



FACULDADE IRECÊ  
CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA

FERNANDO AGUIAR DIAS

**USO DA QUERCETINA EM SISTEMAS NANOPARTICULADOS NA  
TERAPÊUTICA DA DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO NARRATIVA.**

IRECÊ-BA  
2021

FERNANDO AGUIAR DIAS

**USO DA QUERCETINA EM SISTEMAS NANOPARTICULADOS NA  
TERAPÊUTICA DA DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO NARRATIVA.**

Monografia apresentada ao Curso de Farmácia da Faculdade Irecê como requisito final para obtenção do título de Farmacêutico, sob a orientação de Maíra Meira de Feitas, Mestre em Farmacologia e Fisiologia e docente da Faculdade Irecê (FAI).

IRECÊ-BA

2021.

FERNANDO AGUIAR DIAS

**USO DA QUERCETINA EM SISTEMAS NANOPARTICULADOS NA  
TERAPÊUTICA DA DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO NARRATIVA.**

Monografia apresentada ao curso de  
Farmácia da Faculdade Irecê como  
requisito final para obtenção do título de  
Farmacêutico.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Mestre Maíra Meira de Freitas  
Farmacêutica, Docente da Faculdade Irecê - FAI  
Orientadora

---

Prof. Dra. Salvana Priscylla Costa Manso  
Farmacêutica, Docente da Faculdade Irecê - FAI.  
Avaliadora interna

---

Prof. Mestre Larissa Miranda Santos Matos  
Farmacêutica.  
Avaliadora externa

IRECÊ-BA

2021

## RESUMO

A doença de Alzheimer (DA) é uma neurodegeneração progressiva e que mais acomete idosos, caracterizada pelo acúmulo de peptídeo A $\beta$  e formação de emaranhados neurofibrilares, que resulta na neuroinflamação e estresse oxidativo subsequente, com dano e morte dos neurônios do córtex cerebral e hipocampo e, por conseguinte, em distúrbios psicoemocionais e cognitivos. Ademais, a terapia medicamentosa visa apenas a atenuação dos efeitos deletérios, tendo reações adversas intensas, que autodelimita-a. Nesse sentido, a quercetina devido às diversas atividades biológicas, anti-inflamatória e antioxidante, têm sido estudadas na terapêutica DA, objetivando a prevenção e o retardo da progressão neuropatológica. Entretanto, esse flavonoide apresenta limitações farmacológicas (metabolismo rápido e baixa biodisponibilidade), que torna necessário o uso de sistemas nanoparticulados a fim de revertê-las, propiciando o direcionamento cerebral e a potencialização dos seus efeitos biológicos. Com base nisso, objetiva-se descrever a utilização de sistemas nanoparticulados contendo quercetina na terapêutica da doença de Alzheimer através de uma revisão narrativa. Para a realização dessa pesquisa, foram utilizadas as bases de dados Science Direct e Pubmed no período entre 2011 a 2021. Conforme aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 9 artigos relacionados aos sistemas nanoparticulados com quercetina e seus mecanismos intrínsecos à ação anti-inflamatória e antioxidante. No tocante, os sistemas nanoparticulados com quercetina (QUE@HSA, QUE@EXO, QUE@Au-Pd@P80) facilitaram a passagem da quercetina na barreira em detrimento da sua forma livre, além de dispor de caráter citotóxico quase nulo em diferentes concentrações, tendo boa biodisponibilidade e segurança de uso. Diante disso, quercetina pode ser empregada na modulação das vias pró-inflamatórias e oxidativas associadas à DA, seja de forma direta ou indireta, através da inibição ou ativação de fatores de transcrição como NF- $\kappa$ B, AP-1 e Nrf2. Nesse sentido, é necessário investigar futuramente as nuances científicas que delimitam o uso das nanoestruturas de quercetina na prática clínica, já que essas formulações apresentam grande potencial terapêutico.

**PALAVRAS-CHAVE:** Doença de Alzheimer; quercetina; sistemas nanoparticulados.

## ABSTRACT

Alzheimer's disease (DA) is a progressive neurodegeneration that most affects the elderly, characterized by the accumulation of A $\beta$  peptide and formation of neurofibrillary tangles, which results in neuroinflammation and subsequent oxidative stress, with damage and death of neurons in the cerebral cortex and hippocampus and, consequently, in disorders psycho-emotional and cognitive. Furthermore, drug therapy aims only at attenuating the harmful effects, having intense adverse reactions, which self-delimits it. In this sense, a quercetin, due to its diverse biological, anti-inflammatory and antioxidant activities, has been studied in AD therapy, aiming to prevent and delay neuropathological progression. However, this flavonoid has pharmacological limitations (rapid metabolism and low bioavailability), which makes it necessary to use nanoparticulate systems in order to reverse them, providing brain targeting and potentializing its biological effects. Based on this, the objective is to describe the use of nanoparticulate systems containing quercetin in AD therapy through a narrative review. To carry out this research, the Science Direct and Pubmed databases were used in the period from 2011 to 2021. According to the application of the inclusion and exclusion criteria, 9 articles related to nanoparticulate systems with quercetin and their intrinsic mechanisms of anti-inflammatory and antioxidant action were selected. Regarding the quercetin nanoparticulate systems (QUE@HSA, QUE@EXO, QUE@Au-Pd@P80) facilitated the passage of quercetin through the barrier to the detriment of its free form, in addition to having an almost null cytotoxic character at different concentrations, having good bioavailability and safety of use. Therefore, quercetin can be used to modulate pro-inflammatory and oxidative pathways associated with AD, either directly or indirectly, through the inhibition or activation of transcription factors such as NF- $\kappa$ B, AP-1 and Nrf2. In this sense, it is necessary in the future to investigate the scientific empty that delimit the use of quercetin nanostructures in clinical practice, as these formulations have great therapeutic potential.

**KEYWORDS:** Alzheimer's disease; quercetin; nanostructure.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Cérebro normal (esquerda) e com DA (direita). .....	16
<b>Figura 2.</b> Placas senis (esquerda) e emaranhados neurofibrilares (direita). .....	17
<b>Figura 3.</b> Cascata amiloide e Hiperfosforilação da proteína tau. ....	18
<b>Figura 4.</b> Ativação glial por peptídeo amiloide. ....	19
<b>Figura 5.</b> Núcleo básico dos flavonoides. ....	21
<b>Figura 6.</b> Atividade anti-inflamatória dos flavonoides na DA. ....	22
<b>Figura 7.</b> Estrutura química da Quercetina. ....	23
<b>Figura 8.</b> Estrutura dos lipossomos. ....	25
<b>Figura 9.</b> Nanopartículas poliméricas (nanoesferas e nanocápsulas). ....	25
<b>Figura 10.</b> Dendrímero. ....	26
<b>Figura 11.</b> Nanopartículas lipídicas sólidas e líquidas. ....	27
<b>Figura 12.</b> Resultados da busca dos artigos. ....	31
<b>Figura 13.</b> Viabilidade celular das nanopartículas de quercetina. ....	42
<b>Figura 14.</b> Viabilidade celular das NPs QUE @ Au-Pd @ P-80. ....	43
<b>Figura 15.</b> Eficiência no transporte da NPs QUE @ Au-Pd @ P-80 na BBB. ....	43
<b>Figura 16.</b> Viabilidade celular da NP QUE-SA-5HTM-PA-PLGA. ....	44
<b>Figura 17.</b> Viabilidade celular da P80-QUE@Se e NP P80-CA@Se. ....	44
<b>Figura 18.</b> Citotoxicidade e permeabilidade na BBB das NLC E SLN funcionalizadas com RVG29. ....	45
<b>Figura 19.</b> Biodisponibilidade intranasal NPs HSA @ QUE em camundongos APP / PS1 idosos (análise quantitativa e qualitativa). ....	45
<b>Figura 20.</b> Viabilidade celular das NPs HSA @ QUE (HQ). ....	46
<b>Figura 21.</b> Perfil farmacocinético da EXO-QUE. ....	46
<b>Figura 22.</b> Atividade anti-inflamatória e antioxidante da quercetina na DA. ....	47
<b>Figura 23.</b> Efeito da NP de quercetina na expressão de mediadores pró-inflamatórios. ....	48
<b>Figura 24.</b> Imunoreatividade de GFAP e os efeitos de NP QUE na DA. ....	49
<b>Figura 25.</b> Viabilidade celular (A) e expressão das caspases 3 (B). ....	50
<b>Figura 26.</b> Ensaio de ligação de tioflavina T conforme tratamento com A $\beta$ e NP (carregado ou não com QUE). ....	51
<b>Figura 27.</b> Atividade antioxidante do P80-CA@Se e P80-QUE-@Se. ....	51
<b>Figura 28.</b> Ação antioxidante das NP QUE em modelo de DA induzido por escopolamina em ratos. ....	52

