante 5 h em pH 7,4. O efeito de liberação modificada foi positivo em relação ao objetivo dos autores e pode ser observado na Figura 1, que ilustra a liberação dos polifenóis do extrato de chá branco livre em comparação com encapsulado.

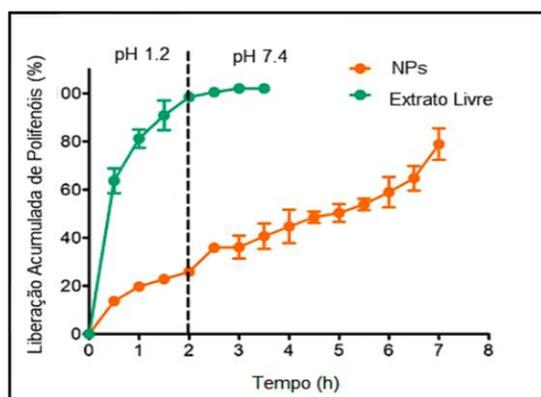


Figura 1. Ilustração do perfil de liberação e relação ao tempo

Sechi e colaboradores (2016) trazem um estudo *in vitro* de liberação controlada de forma oral da fisetina, um flavonóide com atividade antioxidante, da folha de *Rhus succedanea* L.. Utilizou-se a técnica de nanoprecipitação para preparar nanopartículas poliméricas a base de poli(ϵ -caprolactona) e PLGA-PEG-COOH em três formulações. A primeira formulação encapsulou o bioativo apenas em (PCL 95,0 % + 5,0 % fisetina) e duas outras formulações em diferentes porcentagens de massa polimérica (66,5 % PCL + 28,5 % PLGA-PEG-COOH + 5,0 % fisetina) e (47,5 % PCL + 47,5 % PEG-PLGA-COOH + 5,0 % fisetina), denominados f1, f2 e f3, respectivamente.

Os resultados apresentaram diâmetro hidrodinâmico médio de nanopartículas variando de 140 a 200 nm dependendo da composição das nanopartículas. Sechi e colaboradores (2016) sugerem que os maiores tamanhos observados nas formulações eram os que continham PLGA-PEG-COOH. Isso se deve à presença de PEG na superfície

das nanopartículas de cadeias hidrofílicas, que se orientam para fase aquosa externa, determinando assim um aumento do diâmetro hidrodinâmico. Esses valores podem ser observados no Quadro 2.

Quadro 2. Resultados referentes a cada formulação com concentração em porcentagem de massa polimérica diferente.

<i>Formulações</i>	<i>Tamanho de Partícula (nm)</i>	<i>Eficiência de Encapsulamento do bioativo (%)</i>
<i>f1</i>	146,2 ± 2,3*	81,96 ± 3,8*
<i>f2</i>	198,7 ± 6,0*	74,78 ± 1,9*
<i>f3</i>	165,4 ± 3,3*	69,76 ± 2,8*

Uma boa eficiência de encapsulamento também foi verificada para os lotes f1, f2 e f3 de 82 %, 75 % e 70 %, respectivamente. E esses valores indicam que a composição tem grande influência na capacidade de incorporar o bioativo, (f1 4,1 %, f2 3,74 % e f3 3,49 %). O PCL apresenta melhor capacidade de encapsulamento devido sua alta afinidade com a fisetina, que é hidrofóbica e com o aumento de PLGA-PEG-COOH na composição, que tem caráter mais hidrofílico, ocorre uma diminuição na eficiência do encapsulamento (SECHI *et al.*, 2016).

Quanto à avaliação de liberação oral da fisetina nanoencapsula, foi feito um teste *in vitro* simulando condições gastrointestinais em pH 1,2 (ácido), onde nas primeiras 2 h apenas 15 % da fisetina foi liberada para todas as formulações. Isso sugere que a maior parte do bioativo estaria disponível para absorção no trato intestinal e o efeito de proteção ao fluido gástrico alcançou sucesso. Em pH 7,4 (básico) na formulação f1, baseada apenas em PCL, foi encontrada uma menor porcentagem de liberação do bioativo, cerca de 54 % após 7h e cerca de 70 % após 24 h. Observou-se também que a liberação em todas as formulações ocorreu com um leve e gradual aumento, em destaque para as formulações f2 e f3 que continham PLGA-PEG-COOH e apresentaram comportamento semelhante, liberando cerca de 70 % do bioativo em 7 h, e uma liberação quase completa em 24 h. Esse comportamento foi atribuído ao uso de PLGA-PEG-COOH, que por ser mais hidrofílico, facilitou a difusão no meio de liberação em comparação com f1. Assim, tais resultados conferiram sucesso em testes *in vitro* quanto à eficiência de encapsulamento pelo método de nanoprecipitação. As nanopartículas conferem alta capacidade de carga e

oferecem liberação controlada em condições gastrointestinais simuladas, o que traz resultado positivo ao objetivo de obtenção de administração oral de nanossistema (SECHI *et al.*, 2016).

A quercetina é um nutracêutico polifenólico pertencente à classe dos compostos naturais flavonóides, pode ser aplicada a diversas formas terapêuticas e se mostra interessante para aplicação em doenças neurodegenerativas. O trabalho realizado teve por Nalini e colaboradores (2019) teve como objetivo desenvolver nanopartículas de Alginato/Quitosana carregadas de quercetina para superar a hidrofobicidade do bioativo. Nalini e colaboradores (2019) sintetizaram as nanopartículas pela técnica gelificação ionotrópica de quitosana com tripolifosfato de sódio, seguida de complexação com polieletrólito de alginato. De acordo com os resultados obtidos, as nanopartículas apresentaram tamanho médio de 118 nm a 255 nm e sua capacidade de encapsulamento alcançou 82,4 % e capacidade de carga de 46,5 %.

A liberação *in vitro* de quercetina foi realizada a 37 °C em solução salina tampão fosfato de pH 5,5, 6,5 e 7,4, respectivamente. Os resultados ilustraram que houve um padrão de liberação bifásica, no qual apenas 4 % de liberação de quercetina foi observada na primeira hora, seguida por uma liberação rápida de até 78 % de forma sustentada nas posteriores 24 h de incubação. A taxa de liberação de quercetina em pH 5,5 e 6,5 foi ligeiramente inferior à verificada em pH 7,4 que, então, atingiu gradualmente sua capacidade máxima. Este aumento na liberação do fármaco pode ser atribuído ao fato do fármaco estar concentrado dentro do núcleo e a região externa da casca do alginato estar apenas levemente inchada, proporcionando uma barreira física. Tendo em vista esses resultados, Nalini e colaboradores (2019) concluíram que essa formulação é promissora para aplicação como carreador de bioativo hidrofóbico, combinando perfil de segurança, não apresentando toxicidade sistêmica aguda em modelos animais e atividade protetora aprimorada da quercetina.

Em outro estudo de nanopartículas, o objetivo de Jardim *et al.* (2022) foi examinar o perfil de liberação da quercetina e avaliar sua atividade citotóxica e antioxidante *in vitro*, utilizando células tumorais e o método de avaliação de atividade de eliminação de radicais livres (DPPH) de forma respectiva. Para isso os autores fizeram o nanoencapsulamento de quercetina em quitosana reticulada com tripolifosfato de sódio (TPP), pela técnica de gelificação iônica.

Jardim e colaboradores (2022) esclarecem que o tamanho das nanopartículas é influenciado por alguns parâmetros, como pH e razão de volume, tendo influência no tamanho, morfologia, potencial zeta, polidispersão e eficiência de encapsulamento. Para isso, o tamanho das nanopartículas foi avaliado em razão do volume de TPP nas características das mesmas, onde o volume de quitosana foi fixado em 10 ml e pH 4,5 e o TPP, variando o volume de solução entre 0,5 ml e 10 ml e pH fixado em 4,5. O tamanho das nanopartículas diminuiu de 198 nm a 103,2 nm, explicado pelo fato de que o TPP pode criar até cinco ligações cruzadas iônicas com os grupos amino da quitosana, o que resulta na formação de partículas menores.

A eficiência de encapsulamento de quercetina em nanopartículas foi de 83,8%, o que é de grande importância na área de entrega de fármacos. Esses devem possuir quantidade suficiente nas NPS para uma liberação sustentada no seu alvo (JARDIM *et al.*, 2022).

Quanto a liberação de quercetina das nanopartículas, observou-se que há uma suscetibilidade ao pH do meio, na qual nas primeiras 8h ocorreu uma liberação de 30 % e 50 % do bioativo em pH 1,2 e 7,4, respectivamente. Jardim e Colaboradores (2022) apontam que essa rápida liberação diz respeito à quercetina encontrada na superfície das NPs, seguindo-se de uma liberação lenta e sustentada do bioativo localizado no núcleo das NPs. No teste sob condições fisiológicas normais (37 °C e pH 7,4), a liberação ocorreu de forma mais rápida quando comparada a realizada em pH 1,2, que liberou 100 % dos flavonoides em 120 h. Foi também observado que isso ocorre devido à protonação da quitosana ser controlado principalmente pelo pH do meio. Em pH 7,4 a quitosana não é protonada, enquanto os grupos fosfato de TPP são carregados negativamente, resultando em uma redução da interação eletrostática entre a quitosana e o TPP, o que facilita a liberação de quercetina no meio.

Os resultados da avaliação da atividade antioxidante, utilizando o método DPPH, que indicou um impulso na capacidade antioxidante do flavonóide após o seu encapsulamento em NPs. O ensaio de viabilidade celular mostrou que a presença de quercetina livre e nanoencapsulada apresentou uma redução significativa na viabilidade das células tumorais de mama (MCF-7) e pulmão (A549) humanos, quando comparada com o grupo de controle (JARDIM *et al.*, 2022).

Foi identificado um maior efeito citotóxico nas células MCF-7, tanto para o flavonóide livre quanto para o nanoencapsulado. Resultados indicam que a

nanoencapsulação da quercetina pode ser muito útil para melhorar a sua biodisponibilidade e, conseqüentemente, o seu potencial antioxidante e citotóxico (JARDIM *et al.*, 2022).

A quercetina apresenta ação antioxidante e a biapigenina possui um mecanismo de ação que previne o início da desregulação do cálcio e disfunção mitocondrial, sendo de interesse para aplicação em doenças neurodegenerativas. Sendo assim, Oliveira e colaboradores, em 2018, desenvolveram um estudo com objetivo de estabelecer um sistema de entrega de componentes ativos (quercetina-biapigenina) com ação neuroprotetora, isolada da *Hypericum perforatum* e avaliar seu potencial hepatoprotetor.