<b>Figura 29.</b> Efeito da HSA@ QUE NP no estresse oxidativo induzido por H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> in vitro. ....	52
<b>Figura 30.</b> Efeito anti-apoptótico da HSA@ QUE em camundongos APP/PS1 .....	53
<b>Figura 31.</b> Formação dos emaranhados neurofibrilares conforme tratamento com AO, AO+QUE, AO+EXO-QUE. ....	54
<b>Figura 32.</b> Efeitos das NPs na autofagia intracelular. ....	54

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1.</b> Principais resultados <i>In vitro</i> .....	32
<b>Quadro 2.</b> Principais resultados <i>In vivo</i> e <i>in vitro</i> . ....	37

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

**24 OH** – 24-hidroxicolesterol;  
**27 OH** – 27-hidroxicolesterol;  
**5-HTM** – hidroxiptamina 5;  
**AKT** – proteína quinase B;  
**AO** – ácido okadáico;  
**AP-1** – Proteína ativadora 1;  
**APP** – proteína precursora amiloide;  
**Au** – ouro;  
**A $\beta$**  – beta amiloide;  
**BACE-1** – beta secretase 1;  
**BBB** – barreira hematoencefálica;  
**BDNF** – Fator neurotrófico derivado do cérebro;  
**CA** – ácido cítrico;  
**CDK5** – proteína quinase dependente de ciclinas 5  
**COX-2** – Ciclooxygenase 2;  
**CYP450** – Citocromo P450;  
**DA** – doença de Alzheimer;  
**DAMPs** - Padrões moleculares associados ao dano;  
**DPPH** – 1,1-difenil-2-picrilhidrazil;  
**EROs** – Espécies reativas de oxigênio;  
**EUA** – Estados Unidos da América;  
**EXO** – Exossomo;  
**GSK-3 $\beta$**  - glicogênio cinase sintase 3 beta;  
**HPLC** – Cromatografia líquida de alta eficiência;  
**HSA** – albumina sérica humana;  
**IFN- $\gamma$**  – Interferon gama;  
**IL**- interleucina;  
**LDH** – lactato desidrogenase;  
**MAPK** – Proteína cinase ativada por mitógenos;  
**NF- $\kappa\beta$**  – Fator nuclear kappa B;  
**NLC** – carreadores de lipídios nanoestruturados;

**NMDA** – N-metil D-aspartato;

**NP** – nanopartícula;

**NPQ** – Nanopartículas de quercetina;

**NrF2** – fator nuclear eritroide 2

**P-80** – polissorbato 80;

**PA** – ácido fosfatídico;

**Pd** – Paládio;

**PI3K** – fosfoinositideo quinase 3;

**PIP-3** - trisfosfato de inositol;

**PLGA** – poli(lactídeo-co-glicolídeo);

**PNO2** – paraoxonase 2;

**QUE** – quercetina;

**SA** – ácido siálico;

**Se** – selênio;

**SLN** – nanopartículas lipídicas sólidas;

**STAT1** – Transdutor de sinal e ativador da transcrição 1;

**TGF- $\beta$**  – Fator de crescimento transformador beta;

**TNF $\alpha$**  – Fator de necrose tumoral alfa;

**UV**- ultravioleta.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	12
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	14
<b>2.1 Geral</b> .....	14
<b>2.2 Específicos</b> .....	14
<b>3 REFERENCIAL TEORICO</b> .....	15
<b>3.1 A doença de Alzheimer: histórico, epidemiologia e fatores de risco</b> .....	15
<b>3.2 Fisiopatogênese da doença de Alzheimer</b> .....	16
<b>3.3 Abordagens terapêuticas</b> .....	20
<b>3.4 Flavonoides</b> .....	21
3.4.1 Quercetina .....	23
<b>3.5 Sistemas nanoparticulados</b> .....	24
<b>4 METODOLOGIA</b> .....	28
<b>4.1 Delineamento do estudo</b> .....	28
<b>4.2 Condução da revisão narrativa</b> .....	28
4.2.1 Identificação dos artigos .....	28
4.2.2 Seleção e aplicação dos critérios de elegibilidade .....	28
<b>4.3 Análise final dos artigos</b> .....	29
<b>5 RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	30
<b>5.1 Resultados da busca e seleção dos artigos</b> .....	30
<b>5.2 Principais resultados</b> .....	31
<b>5.3 Sistemas nanoparticulados contendo quercetina: Vantagens e limitações</b> .....	42
<b>5.4 Atividades anti-inflamatória e antioxidante da quercetina em sistemas nanoparticulados</b> .....	47
<b>6 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	56
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	57

## 1 INTRODUÇÃO

Em 1906, Alois Alzheimer fez a primeira menção sobre a doença de Alzheimer (DA) a partir dos achados histológicos post-mortem de um dos seus pacientes. Entretanto, na época, não houve interesse da comunidade científica sobre o tema, sendo a discussão reativada anos depois por Robert Terry e Michael Kidd, a partir da análise das lesões neuronais, onde foi confirmada a presença de placas senis e emaranhados neurofibrilares anteriormente descritas por Alois Alzheimer (LIU, P. *et al.*, 2019).

Atualmente, as pesquisas sobre os possíveis mecanismos e tratamentos vem sendo alvo de atenção, principalmente devido ao aumento da expectativa de vida e do número de idosos. Isto se justifica pela elevação da preocupação com doenças neurodegenerativas associadas ao envelhecimento, como a DA, que acomete cerca 35,6 milhões de pessoas mundialmente. Enquanto no Brasil, aproximadamente 1,2 milhões, segundo a Associação Brasileira de Alzheimer (ALZHEIMER'S ASSOCIATION *et al.*, 2019; RDCOM, 2020).

Nesse contexto, devido ao desconhecimento sobre a etiologia, especialistas consideram a congruência de múltiplos fatores (genéticos e ambientais) para o desenvolvimento da DA, como: a idade, trauma cerebral, obesidade e mutações genéticas relacionadas ao metabolismo do peptídeo beta amiloide ( $A\beta$ ) e a proteína tau (APO $\epsilon$ 4, presenilinas, beta secretase 1, BACE-1). A idade é o fator chave, já que seu avanço reflete na depressão orgânica e na progressão das perturbações neuropatológicas envolvidas (BRASILEIRO FILHO, 2012; LIU, P. *et al.*, 2019; HENEKA *et al.*, 2015).

Diante deste cenário, o depósito de placas senis e formação de emaranhados neurofibrilares, características da DA, decorrem da desregulação do metabolismo do peptídeo amiloide, que cujas fibrilas e oligômeros provocam a ativação exacerbada das células gliais, hiperfosforilação da proteína tau e estresse oxidativo subsequente, resultando em mudança morfológica (e depleção dos neurotransmissores, como acetilcolina e glutamato) e dano neuronal, seguida de morte celular. Em decorrência disso, ocorre desordens cognitivas e psicoemocionais (CALSOLARO; EDISON, 2016; TIWARI *et al.*, 2019; VINAY *et al.*, 2013).

Para a atenuação dos distúrbios cognitivos e psicoemocionais, é utilizado como terapia medicamentosa, a depender do nível de demência (leve, moderado e grave), inibidores da acetilcolinesterase e antagonistas glutamatérgicos (como donepezila e memantina), que

objetiva o aumento da concentração de acetilcolina e diminuição da hipersensibilidade dos receptores glutamatérgicos ao glutamato, respectivamente. Entretanto, devido aos efeitos adversos e restrições de uso (principalmente em indivíduos com problemas respiratórios, cardiovasculares), assim como da finalidade apenas paliativa da terapêutica convencional, o uso desses medicamentos resulta em menor adesão e eficácia de tratamento (BRASIL, 2017; BRUNTON *et al.*, 2012; FALCO *et al.*, 2016).

Dessa forma, os flavonoides que são designados como metabólitos secundários e constituídos por esqueleto básico C6-C3-C6, têm sido utilizados como agentes terapêuticos em ensaios pré-clínicos nas doenças de cunho neurodegenerativo, já que modulam vias de sinalização relacionadas aos processos inflamatórios e oxidativos inerentes, como AP-1 e NF- $\kappa$ B. Além de neutralizar diretamente a formação de radicais livres conforme reação com os grupamentos hidroxilas presente na sua estrutura, dando estabilidade a ambas as substâncias (KUMAR; PANDEY, 2013; RATHEE *et al.*, 2009).