Para obtenção de nanopartículas foi utilizada a técnica de nanoprecipitação que contou com o PCL como matriz polimérica. Foram preparadas diferentes formulações, mantendo a proporção do polímero e variando as proporções dos bioativos (1:0,1; 1:0,2; 1:0,5). O tamanho médio de partícula foi de 200 nm (OLIVEIRA *et al.*, 2018).

Oliveira e colaboradores (2018) explicaram que o índice de polidispersão e o tamanho médio das partículas aumentaram juntamente com o aumento da capacidade de carga, levando a uma maior interação do composto e, sendo a quantidade de polímero constant em todas as proporções dos bioativos, pode acarretar uma diminuição na capacidade do PCL de encapsular os compostos na suspensão coloidal.

Com relação às medidas do potencial Zeta, foi observado que os valores deste parâmetro para as três proporções testadas apresentaram um valor negativo, o que pode ser atribuído aos grupos carboxila ionizado dos segmentos de PCL na superfície das nanopartículas; e também na eficiência da associação entre a quercetina e biapigenina e a capacidade do envolvimento desses bioativos pelo PCL. São dependentes da solubilidade do composto ativo no polímero, que está relacionado à composição do polímero, massa molar, interação bioativo-polímero e à presença de grupos funcionais finais (éster ou carboxil). O quadro 3 ilustra os resultados obtidos.

Quadro 3. Ilustração dos resultados obtidos a partir das nanopartículas de PCL em 3 concentrações distintas de quercetina-biapigenina.

COMPOSIÇÕES	<i>01:00,1</i>	<i>01:00,2</i>	<i>01:00,5</i>
Tamanho de partícula (nm)	185 ± 4	219 ± 21	250 ± 22

Eficiência de associação (Q+B) (%)	99,9 ± 0,1	67,3 ± 14,4	65,0 ± 3,4
Capacidade de carregamento (%)	5,3 ± 0,1	9,2 ± 1,8	33,5 ± 13,0
Eficiência de encapsulamento (%)	60,2 ± 1,5	50,6 ± 8,1	52,0 ± 6,7

Neste mesmo estudo, observou-se que a eficiência de associação das nanopartículas é inversamente proporcional à concentração dos compostos. A maior eficiência foi obtida na razão molar de PCL:compostos 1:0,1. No entanto, Oliveira e colaboradores (2018) esperavam uma maior capacidade de carregamento nesta proporção. Levando-se em consideração apenas o percentual de associação, pode-se estimar algo próximo a 9 %. Tendo em conta o rendimento (60,2 ± 1,5 %), observa-se que a capacidade de carga é cerca de 60 % da esperada para uma eficiência de associação de quase 100 %. Levando em consideração todos esses resultados, a melhor formulação estável teve uma relação polímero:compostos de 1:0,1.

Os ensaios de atividade antioxidante elucidaram que as propriedades funcionais dos compostos foram mantidas após o encapsulamento. A elevada eficiência do encapsulamento, o tamanho reduzido, a liberação sustentada e a reprodutibilidade do método de produção tornam as nanopartículas de PCL carregadas com quercetina-biapigenina um objeto adequado para mais estudos. As nanopartículas podem proteger as células HepG₂ de toxicidade intrínseca, quando em concentrações elevadas, mas quando em concentrações mais baixas, os bioativos na sua forma livre provaram-se mais eficazes. Oliveira e colaboradores (2018) também relataram que, dependendo do regime de incubação em relação à toxicidade induzida pelo T-BOOH, nanopartículas PCL carregadas de quercetina-biapigenina (pré-incubação) ou compostos em sua forma livre (co-incubação) foram mais eficazes na proteção das células HepG₂ e as diferenças podem ser explicadas pela captação de células e fatores competitivos, respectivamente (OLIVEIRA *et al.*, 2018).

O bioativo descrito por Huang e colaboradores (2017), também oferece efeitos positivos no potencial terapêutico para o tratamento de doenças neurodegenerativas é a Cúrcuma longa. Huang e colaboradores em 2017 projetaram uma nanopartícula de PLGA carregado com um inibidor de geração de peptídeo β-amilóide S1 (peptídeo PQVGH) e cúrcuma para direcionamento aos efeitos negativos que envolvem a doença de Alzheimer,

conjugando com o peptídeo CRT (peptídeo CRTIGPSVC cíclico) direcionado ao cérebro, pois ele mimetiza o efeito do ferro que tem como alvo o receptor transferina (TfR), para melhorar a penetração pela barreira hematoencefálica (BHE). Os testes realizados foram feitos em comparação com as nanopartículas contendo ou não o CRT. A técnica utilizada para obtenção das nanopartículas foi a emulsificação com evaporação única de solvente. Os autores fazem menção de que esse método é mais utilizado pela indústria para encapsular componentes mais hidrofóbicos, como é o caso da cúrcuma, para assim alcançar maior sucesso na liberação controlada e alto índice de aprisionamento desses compostos. Assim, as NPs de PLGA superaram a limitação da baixa biodisponibilidade cerebral de cúrcuma e obtiveram uma liberação sustentada. Para encapsular S1, que é hidrofílico, a técnica usada foi à emulsificação com evaporação dupla de solvente (água/óleo/água) com sonicação. Os tamanhos médios das nanopartículas com CRT foram de 128,6nm e sem CRT, 139,8nm, eficiência de encapsulamento foi de $23,2 \pm 5,3$ % e $21,4 \pm 6,9$ %, respectivamente e potencial zeta $-32,4$ mV - $25,7$ mV também de forma respectiva.