Dentre esses compostos, a quercetina um dos flavonoides (flavonóis) mais predominantes na natureza, que possui atividades anti-inflamatória, antioxidante, anticancerígena, está sendo aplicado na saúde humana em decorrência dos seus benefícios no tratamento das doenças neurodegenerativas (como a DA), cardiovasculares e inflamatórias. Entretanto, esse flavonoide apresenta baixa solubilidade aquosa, metabolismo rápido e instabilidade química, o que diminui a biodisponibilidade e sua eficácia (LI *et al.*, 2016; BENTZ, 2017; CAI *et al.*, 2013).

Para diminuir as limitações farmacológicas da quercetina, uma das estratégias de otimização possíveis é a utilização dos sistemas nanoparticulados, que tem a capacidade de aumentar a solubilidade aquosa, a estabilidade fisiológica e a meia vida como também facilitar a passagem por órgãos com certas peculiaridades físico-químicas. Conseqüentemente, as formulações farmacêuticas a base de nanotecnologia elevam a biodisponibilidade sistêmica e a atividade biológica intrínseca a fármacos hidrofóbicos, como a quercetina (AULTON; TAYLOR, 2016).

Portanto, com base na terapia medicamentosa convencional que tem apenas enfoque na minimização dos sintomas cognitivos (e psicoemocionais) e das atividades anti-inflamatórias e antioxidantes da quercetina constatadas em ensaios pré-clínicos, que podem prevenir e retardar a progressão da doença de Alzheimer, mas que possuem debilidades farmacológicas que limitam seu uso, pretende-se investigar como os sistemas nanoparticulados contendo quercetina podem contribuir na terapêutica da DA.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Geral**

Descrever a utilização de sistemas nanoestruturados contendo o flavonoide quercetina na terapêutica da Doença de Alzheimer, através de uma revisão narrativa de literatura.

### **2.2 Específicos**

- Discorrer sobre os mecanismos moleculares da atividade anti-inflamatória e antioxidante da quercetina na Doença de Alzheimer;
- Destacar as vantagens e limitações de sistemas nanoparticulados contendo quercetina na terapêutica da Doença de Alzheimer;

### 3 REFERENCIAL TEORICO

#### 3.1 A doença de Alzheimer: histórico, epidemiologia e fatores de risco

Em 1906, na Convenção dos Psiquiatras do Sudoeste Alemão, o médico alemão Alois Alzheimer fez a primeira menção sobre a DA, a partir da detecção de alterações significativas nos lobos cerebrais bem como de emaranhados neurofibrilares e de depósitos de peptídeo  $\beta$ -amiloide no cérebro. Entretanto, na época, não houve engajamento dos cientistas presentes sobre os achados histológicos apresentados durante o evento. Anos mais tarde, Robert Terry e Michael Kidd reacenderam a discussão a partir da análise microscópica (microscopia eletrônica) de lesões neuronais causadas pelo processo neurodegenerativo intrínseco (CIPRIANI *et. al.*, 2011; CAVALCANTI; ENGELHARDT, 2012; LIU, P. *et al.*, 2019).

Com a melhora da qualidade e da expectativa de vida, ocorreram mudanças significativas na pirâmide etária ao longo do tempo, resultando em população majoritária de idosos. A partir da elevação de habitantes nesta faixa etária, também cresceu a preocupação com doenças neurodegenerativas relacionadas a idade, como DA. Nos EUA, por exemplo, de acordo com dados estatísticos, há cerca de 5,8 milhões de idosos com demência causada por DA até o período de 2020. Enquanto, segundo a Associação Brasileira de Alzheimer, há cerca de 35,6 milhões de pessoas com DA no mundo, sendo que 1,2 milhões de casos estão no território brasileiro (ALZHEIMER'S ASSOCIATION *et al.*, 2019; RDCOM, 2020).

Em virtude do desconhecimento sobre as possíveis causas associadas da DA, especialistas consideram a congruência de múltiplos fatores (sejam genéticos e ambientais) para a sua predisposição, como a idade, inatividade física, má alimentação, obesidade e trauma cerebral. A idade é o fator chave, já que o avanço reflete na progressão das perturbações neuropatológicas. Essa visão é reforçada estaticamente pelo número elevado de idosos acometidos entre 65 a 84 anos (BRASILEIRO FILHO, 2012; VINAY *et al.*, 2013).

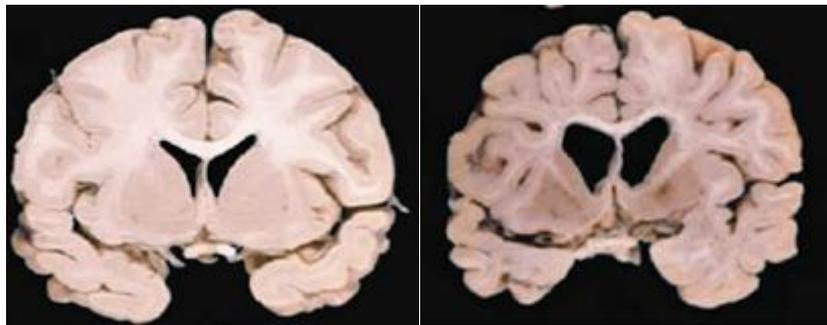
Além da idade, a genética tem fundamental relevância na DA. Principalmente, mutações envolvendo a biossíntese do peptídeo  $A\beta$  e da proteína tau, como: alelo  $\epsilon 4$  da apolipoproteína E. De forma geral, a maioria dos indivíduos herda uma das formas gênicas da apolipoproteína E ( $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$  e  $\epsilon 4$ ), sendo os portadores do alelo  $\epsilon 4$  com maior suscetibilidade a DA; das presenilinas (1 e 2, localizados nos cromossomos 14 e 1, respetivamente); das secretases ( $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$ ) e da proteína precursora amiloide e tau (LIU, P. *et al.*, 2019).

### 3.2 Fisiopatogênese da doença de Alzheimer

A DA consiste em um processo neurodegenerativo progressivo e que mais acomete idosos, caracterizada por comprometimento cognitivo, que leva a desorientação viso-espacial e alterações comportamentais, além da dificuldade na realização das atividades cotidianas. Ao longo do estágio evolutivo, há o agravamento das perturbações neuromotoras e psicoemocionais, que reflete na baixa expectativa de vida dos indivíduos, tendo como prognóstico final a morte (BRASILEIRO FILHO, 2012; ALZHEIMER'S ASSOCIATION *et al.*, 2019).

Caracteriza-se pela progressividade e irreversibilidade da neuronal, com alterações macro e microscópicas, que causam comprometimento das funções orgânicas. Na figura 1 abaixo, é exibido o cérebro normal (esquerda) e com DA (direita), enquanto que este último apresenta atrofia cerebral, com alargamento dos sulcos e estreitamento das proeminências, em decorrência da redução das conexões sinápticas e da morte dos neurônios do córtex, que influem na depleção das propriedades cognitivas (linguagem, aprendizado e memória) conforme o avanço da idade e da doença (VINAY *et al.*, 2013; CAVALCANTI; ENGELHARDT, 2012).

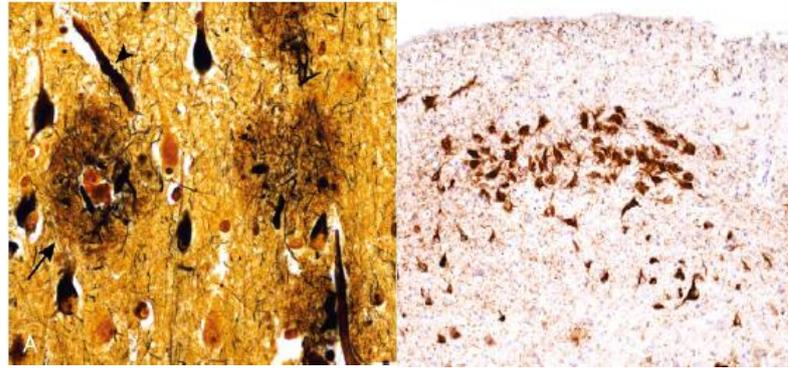
**Figura 1.** Cérebro normal (esquerda) e com DA (direita).



**Fonte:** Brasileiro Filho, 2012 (Adaptado).

Quanto às modificações, a nível microscópico, é possível observar no cérebro (em corte histológico) com DA, a presença de emaranhados neurofibrilares e de placas senis, como exemplificado na figura 2. De forma geral, as desordens moleculares e estruturais, causam disfunções severas no âmbito psicoemocional e cognitivo, como: depleção da memória; alterações do humor; desorientação espacial e raciocínio debilitado (BRASILEIRO FILHO, 2012; BRASIL, 2017).

**Figura 2.** Placas senis (esquerda) e emaranhados neurofibrilares (direita).



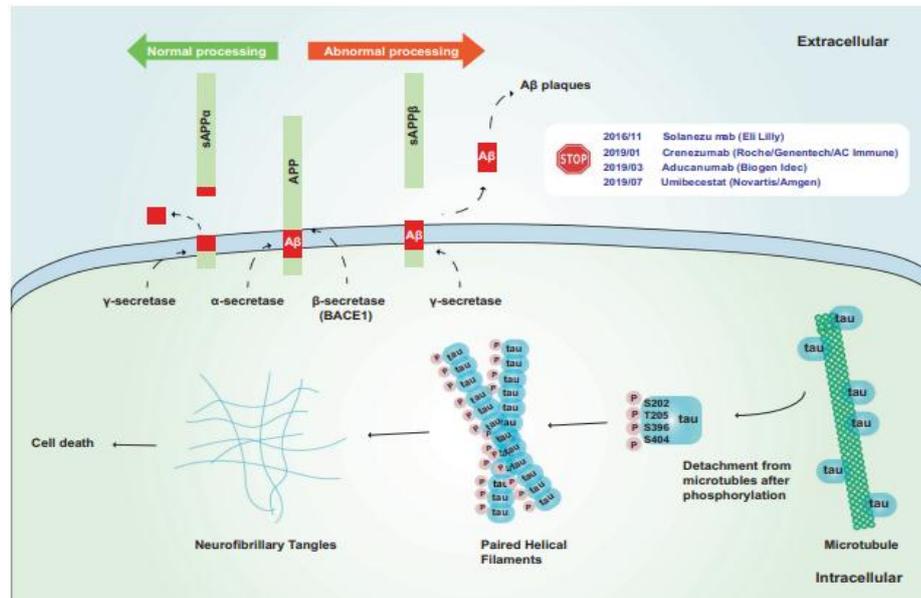
**Fonte:** Vinay *et al.*, 2013.

Em virtude do desconhecimento da etiologia da DA, existem múltiplas concepções acerca do mecanismo patogênico associado a esse tipo de demência senil, como a cascata  $A\beta$ , hiperfosforilação da proteína tau, neuroinflamação, disfunção glutamatérgica e mitocondrial. Uma das vias associadas a DA é a da cascata amiloide, que se correlaciona com a ativação glial exacerbada e na morte dos neurônios colinérgicos (com perda da colina transferase e acetilcolinesterase) e glutamatérgicos, devido a hipersensibilização dos receptores glutamatérgicos NMDA, que é resultado do influxo demasiado de cálcio e desequilíbrio energético mitocondrial (MAJDI *et al.*, 2020; DU *et al.*, 2018).

Dentre as principais causas relacionadas a desregulação do metabolismo do  $A\beta$  42, estão envolvidas mutações em genes relacionados a expressão da proteína precursora amiloide (gene APP do cromossomo 21), as presenilinas 1 e 2 (PSEN1 e PSEN2, cofatores da secretase  $\gamma$ ) e das secretases  $\beta$  e  $\gamma$  (responsáveis pela clivagem da proteína precursora amiloide). De forma geral, alterações genéticas isoladas ou coletivas provocam desequilíbrio na produção e eliminação do peptídeo  $A\beta$  42 (FALCO *et al.*, 2016; BRASILEIRO FILHO, 2012).

Nesse sentido, a cascata amiloide, que tem como substrato a proteína precursora amiloide, compreende duas vias: amiloidogênica e a não amiloidogênica. Enquanto, na via não amiloidogênica é formado a  $APP\alpha$  (composto solúvel e atóxico) a partir da clivagem pelas secretases  $\alpha$  e  $\gamma$ , a via amiloidogênica resulta na síntese dos peptídeos  $A\beta$  40 e  $A\beta$  42 (conforme ação lítica das secretases  $\beta$  e  $\gamma$ ), sendo este último neurotóxico e capaz de formar agregados (devido a hidrofobicidade) oligoméricos e fibrilares na fenda sináptica. Na figura 3, é exibida a biossíntese do peptídeo  $A\beta$  e a hiperfosforilação da proteína tau (LIU, P. *et al.*, 2019; SHARMA *et al.*, 2019).

**Figura 3.** Cascata amiloide e Hiperfosforilação da proteína tau.



**Fonte:** Liu *et al.*, 2019.

Em consequência da formação de oligômeros e de placas de peptídeo na região externa dos neurônios, ocorre bloqueio do potencial de membrana, atrofia dentrítica (e axonal) e estresse oxidativo. Assim como, o peptídeo A $\beta$  42 induz a formação de emaranhados neurofibrilares conforme desequilíbrio na atividade das fosfatases e quinases, (enzimas que modulam a fosforilação da proteína tau). Neste contexto, a cascata amiloide e os emaranhados neurofibrilares se associam ao alelo APO $\epsilon$ 4 e a proteína quinase GSK-3 $\beta$ , que quando superexpressos nos neurônios, corroboram com o aumento da produção de peptídeo A $\beta$  (e redução da depuração), hiperfosforilação da proteína tau e neuroinflamação (TIWARI *et al.*, 2019; MAJDI *et al.*, 2020).

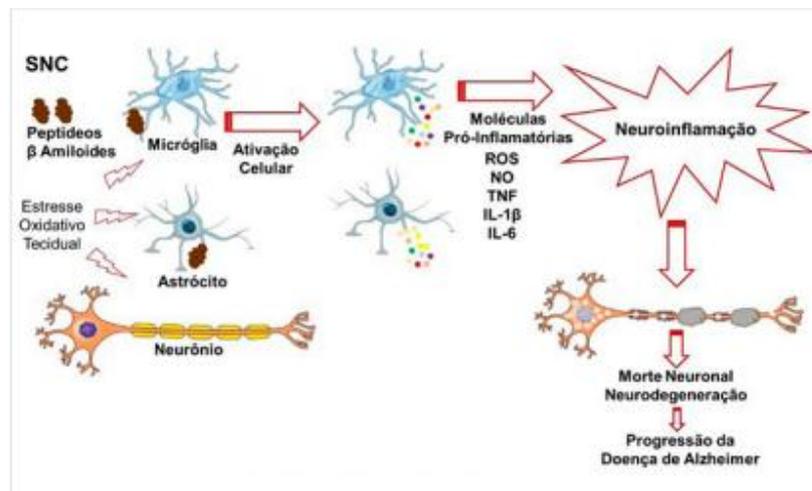
Dessa forma, a hiperfosforilação por quinases (GSK-3 $\beta$  e quinase dependente de ciclina 5) da proteína tau (entre os resíduos de serina-prolina e treonina-prolina) induzida por peptídeo A $\beta$ , diminui a sua afinidade de ligação com os microtúbulos, e conseqüentemente, proporciona a agregação tubular em filamentos anômalos, seguida da mudança na morfologia neuronal e apoptose. (FALCO *et al.*, 2016; LIU, P. *et al.*, 2019).

Enquanto, na neuroinflamação, a micróglia e astrócitos são hiperativados pelo peptídeo A $\beta$  42, desencadeando a liberação de citocinas (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6) e o estresse oxidativo. No sistema nervoso central, a micróglia age como sentinela (e apresentadoras de antígenos) do parênquima, removendo conexões sinápticas em excesso e impedindo a invasão de patógenos a partir de mecanismos fagocíticos (HENEKA *et al.*, 2014; CALSOLARO; EDISON, 2016).

Em condições normais, quando ativadas por estímulos patológicos e fisiológicos, a micróglia apresenta dois fenótipos intrinsecamente importantes: Pró-inflamatório (M1) e Anti-inflamatório (M2). O perfil M1, via clássica, é caracterizado pela produção e secreção de citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-6, IL-18, TNF $\alpha$ ) e de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio (via ativação da NAPH oxidase e óxido nítrico sintase induzível), além de capacidade fagocítica limitada. Enquanto, diferente da via clássica (M1), a M2 está associada a reparação tecidual e a fagocitose, com síntese e liberação de citocinas anti-inflamatórias (IL-10, IL-13 e TGF- $\beta$ ) e fatores neurotróficos, como BDNF (HENEKA *et al.*, 2015).