Para avaliar a permeação das nanopartículas de PLGA através da barreira hematoencefálica, Huang e colaboradores (2018) usaram uma única camada de células bEnd.3 microvasculares cerebrais como um modelo BHE para medir a absorção de nanopartículas de PLGA carregadas com cúrcuma nas células. Os resultados mostraram que poucas nanopartículas de controle NPs e NP-S1+Cur foram absorvidas nas células e distribuídas dentro delas, enquanto um maior número de nanopartículas CRT-NP-S1+Cur com alta intensidade de fluorescência foram observados nas células (Figura 2), sugerindo que o peptídeo CRT aumentou a permeação de NPs PLGA através do modelo BHE.

Diversos fatores contribuíram de forma positiva para que as nanopartículas de PLGA diminuíssem notavelmente o nível de A β , espécies reativas de oxigênio (ROS), fator de necrose tumoral (TNF- α) e interleucina (IL-6) e aumentaram as atividades da superóxido dismutase (SOD) e, por consequência o número de sinapses nos cérebros de camundongos com DA. Em comparação, as nanopartículas de PLGA com e sem o peptídeo CRT exercem muito bem suas funções correspondentes, porém as NPs que possuem CRT tem o melhor efeito no tratamento de camundongos com DA (HUANG *et al.*, 2017).

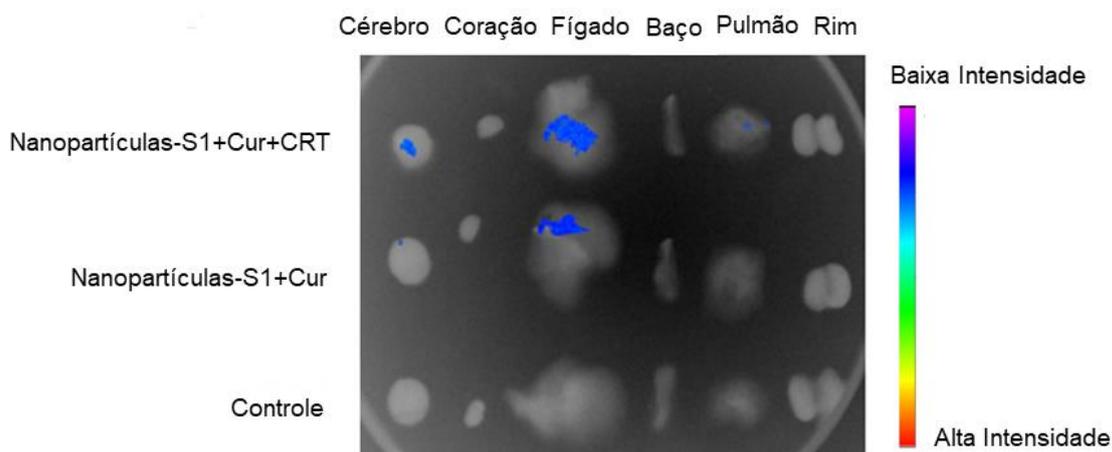


Figura 2. Intensidade de fluorescência de modelo de célula da BHE.

COMENTÁRIOS FINAIS

O presente trabalho buscou expor os benefícios, a importância e os desafios apontados no desenvolvimento de estratégias alternativas para o tratamento de doenças neurodegenerativas. Nesta pesquisa observou-se que diversos estudos apontam para os constituintes bioativos presentes em alimentos funcionais e a geração dos nutracêuticos.

A literatura apresentada faz menção proposital à diversidade de componentes que podem ser avaliados mais profundamente para aplicação nutracêutica e quais os desafios a serem enfrentados, além de destacar a aplicação da nanotecnologia que se mostra promissora para superar tais obstáculos (insolubilidade aquosa dos bioativos, baixa biodisponibilidade, rápido metabolismo, dificuldade de passagem na barreira hematoencefálica) através do nanoencapsulamento. Este método vem trazendo resultados importantes, que impulsionam as pesquisas na área médica, devido ao fato dos bioativos presentes nos alimentos funcionais apresentarem efeitos benéficos à saúde, propiciando melhoras em algumas patologias. Quanto a sua aplicação em doenças neurodegenerativas, muitos efeitos benéficos são relevantes e merecem atenção dos pesquisadores, mas por se tratar de uma doença multifacetada, se fazem necessários estudos mais aprofundados tanto dos mecanismos das doenças, quanto de atuação dos nutracêuticos em mais de uma via de ação.

REFERÊNCIAS

AVALLONE, R., VITALE, G.; BERTOLOTTI, M. (2019). Omega-3 fatty acids and neurodegenerative diseases: New evidence in clinical trials. **International Journal of Molecular Sciences**. v.20, n.17, 2019. DOI: 10.3390/ijms20174256

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução nº 18, de 30 de abril de 1999.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução nº 19, de 30 de abril de 1999 ..