Evidências apontam papel central das células da glia no desenvolvimento da neuroinflamação oriunda da DA. A princípio, como exibido na figura 4, ocorre ativação celular a partir do reconhecimento, via receptores *Toll like* (TLR2 e TLR4), dos DAMPs do peptídeo A $\beta$ . A partir da interação, a micróglia engloba e cliva o peptídeo amiloide assim como libera citocinas pró-inflamatórias e espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio conforme a estimulação do fator NF-k $\beta$  e da MAPK (DOENS; FERNÁNDEZ, 2014; MACHADO *et al.*, 2020).

**Figura 4.** Ativação glial por peptídeo amiloide.



**Fonte:** Machado *et al.*, 2020.

No processo inflamatório associado a DA, a ativação do fator NF-k $\beta$  resulta na expressão de: citocinas pró-inflamatórias (IL-1 $\beta$ ); enzimas como a COX-2 e óxido nítrico sintase induzível e BACE-1. Com a deposição contínua dessa substância neurotóxica e a secreção de mediadores (TNF $\alpha$  e IL-1 $\beta$ , IFN- $\gamma$ ) com capacidade estimulatória da via de sinalização descrita, ocorre um ciclo inflamatório vicioso e dano neuronal cada vez mais contundente (ZHANG; JIANG, 2015).

Diante da ativação sustentada, a micróglia também perde a sua capacidade fagocítica conforme o tempo, devido às mutações nos receptores de ligação ao peptídeo A $\beta$  (como TREM-2 e CD33, expresso na glia, que são reguladores da fagocitose) e da redução da atividade proteolítica associada. Ademais, a liberação de citocinas pró-inflamatórias e de EROs permanecem elevadas, principalmente pela superativação dos fatores NF- $\kappa$ B e STAT1, que leva ao recrutamento de macrófagos periféricos e aumento da expressão da BACE-1, APP e  $\gamma$ -secretase, o que acaba levando a deposição de peptídeo A $\beta$ -42 e potencializando o processo neurodegenerativo (KINNEY *et al.*, 2018; NEWCOMBE *et al.*, 2018; ELDIK *et al.*, 2016; HENEKA *et al.*, 2014 ).

### 3.3 Abordagens terapêuticas

Atualmente, o tratamento medicamentoso da DA tem como finalidade a minimização das desordens cognitivas, onde é focada na transmissão colinérgica a partir da elevação da concentração de acetilcolina na fenda sináptica, conforme o uso de inibidores reversíveis da acetilcolinesterase (enzima responsável pela degradação da acetilcolina), como rivastigmina, donepezila e galantamina. Esses fármacos apresentam baixa toxicidade em comparação com a tacrina (primeiro anticolinérgico), mas desencadeiam efeitos adversos e colaterais que dificultam o seu uso (náuseas, vômitos, diarreia, anorexia, arritmia, hepatotoxicidade) (BRUNTON *et al.*, 2012; BRASIL, 2017).

Com a progressão da DA, a utilização de inibidores da acetilcolinesterase passa a ser combinada com antagonistas dos receptores glutamatérgicos NMDA, como a memantina. A memantina é indicada nos casos moderados a graves (isolado ou combinado), sendo que sua finalidade é a de diminuir a hiperexcitação dos receptores NMDA, e por consequência, impedir o influxo de cálcio e a apoptose resultante. Dentre os efeitos adversos, a memantina pode provocar comumente: sonolência, tontura e cefaleia (KATZUNG *et al.*, 2017; BRASIL, 2017).

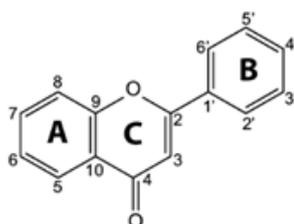
Ademais, o uso de inibidores da acetilcolinesterase e antagonistas glutamatérgicos possuem limitações, principalmente em indivíduos com problemas cardíacos (bradicardia, distúrbios supraventriculares), gastrointestinais (ulceras pépticas) e respiratórios (asma, doença obstrutiva crônica). Nessa perspectiva, substâncias como os flavonoides têm sido alvo de estudo na terapia da DA (BRUNTON *et al.*, 2012; FALCO *et al.*, 2016).

### 3.4 Flavonoides

Os flavonoides são uma classe de metabólitos secundários cuja estrutura é formada por um núcleo benzopirano ligado ao anel aromático. Geralmente, apresentam na sua estrutura, grupos funcionais como hidroxilas, glicosídeos, metila e isopentila, que alteram o perfil físico-químico do flavonoide a ser formado. Eles são oriundos da via biossintética mista (chiquimato e do acetato), e encontrados, de forma abundante em frutas, vegetais, cereais e vinho. Essas substâncias apresentam alto valor econômico em decorrência das suas propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes, antitumorais e da menor toxicidade em relação a outras classes, como os alcaloides (SIMÕES *et al.*, 2017; ALZAND; MOHAMED, 2012; SAMANTA; DAS, G.; DAS, S. K., 2011).

Na figura 5 abaixo, é exibido o núcleo básico dos flavonoides, que consiste em 15 carbonos, que se distribuem em estrutura C-6 C-3 C-6, podendo sofrer hidroxilação ou glicosilação a partir da ligação a grupos hidroxila (O-heterosídeos) ou glicosilação direta na cadeia carbônica (C-heterosídeos). De acordo com o grau de oxidação e saturação, os flavonoides são classificados em: flavona, flavanona, flavonol, antocianidina, isoflavonoides, biflavonoides (WILLIANS; SPENCER, 2012; VISKUPIČOVÁ *et al.*, 2008; BIRT; JEFFERY, 2013).

**Figura 5.** Núcleo básico dos flavonoides.



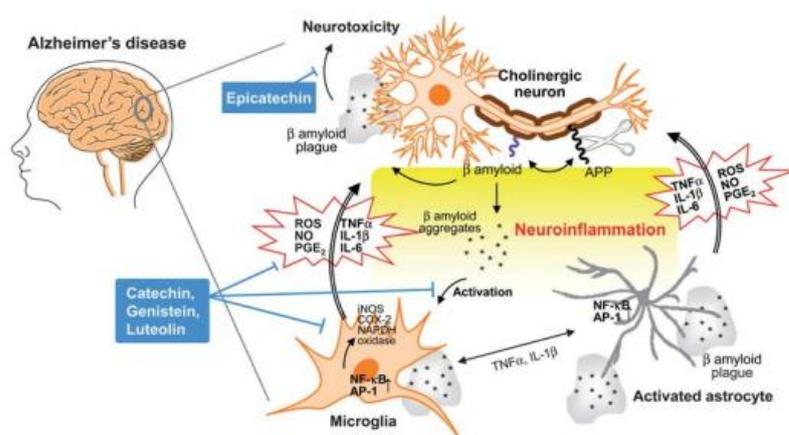
**Fonte:** Simões *et al.*, 2017.

Em relação à farmacocinética, a absorção dos flavonoides limita-se as particularidades físicas e químicas de cada componente (tamanho molecular, lipofilicidade, pKa), sendo que as agliconas (lipossolúvel) possuem melhor capacidade absorvível, à nível intestinal, em comparação com as formas glicosídicas (hidrossolúveis). Entretanto, os glicosídeos (rutina, na forma glicosilada) podem ser absorvidos na forma agliconada no intestino, conforme hidrólise realizada pela beta-glicosidase (ou transportados intactos aos enterócitos a partir do cotransportador de glicose dependente  $\text{Na}^+$ ). Porém, outros são direcionados ao intestino grosso, onde são degradados por bactérias residentes nesse local (WALLE, 2004; AKHLAGHI; FOSHATI, 2017).

Logo após a absorção intestinal, os flavonoides são conduzidos ao fígado, onde sofrem conjugação (ácido glicurônico), sulfatação e metilação por enzimas do complexo CYP450. Nessa perspectiva, a biotransformação hepática tem como finalidade tornar a substância ativa, melhorar a hidrofiliabilidade (e a excreção renal, por consequência) ou diminuir a toxicidade. Em seguida, é transportado pela albumina até o órgão-alvo, e posteriormente, excretado na bile ou urina (ALZAND; MOHAMED, 2012; GUPTA *et al.*, 2016).

Com a chegada ao sítio farmacológico de destino, os flavonoides exercem várias atividades biológicas que favorecem o seu uso, no âmbito clínico, como apresentado na figura 6. Dentre elas, são destacadas as atividades: anti-inflamatória, neuroprotetora e anti-apoptótica. Em relação à ação anti-inflamatória, esses compostos são capazes de modular a ativação e maturação celular (neutrófilos, macrófagos e células dendríticas) assim como a produção e liberação de mediadores pró-inflamatórios (citocinas, prostaglandinas E2, tromboxanos, histamina e óxido nítrico) a partir do bloqueio dos fatores de transcrição, como o NF- $\kappa$ B e a AP-1 (RATHEE *et al.*, 2009; MALEKI *et al.*, 2019).

**Figura 6.** Atividade anti-inflamatória dos flavonoides na DA.



**Fonte:** Pan *et al.*, 2010.

Ademais, os flavonoides diminuem diretamente a produção de eicosanoides conforme a inibição da fosfolipase A<sub>2</sub> (enzima responsável pela clivagem dos fosfolípidios de membrana em ácido araquidônico). No sistema nervoso, além da redução da secreção de citocinas pró-inflamatórias (IL-6 e TNF $\alpha$ ), essas substâncias impedem a liberação e produção de óxido nítrico e de espécies reativas de oxigênio via bloqueio das enzimas óxido nítrico sintase induzível e NADPH oxidase (respectivamente), o que confere neuroproteção contra as injúrias desencadeadas pelos radicais livres derivados do processo inflamatório (VAUZOUR, 2014).

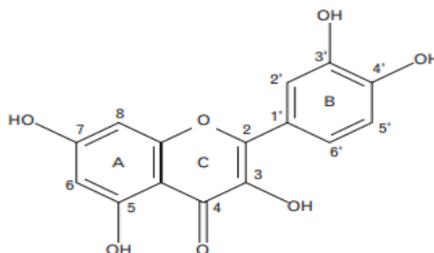
Nas doenças neurodegenerativas, além de inibir a produção de espécies reativas pela glia, os flavonoides reagem diretamente com os radicais livres, tornando-os estáveis (a partir da interação do seu grupamento hidroxila com a porção reativa do radical). A quercetina e a catequina, por exemplo, demonstram melhor atividade antioxidante quando exposto a radicais ânions superóxidos (secretados pela glia durante o dano cerebral) e DPPH (radical livre) (PANCHE *et al.*, 2016; UDDIN *et al.*, 2020; FURTADO *et al.*, 2017; GUPTA *et al.*, 2016).

Diante das múltiplas propriedades farmacológicas pertencentes aos flavonoides, os estudos sobre esses compostos ganharam destaque durante os anos, a fim de entender seus mecanismos e possíveis indicações terapêuticas, principalmente em doenças neurodegenerativas, como a DA. Atualmente, a terapêutica da DA preconiza minimizar os sintomas cognitivos e comportamentais, além de que os fármacos utilizados induzem efeitos adversos e colaterais intensos, o que delimita a adesão e a segurança no tratamento. (HUSSAIN, G. *et al.*, 2018; BRUNTON *et al.*, 2012).

### 3.4.1 Quercetina

A quercetina (3,5,7,3',4'- pentahidroxi flavona,  $C_{15}H_{10}O_7$ ) é um flavonoide, da classe dos flavonóis, que apresenta cinco hidroxilas nas posições 3, 5, 7, 3' e 4' do núcleo básico, como exibido na figura 7 abaixo. De forma geral, esses locais são substituídos por açúcares (glicose, ramnose e rutinose) ou por metilas, que derivam compostos como a rutina (quercetina 3-rutinoside) e ramnetina (7-O-metil etér quercetina). Na natureza, a quercetina é encontrada de forma majoritária (contrapondo-se a agliconada, quercetina) conjugada com glicosídeos, principalmente em frutas, cebola, brocolis e plantas medicinais (*Camellia sinensis*, *Gingko biloba* e *Hypericum perforatum*) (LAKHANPAL; RAI, 2007; BISCHOFF, 2008; LI *et al.*, 2016).

**Figura 7.** Estrutura química da Quercetina.



**Fonte:** Bischoff, 2008.

Com base na farmacocinética, a absorção da quercetina varia conforme a conjugação ou não com açúcares. Dessa forma, no intestino, a quercetina e seus derivados glicosídicos

podem sofrer glucuronidação ou desglicosilação pelas enzimas glucoronosiltransferase e  $\beta$ -glicosidase (respectivamente), com posterior transporte para o fígado via veia porta hepática. No fígado, a quercetina sofre glucuronidação, metilação e sulfatação (metabolismo de fase 2), a depender do perfil (glicosilado ou não), e por conseguinte, os metabólitos são distribuídos (sulfatado ou glicuronídeo) para os tecidos alvos através da albumina sérica. Posteriormente, seus metabólitos são excretados na urina e na bile (ULUSOY; SANLIER, 2020; WANG *et al.*, 2016; GUPTA *et al.*, 2016).

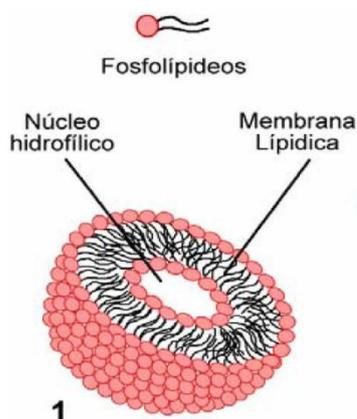
Em relação às atividades biológicas, a quercetina é utilizada em diversas patologias (como câncer, doenças cardiovasculares e neurodegenerativas) em virtude das ações antioxidantes, anti-inflamatórias, quelantes e citoprotetoras (CAI *et al.*, 2013). Diante deste cenário, a quercetina pode ser uma alternativa como agente terapêutico para os processos inflamatórios e oxidativos associados a DA.

### 3.5 Sistemas nanoparticulados

A nanotecnologia farmacêutica consiste no preparo, descrição e manipulação de produtos ou sistemas farmacêuticos com tamanho entre 1 a 100 nm. Em linhas gerais, os sistemas nanoparticulados se caracterizam pelo pequeno tamanho, área superficial alta e grande reatividade, e em decorrência desses aspectos intrínsecos, são utilizados no desenvolvimento de nanomedicamentos, nanomateriais (implantes teciduais), dermocosméticos e sistemas sensoriais com finalidade diagnóstica. Na preparação de medicamentos, os sistemas nanotecnológicos comumente descritos com esta finalidade são os: anticorpos, conjugados com polímeros, dextrímeros, nanopartículas e lipossomos (AULTON; TAYLOR, 2016; ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2013; TOBLER; ROCHA, 2020).

Os lipossomos são vesículas formadas por camadas concêntricas de fosfolipídios, cuja as porções hidrofóbicas se projetam para o interior, enquanto as porções hidrofílicas para os compartimentos aquosos externo e interno. Nesse sentido, devido ao caráter anfipático da estrutura lipídica, os lipossomos podem veicular fármacos tanto hidrofóbicos como hidrofílicos. Além do núcleo hidrofílico (fase interna) e da membrana lipídica (fase externa), como visto na figura 8, é possível alterar a superfície dos lipossomos, e conseqüentemente, elevar a meia vida plasmática dos fármacos e o direcionamento a órgãos específicos, seja por adição de grupos hidrogrocópicos ou por ligantes inter-específicos, respectivamente (MACHADO; GNOATTO; KLÜPPEL, 2007; AULTON; TAYLOR, 2016).

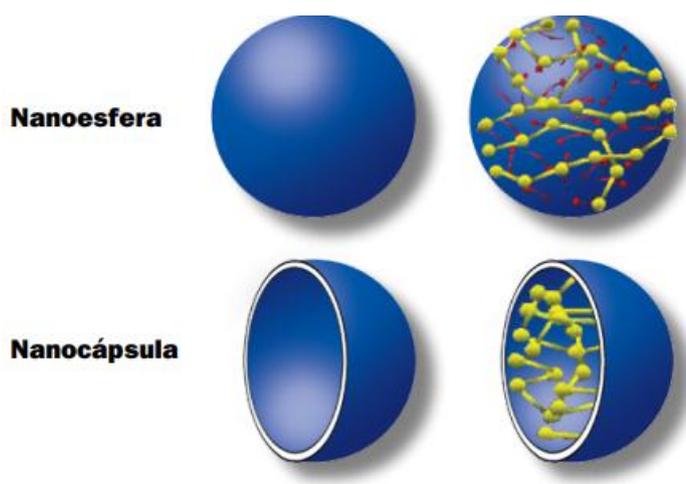
**Figura 8.** Estrutura dos lipossomos.