BAPAT, R. A.; DHARMADHIKARI, S.; CHAUBAL, T. V.; AMIN, M. C. I. M.; BAPAT, P.; GORAIN, B.; CHOUDHURY, H.; VINCENT, C.; KESHARWANI, P. The potential of dendrimer in delivery of therapeutics for dentistry. **Heliyon**. v.5, n.10, 2019. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e02544>.

BELTRAN, B. C. A.; GUANDALINI, V. R. Aspectos funcionais e nutricionais do chá verde na saúde humana. **Nutrição Brasil**. v. 14, n.3, 2015.

BONIFÁCIO, B. V.; DA SILVA, P. B.; RAMOS, M. A. S.; NEGRI, K. M. S.; BAUAB, M. T.; CHORILLI, M. Nanotechnology-based drug delivery systems and herbal medicines: A review. **International Journal of Nanomedicine**. v.9, n.1, p.1–15, 2013. DOI: <https://doi.org/10.2147/IJN.S52634>.

BRAITHWAITE, M. C., TYAGI, C., TOMAR, L. K., *et al.* Nutraceutical-based therapeutics and formulation strategies augmenting their efficiency to complement modern medicine: An overview. **Journal of Functional Foods**. v.6, n.1, p.82–99, 2014. DOI: [10.1016/j.jff.2013.09.022](https://doi.org/10.1016/j.jff.2013.09.022).

CHANDRASHEKARA, P. M.; VENKATESH, Y. P. Immunostimulatory properties of fructans derived from raw garlic (*Allium sativum* L.). **Bioactive Carbohydrates and Dietary Fibre**. v.8, n.2, p.65–70, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bcdf.2016.11.003>

CHOUDHURY, H.; PANDEY, M.; YIN, T. H.; KAUR, T.; JIA, G. W.; TAN, S. Q. L.; WEIJIE, H.; YANG, E. K. S.; KEAT, C. G.; BHATTAMISHRA, S. K.; KESHARWANI, P.; MD, S.; MOLUGULU, N.; PICHKA, M. R.; GORAIN, B. Rising horizon in circumventing multidrug resistance in chemotherapy with nanotechnology. **Materials Science and Engineering C**. v.101, p.596–613, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.04.005>.

CORREIA, M. S.; SILVA, T. P.; MARQUES, M. S. O Consumo de Fitoterápicos e Nutracêuticos como Coadjuvantes no Tratamento da Obesidade em Discentes de uma Instituição de Ensino Superior de Vitória da Conquista. **Revista de psicologia**. v.14, n.50, p.975–990, 2020. DOI: <https://doi.org/10.14295/online.v14i50.2508> .

DANTAS, A. M. C.; FRANK, A. A.; SOARES, E. A. Vitamins antioxidant in Parkinson's Disease. **Scientific Eletronic Library Online**. v.11, n.1, p.105–116, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1590/1809-9823.2008.110110>.

DANHIER, F., ANSORENA, E., SILVA, J. M., COCO, R., LE BRETON, A., & PRÉAT, V. PLGA-based nanoparticles: An overview of biomedical applications. **Journal of Controlled Release**. v.161, n.2, p.505–522, 2012. Disponível em: DOI:<https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2012.01.043>.

DREXLER, K. E. Engines of creation 2.0. The Coming Era of Nanotechnology. **Anchor Books- Doubleday**. 2006.

Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária (EMBRAPA). VIZZOTTO, M.; FETTER, M. R. **Artigo de divulgação na mídia**. Jambolão: o poderoso antioxidante. Rio de Janeiro, 2022. 2 p.

FAN, S.; ZHENG, Y.; LIU, X.; FANG, W.; CHEN, X.; LIAO, W.; JING, X.; LEI, M.; TAO, E.; MA, Q.; ZHANG, X.; GUO, R.; LIU, J. Curmin-loaded PLGA-PEG nanoparticles conjugated with B6 peptide for potential use in alzheimer's disease. **Drug delivery**. v.25, n.1, p.1004-1055, 2018. DOI: 10.1080/10717544.2018.1461955.

FILHO, F. L. S.; LIRA, T. M.; RAMOS, L. P. S.; ROCHA, N. L. M.; SOARES, J. S., COSTA, M. F. S.; RIBEIRO, A. B. Avaliação de propagandas de alimentos com alegação funcional disponibilizadas em sites brasileiros. **Saúde (Santa Maria)**. v.44, n.2, 2018. DOI: 10.5902/2236583431901.

GAO, X.; CASSIDY, A.; SCHWARZSCHILD, M. A.; RIMM, E. B.; ASCHERIO, A. Habitual intake of dietary flavonoids and risk of Parkinson disease. **Neurology**. v.78, n.15, p.1138–1145, 2012. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31824f7fc4.

GITLER, A. D., DHILLON, P., SHORTER, J. Neurodegenerative disease: Models, mechanisms, and a new hope. *DMM Disease Models and Mechanisms*. **Company of Biologists Ltd**. v.10, n.5, p.499-502, 2017. DOI: 10.1242/dmm.030205

GOVINDARAJULU, M.; RAMESH, S.; NEEL, L.; FABBRINI, M.; BUABEID, M.; FUJIHASHI, A.; DWYER, D.; LYND, T.; SHAH, K.; MOHANAKUMAR, K. P.; SMITH, F.; MOORE, T.; DHANASEKARAN, M. Nutraceutical based SIRT3 activators as therapeutic targets in Alzheimer's disease. **Neurochemistry International**. v.144, 2021. DOI: 10.1016/j.neuint.2021.104958.

GRANATO, D.; NUNES, D. S.; BARBA, F. J. An integrated strategy between food chemistry, biology, nutrition, pharmacology, and statistics in the development of functional foods: A proposal, **Trends in Food Science and Technology**. v.62,p.13–22, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2016.12.010>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924224416303284?via%3Dihub>. Acesso em: 21 abr 2022.

GUPTA, C., PRAKASH, D. Nutraceuticals for geriatrics. **Journal of Traditional and Complementary Medicine**. v. 5, n. 1, p. 5–14, 2015. DOI: 10.1016/j.jtcme.2014.10.004.

HERNANDO, S.; REQUEJO, C.; HERRAN, E.; RUIZ-ORTEGA, J. A.; MORERA-HERRERAS, T.; LAFUENTES, J. V.; UGEDO, L.; GAINZA, E.; PEDRAZ, J. L.; IGARTUA, M; HERNANDEZ, R. M. Beneficial effects of n-3 polyunsaturated fatty acids administration in a partial lesion model of Parkinson's disease: The role of glia and NRF2 regulation. **Neurobiology of Disease**. v. 121, p. 252–262, 2019. DOI: 10.1016/j.nbd.2018.10.001..

HUANG, N.; LU, S.; LIU, X. G.; ZHU, J.; WANG, Y. J.; LIU, R. T. PLGA

nanoparticles modified with a BBB-penetrating peptide co-delivering A β generation inhibitor and curcumin attenuate memory deficits and neuropathology in Alzheimer's disease mice. **Oncotarget**. v. 8, n. 46, p. 81001–81013, 2017. DOI: 10.18632/oncotarget.20944.

JAIN, S.; BUTTAR, H. S.; CHINTAMENENI, M.; KAUR, G. Prevention of Cardiovascular Diseases with Anti-Inflammatory and Anti- Oxidant Nutraceuticals and Herbal Products: An Overview of Pre-Clinical and Clinical Studies. **Recent Patents on Inflammation & Allergy Drug Discovery**. v.12, n.2, p.145–157, 2018. DOI: <https://doi.org/10.2174/1872213x12666180815144803>.

JARDIM, K. V., SIQUEIRA, J. L. N., BÁO, S. N., *et al.* *In Vitro* Cytotoxic and Antioxidant Evaluation of Quercetin Loaded in Ionic Crosslinked Chitosan Nanoparticles. **SSRN Electronic Journal**. v.74, p.1–9, 2022. DOI: 10.2139/ssrn.4031556.

KARUPPAGOUNDER, S. S.; UTHAYTHAS, S.; GOVINDARAJULU, M.; RAMESH, S.; PARAMESHWARAN, K.; DHANASEKARAN, M. Caffeine, a natural methylxanthine nutraceutical, exerts dopaminergic neuroprotection. **Neurochemistry International**. v.148, n.105066, 2021. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.neuint.2021.105066>.

KASHAPOV, R.; LYKOVA, A.; KASHAPOVA, N.; ZIGANSHINA, A.; SERGEEVA, T.; SAPUNOVA, A.; VOLOSHINA, A.; ZAKHAROVA, L. Nanoencapsulation of food bioactives in supramolecular assemblies based on cyclodextrins and surfactant. **Food Hydrocolloids**. v.113, n.106449, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2020.106449>.

MACHADO, G.; FURINI, B. P.; DALLAZEM, C. B. Nutracêuticos: Aspectos Legais E Científicos. **Revista Eletrônica de Farmácia**. v.16, p.1–9, 2019. DOI: <https://doi.org/10.5216/ref.v16i0.47950>

MAHER, P. Protective effects of fisetin and other berry flavonoids in Parkinson's disease. **Food and Function**. v.8, n.9, p.3033–3042, 2017. DOI: 10.1039/c7fo00809k.

MAKKAR, R.; BEHL, T.; BUNGAU, S.; ZENGIN, G.; MEHTA, V.; KUMAR, A.; UDDIN, M. S.; ASHRAF, G. M.; ABDEL-DAIM, M. M.; ARORA, S.; OANCEA, R. Nutraceuticals in neurological disorders. **International Journal of Molecular Sciences**. v.21, n.12, p.1–19, 2020. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21124424>.

MARCHI, J. P.; TEDESCO, L.; MELO, A. C.; FRASSON, A. C.; FRANÇA, V. F.; SATO, S. W.; LOVATO, E. C. W. “Curcuma Longa L., o açafrão da terra, e seus benefícios medicinais”. **Research Gate, Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR**. v. 20, n. 3, 2016. DOI: 10.25110/arqsaude.v20, 3.2016.5871.

MARSANASCO, M.; MÁRQUEZ, A. L.; WAGNER, J. R.; CHIARAMONI, N. S.; ALONSO, S. DEL V. Bioactive compounds as functional food ingredients: Characterization in model system and sensory evaluation in chocolate milk. **Journal of Food Engineering**. v.166, p.55–63, 2015. DOI:

<https://doi.org/10.1016/j.jfoodeng.2015.05.007>.