**Fonte:** Apolinário *et al.*, 2017.

Enquanto, as nanopartículas poliméricas são desenvolvidas a partir de polímeros naturais ou sintéticos, sendo que os biodegradáveis (láctido-co-glicólido e ácido poliláctico) têm sido amplamente estudados no âmbito clínico, devido ao perfil de liberação controlado e a alta estabilidade intrínseca. Assim como os lipossomos, a estrutura polimérica pode ser modificada através da inserção de polietilenoglicol (PEG) a superfície, que tem como finalidade a prevenção da opsonização desencadeada pela resposta imune e a diminuição da depuração farmacológica. Em relação a constituição e ordenação, as nanopartículas são representadas por dois grupos: nanocápsulas e as nanoesferas, como pode ser vista na figura 9 (MATOS *et al.*, 2015).

**Figura 9.** Nanopartículas poliméricas (nanoesferas e nanocápsulas).



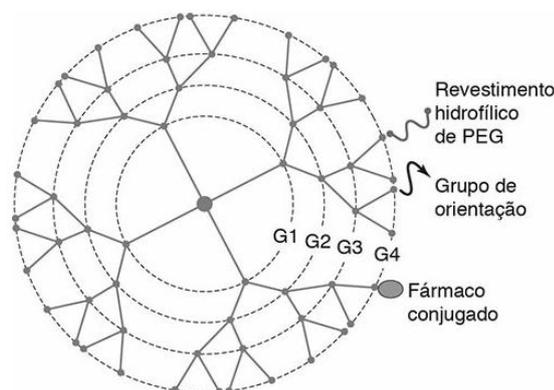
**Fonte:** Llabot; Palma; Allemandi, 2008.

Além dos sintéticos, para a confecção de nanopartículas são utilizados polímeros naturais, sendo a albumina um dos mais importantes no carregamento de fármacos devido a aceitabilidade do organismo, baixa toxicidade, biodegradabilidade e otimização de propriedades farmacológicas, como solubilidade em água, estabilidade e biodisponibilidade.

Em consequência da afinidade da albumina em transportar diversas substâncias e da facilidade de modificação da sua superfície conforme o uso de ligantes e espaçadores (PEG, folato), são ideais na terapêutica anti-neoplásica. (PETKAR *et al.*, 2011; TANG, 2019; KARIMI, M. *et al.*, 2016).

Já os dendrímeros são polímeros caracterizados por grandes ramificações, em arranjo estrelar, cuja a estrutura é composta por três constituintes: núcleo central, estrutura dendrítica interna e a superfície externa. Na figura 10, é demonstrada a estrutura dendrímica, em que os polímeros ramificados são adicionados camada a camada (chamadas gerações, G1, G2 e G3). De maneira global, os fármacos são veiculados na região externa ou interna do dendrímero, enquanto a superfície externa pode sofrer modificações com grupos de orientação ou hidrocópicos a fim aumentar a biodisponibilidade sistêmica e reduzir a excreção renal (AULTON; TAYLOR, 2016).

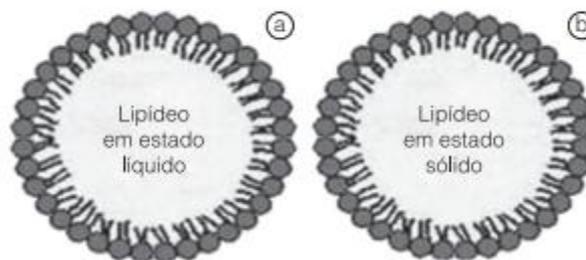
**Figura 10.** Dendrímero.



**Fonte:** Aulton; Taylor, 2016.

Como exibido na figura 11, as nanopartículas lipídicas são formadas por uma matriz lipídica e surfactantes (isolados ou em associação), que tem o intuito de aumentar a estabilidade da formulação. De forma geral, existem dois tipos de nanopartículas lipídicas, que divergem em relação a composição lipídica da estrutura ao qual originam: nanopartículas lipídicas sólidas (SLN) e transportadores lipídicos nanoestruturados (NLC). Ao passo que, as SLNs são preparados através de lipídios sólidos ou da sua mistura, os NLC são desenvolvidos a partir da associação entre lipídios sólidos e líquidos. Além do mais, este último apresenta alta capacidade de carregamento da droga ativa e menor chance de eliminação da referida estrutura em comparação com a SLN (ZOLNIK *et al.*, 2010; PARDEIKE, J.; HOMMOSS, A.; MÜLLER, 2009).

**Figura 11.** Nanopartículas lipídicas sólidas e líquidas.



**Fonte:** Assis *et al.*, 2012.

Neste contexto, podemos citar como vantagens dos sistemas farmacêuticos, a base de nanotecnologia: proteção contra degradação gastrointestinal; aumento da solubilidade e biodisponibilidade; elevação da meia vida plasmática; liberação controlada do fármaco; redução da frequência e do esquema de administrações; redução da instabilidade de fármacos; direcionamento e carreamento do fármaco a alvos específicos; possibilidade de incorporação de fármacos hidrossolúveis e lipossolúveis. Enquanto, as desvantagens limitam-se ao custo elevado, incompatibilidades do sistema e a toxicidade (ALLEN; POPOVICH; ANSEL, 2013; PIMENTEL *et al.* 2007).

Com base nas limitações da quercetina que inviabilizam o seu uso no tratamento da doença de Alzheimer (baixa estabilidade e solubilidade em água e metabolismo rápido), que consequentemente, acaba reduzindo a biodisponibilidade e os efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes que se almejam, os sistemas nanoparticulados vem ganhando destaque, já que são capazes de aumentar a solubilidade aquosa de substâncias hidrofóbicas, e por outro lado, a estabilidade orgânica e o direcionamento a órgãos específicos e com certas particularidades físico-químicas, como a barreira hematoencefalica. Nesse contexto, busca-se avaliar a atividade farmacológica da quercetina em sistemas nanoparticulados no tratamento da doença de Alzheimer.

## 4 METODOLOGIA

### 4.1 Delineamento do estudo

Este estudo é uma revisão narrativa, de cunho básico e exploratório. A revisão narrativa, objeto deste estudo, é caracterizada pela abrangência temática (questão ampla), subjetividade e precariedade como evidência científica, o que pode limitar a reprodutibilidade, já que os critérios de seleção são arbitrários e as informações apresentadas são exclusivamente sob o ponto de vista do autor (ou seja sem rigor metodológico). Geralmente, este tipo de revisão objetiva integrar ou atualizar o leitor sobre determinado tema em curto espaço de tempo (BERNARDO; NOBRE; JATENE, 2004; CORDEIRO *et al.*, 2007; CASARIN, S. T. *et al.*, 2020).

### 4.2 Condução da revisão narrativa

Após elaboração da pergunta norteadora, intitulada “Como os sistemas nanoparticulados contendo quercetina podem contribuir na terapêutica da doença de Alzheimer?”, foi realizada pesquisa nas principais bases de dados e periódicos em saúde, com a finalidade de buscar artigos científicos relacionados ao tema abordado, como: *Science Direct*, e *Pubmed/Medline*, durante o período entre agosto de 2021 até dezembro de 2021. Para o desenvolvimento da pesquisa, foram utilizados os descritores: *quercetin*, *Alzheimer’s Disease* e *nanotechnology*.

#### 4.2.1 Identificação dos artigos

Os descritores utilizados foram aplicados nas máquinas de busca das bases de dados indicadas utilizando os operadores booleanos *NOT* e *AND* para direcionar a pesquisa. Ademais, o recorte temporal de 10 anos (2011 a 2021) foi utilizado para garantir que os artigos sejam de trabalhos atuais sobre o tema.

#### 4.2.2 Seleção e aplicação dos critérios de elegibilidade

No processo de seleção, foram incluídos artigos, com estudos *in vivo* ou *in vitro*, publicados no período entre 2011 a 2021, na língua inglesa, cujo título e resumo estejam correlacionados com a temática, ou seja, que discorram sobre a utilização de sistemas de

liberação nanoestruturados contendo quercetina em modelos experimentais da doença de Alzheimer. Entretanto, artigos ou documentos em outros formatos como teses, dissertações e artigos de revisão, e que estejam fora do recorte temporal desejado, assim como com metodologias incompletas, não foram considerados para análise.