MARSANASCO, M.; ALONSO, S. DEL V. Physicochemical, functional, and sensory characterization of orange juice containing food additives with bioactive compounds under heat treatment and storage conditions. **Food Bioscienc.**, v.44, n.101393, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fbio.2021.101393>

MARTIN, C. A.; DE ALMEIDA, V. V.; RUIZ, M. R.; VISENTAINER, J. E. L.; MATSHUSHITA, M.; DE SOUZA, N. E.; VISENTAINER, J. V. Ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 e ômega-6: Importância e ocorrência em alimentos. **Revista de Nutricao**. v.19, n.6, p.761–770, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1415-52732006000600011>

MARTÍNEZ RIVAS, C. J.; TARHINI, M.; BADRI, W.; MILADI, K.; GREIGE-GERGES, H.; NAZARI, Q. A.; RODRÍGUEZ, S. A. G.; ROMÁN, R. Á.; FESSI, H.; ELAISSARI, A. Nanoprecipitation process: From encapsulation to drug delivery. **International Journal of Pharmaceutics**. v.532, n.1, p.66–81, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.08.064>.

MEENAMBAL, R.; SRINIVAS BHARATH, M. M. Nanocarriers for effective nutraceutical delivery to the brain. **Neurochemistry International**. v.140, n.104851, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2020.104851>.

MERCER, L. D.; KELLY, B. L.; HORNE, M. K.; BEART, P. M. Dietary polyphenols protect dopamine neurons from oxidative insults and apoptosis: Investigations in primary rat mesencephalic cultures. **Biochemical Pharmacology**. v.69, n.2, p.339–345, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2004.09.018>.

MORAIS, Y. D. J. Nutracêuticos e seus benefícios para a saúde do utente : revisão integrativa da literatura Nutraceutics and their benefits for user health : integrative literature review La nutracéutica y sus beneficios para la salud del usuario : revisión integrativa de 2021, 1–12. **Research, Society and Development**, v.10, n.12, 2021. DOI <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i12.20396>..

MORA-HUERTAS, C. E.; FESSI, H.; ELAISSARI, A. Polymer-based nanocapsules for drug delivery. **International Journal of Pharmaceutics**. v.385, n.1–2, p.113–142, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2009.10.018>.

MORRIS, V. J. Emerging roles of engineered nanomaterials in the food industry. **Trends in Biotechnology**. v.29, n.10, p.509–516, 2011.

MULIK, R.; MAHADIK, K.; PARADKAR, A. Development of curcuminoids loaded poly(butyl) cyanoacrylate nanoparticles: Physicochemical characterization and stability study. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**. v.37, n.3–4, p.395–404, 2009.

NAKAMA, K. A.; DOS SANTOS, R. B.; DA ROSA SILVA, C. E., IZOTON, J. C.; SAVALL, A. S. P.; GUTIRREZ, M. E. Z.; ROMAN, S. S.; LUCHESE, C.; PINTON, S.; HAAS, S. E. Establishment of analytical method for quantification of anti-inflammatory agents co-nanoencapsulated and its application to physicochemical development and characterization of lipid-core nanocapsules. **Arabian Journal of**

Chemistry. v.13, n.1, p.2456–2469, 2020.

NALINI, T.; BASHA, S. K.; SADIQ, A. M. M.; KUMARI, V. S.; KAVIYARASU, K. Development and characterization of alginate / chitosan nanoparticulate system for hydrophobic drug encapsulation. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**. v.52, p.65–72, 2019. DOI: 10.1016/j.jddst.2019.04.002.

NASRI, H.; BARADARAN, A.; SHIRZAD, H.; KOPAEI, M. R. New concepts in nutraceuticals as alternative for pharmaceuticals. **International Journal of Preventive Medicine**. V.5, n.12, p.1487–1499, 2014.

OLIVEIRA, A. I.; PINHO, C.; FONTE, P.; SARMENTO, B.; DIAS, A. C. P. Development, characterization, antioxidant and hepatoprotective properties of poly(ϵ -caprolactone) nanoparticles loaded with a neuroprotective fraction of *Hypericum perforatum*. **International Journal of Biological Macromolecules**. v.110, p.185–196, 2018. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2017.10.103.

PANDAREESH, M. D.; MYTHRI, R. B.; SRINIVAS BHARATH, M. M. Bioavailability of dietary polyphenols: Factors contributing to their clinical application in CNS diseases. **Neurochemistry International**. v.89, p.198–208, 2015.

PRASAD, S.; GUPTA, S. C.; TYAGI, A. K.; AGGARWAL, B. B. Curcumin , a component of golden spice : From bedside to bench and back. **Biotechnology Advances**. v.32, n.6, p.1053–1064, 2014. DOI: 10.1016/j.biotechadv.2014.04.004.

PERVIN, M.; UNNO, K.; OHISHI, T.; TANABE, H.; MIYOSHI, N.; NAKAMURA, Y. Beneficial Effects of Green Tea Catechins on Neurodegenerative Diseases. **Molecules**. v. 23, n. 6, p. 1-17, 2018. DOI: 10.3390/molecules23061297.

RASHIDI, L. Different nano-delivery systems for delivery of nutraceuticals. **Food Bioscience**. v.43, n.101258, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fbio.2021.101258>.

RODRIGUES, J.; PASTOR, M.; LUIS, A.; ALBERT, M.; LEANDRO, K. C. Importância de um regulamentação específica com as definições e classificações dos produtos comercializados como suplementos alimentares, alimentos funcionais e nutracêuticos. **Revista de Direito Sanitário**. v.19, n.3, p.54-67, 2018. DOI: <https://doi.org/10.11606/issn.2316-9044.v19i3p54-67>.

SANNA, V.; LUBINU, G.; MADAU, P.; PALA, N.; NURRA, S.; MARIANI, A.; SECHI, M. "Polymeric nanoparticles encapsulating white tea extract for nutraceutical application", **Journal of Agricultural and Food Chemistry**. v.63, n.7, p.2026–2032, 2015. DOI: 10.1021/jf505850q.

SCHAFFAZICK, S. R.; GUTERRES, S. S.; FREITAS, L. DE L.; POHLMANN, A. R. Caracterização e estabilidade físico-química de sistemas poliméricos nanoparticulados para administração de fármacos. **Química Nova**. v.26, n.5, p.726–737, 2003. DOI: <https://doi.org/10.1590/s0100-40422003000500017>.

- SCHMALTZ, C.; SANTOS, J. V.; GUTERRES, S. S. Nanocápsulas como uma tendência promissora na área cosmética: A imensa potencialidade deste pequeno grande recurso. **Infarma**. v.16, p.13-14, 2005..
- SECHI, M.; SYED, D. N.; PALA, N.; MARIANI, A.; MARCEDDU, S.; BRUNETTI, A.; MUKHTAR, H.; SANNA, V. Nanoencapsulation of dietary flavonoid fisetin: Formulation and in vitro antioxidant and α -glucosidase inhibition activities. **Materials Science and Engineering C**. v.68, p.594–602, 2016. DOI: 10.1016/j.msec.2016.06.042.
- SILVA FILHO, F. L.; LIRA, T. M.; RAMOS, L. P. S.; ROCHA, N. L. M.; SOARES, J. S.; COSTA, M. F. S.; RIBEIRO, A. B. Avaliação de propagandas de alimentos com alegação funcional disponibilizadas em sites brasileiros. **Saúde (Santa Maria)**. v.44, n.2, 2018. DOI: 10.5902/2236583431901.
- SINHA, V. R.; BANSAL, K.; KAUSHIK, R.; KUMRIA, R.; TREHAN, A. Poly- ϵ -caprolactone microspheres and nanospheres: An overview. **International Journal of Pharmaceutics**. v.278, n.1, p.1–23, 2004. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2004.01.044>
- SOARES, E. R.; MONTEIRO, E. B.; SILVA, R. C.; BATISTA, A.; SOBREIRA, F.; MATTOS, T.; COSTA, C. A., & DALEPRANE, J. B. Compostos bioativos em alimentos , estresse oxidativo e inflamação : uma visão molecular da nutrição. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**. v.14, n.3, p.64–72, 2015. DOI: <https://doi.org/10.12957/rhupe.2015.19942>.
- SOUZA, P. D. B.; PEREIRA, P. H. M.; ROHLFES, A. L. B.; BACCAR, N. D. M.; MARQUARDT, L.; CORBELLINI, V. A. Uma abordagem sobre a determinação de atividade antioxidante e fenóis totais por FT-IR e quimiometria em alimentos. **Revista Jovens Pesquisadores**. v.8, n.1, p.17, 2018. DOI: <https://doi.org/10.17058/rjp.v8i1.11848>.
- SOPPIMATH, K. S.; AMINABHAVI, T. M.; KULKARNI, A. R.; RUDZINSKI, W. E. Biodegradable polymeric microparticles as drug delivery devices. **IFMBE Proceedings**. v.49, p.187–190, 2001. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-319-13117-7_49.
- USKOKOVIĆ, V. Nanotechnologies: What we do not know. **Technology in Society**. v.29, n.1, p.43–61, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.techsoc.2006.10.005>..
- VILLANOVA, J. C. O.; ORÉFICE, R. L.; CUNHA, A. S. Aplicações farmacêuticas de polímeros. **Polimeros**. v.20, n.1, p.51–64, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0104-14282010005000009>.
- WANG, H.; WANG, H.; CHENG, H.; CHE, Z. Ameliorating effect of luteolin on memory impairment in an Alzheimer’s disease model. **Molecular Medicine Reports**. v.13, n.5, p.4215–4220, 2016. DOI: <https://doi.org/10.3892/mmr.2016.5052>.
- XIAO, S.; LI, J. Study on functional components of functional food based on Food Vitamins. **Journal of Physics: Conference Series**. v.1549, n.3, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1088/1742-6596/1549/3/032002>.

XIE, J.; LIANG, J.; CHEN, N. Autophagy-associated signal pathways of functional foods for chronic diseases. **Food Science and Human Wellness**. v.8, n.1, p.25–33, 2019.DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fshw.2019.03.002>.

YU, H.; PARK, J. Y.; KWON, C. W.; HONG, S. C.; PARK, K. M.; CHANG, P. S. An overview of nanotechnology in food science: Preparative methods, practical applications, and safety. **Journal of Chemistry**. v. 2018, p.1-10, 2018.DOI: <https://doi.org/10.1155/2018/5427978>..

ZANARDO, P. B.; SPEXOTO, M. C. B.; COUTINHO, V. F. Benefits of omega-3 in Alzheimer's disease. Revisão Neurociências. **Revista Inova Saúde**. v.3, n.1, p.94–107, 2014.

Recebido em: 15/01/23

Aprovado em: 18/02/23

Publicado em: 27/02/23