### **4.3 Análise final dos artigos**

Após análise do título e resumo, os artigos foram lidos na íntegra e suas metodologias analisadas para que se elejam aqueles que componham o manuscrito. Os resultados foram compilados na forma de texto, quadros e figuras conforme o que foi encontrado na pesquisa, em consonância com os objetivos gerais e específicos.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1 Resultados da busca e seleção dos artigos

A seguir são apresentados os resultados da busca e seleção dos artigos presentes nesta revisão narrativa.

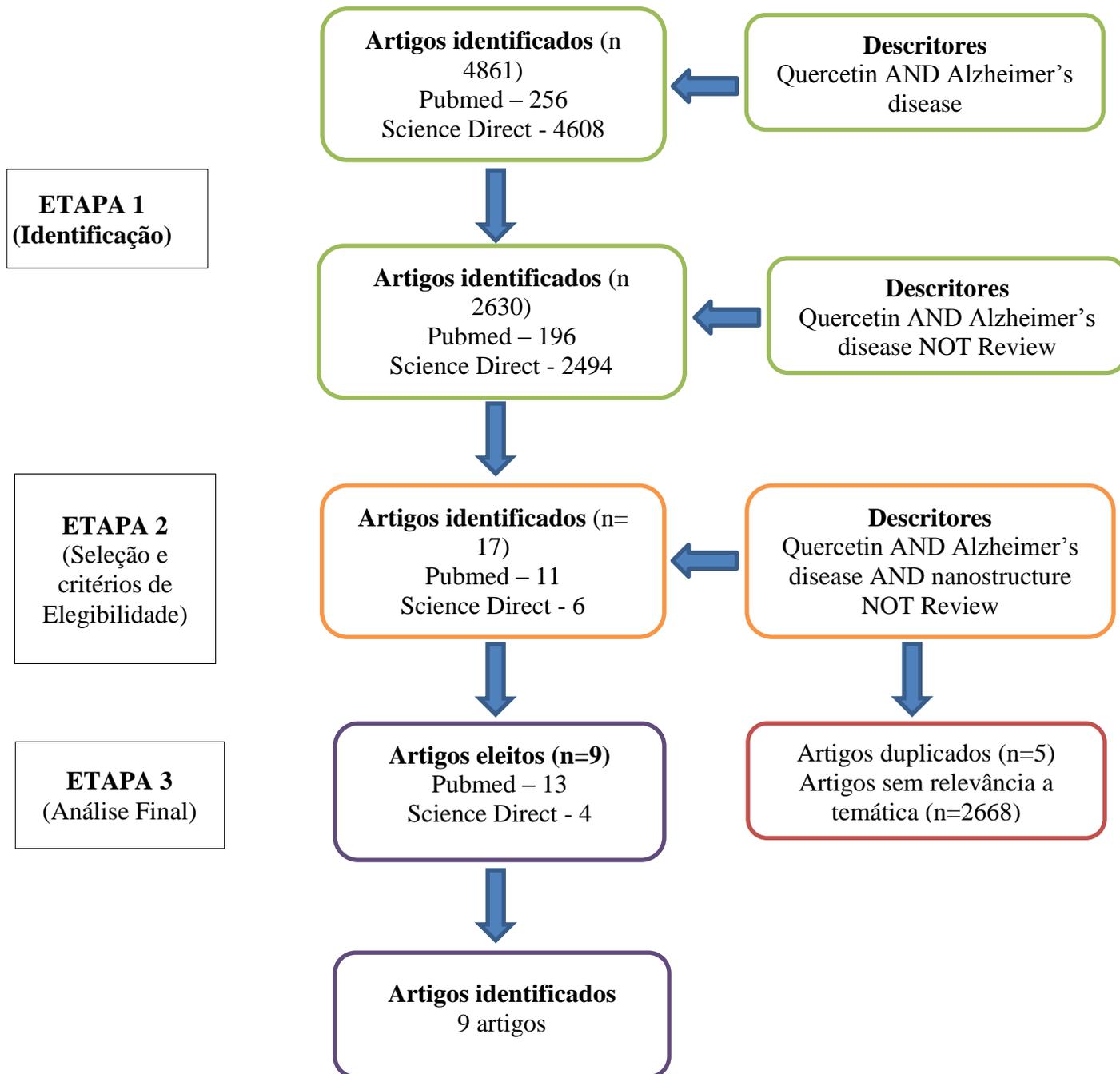
**ETAPA 1** (Identificação dos artigos) – De início, conforme aplicação do recorte temporal (2011-2021) e dos descritores *Quercetin* e *Alzheimer's disease*, foram encontrados 4861 artigos (*PUBMED* – 256 e *Science Direct* – 4608). Com essa busca prévia, foi verificada a existência de vários artigos que cuja avaliação partia da atividade anti-Alzheimer dos flavonoides em extratos hidroalcoólicos de plantas, incluindo a quercetina. Além de trabalhos que discorriam acerca da atividade dos derivados glicosídeos de quercetina (como a rutina) ou do potencial terapêutico desse flavonoide na dieta humana. Assim como, foi detectada a existência de artigos de revisão (principalmente, revisão sistemática), o que sucedeu o acréscimo do descritor *review* e do operador booleano “NOT” para a obtenção de trabalhos experimentais (*in vivo* e *in vitro*) com relevância para esta revisão de literatura.

**ETAPA 2** (Seleção e aplicação dos critérios de elegibilidade) – Após esse processo, foram obtidos 2630 artigos (*PUBMED* – 196 e *Science Direct* – 2494). Em seguida, conforme aplicação adicional do descritor *nanostructure* ao mecanismo de busca, foram adquiridos 17 artigos (*PUBMED*- 11, *Science Direct*- 6) para leitura na íntegra, e conseqüentemente, verificação da sua consonância aos critérios de elegibilidade explicitados.

**ETAPA 3** (Análise final) - Logo após leitura na íntegra, foram selecionados 9 artigos para elaboração dessa revisão narrativa. Com base nesta análise, foi possível constatar que as publicações relacionadas ao tema limitavam-se ao período entre 2016 a 2021 assim como havia documentos em outros formatos (como manuscritos e capítulos de livros), mesmo após a utilização dos filtros mencionados anteriormente.

Na figura 8, a seguir, é representado resumidamente os resultados da busca nas bases de dados.

**Figura 12.** Resultados da busca dos artigos.



**Fonte:** Própria, 2021.

## 5.2 Principais resultados

Nesse sentido, no quadro 1 e 2 são elencados os principais estudos (in vivo e in vitro) que abordam sobre as nanoestruturas (conjugação com polímero, como PGLA e ciclodextrinas, lipossomas, exossomos) contendo quercetina.

**Quadro 1.** Principais resultados *In vitro*.

Título	Autores	Objetivos	Metodologia	Resultados	Conclusão
Loading into Nanoparticles Improves Quercetin's Efficacy in Preventing Neuroinflammation Induced by Oxysterols	Testa <i>et al.</i> (2014).	Investigar a atividade anti-inflamatória da quercetina em sistemas nanoparticulados de ciclodextrinas dodecilcarbonato em modelo de DA induzido por oxisterol	Para o preparo da nanopartículas, os complexos foram submetidos a técnica de injeção de solvente e caracterizados em espectrofotômetro (370 nm), assim como o seu potencial zeta e diâmetro médio. Enquanto, a viabilidade celular da nanopartícula carregada ou não (5µM) foi avaliada a partir da liberação da LDH. Ademais, as células SH-SY5Y foram tratadas com um tipo de oxisterol ou com sua mistura (5µM ou 15µM). Os genes e mediadores inflamatórios foram determinados por RT-PCR e Western Blot.	Tamanho médio: 214,8 ±5,6 Potencial zeta: -30,2±2,4 Os oxisteróis administrados em células SH-SY5Y foram capazes de induzir a produção de mediadores pró-inflamatórios (CD 36, β1-integrina e il-8), sendo o 24 e 27 OH e mistura dos três oxisteróis com dados representativos. Acerca da citotoxicidade, células tratadas com sistema nanoparticulado carregada com QUE ou em branco não demonstraram efeito citotóxico. Em relação a atividade anti-inflamatória, a quercetina livre mostrou efeito nulo sobre a modulação dos mediadores inflamatórios (exibidos em tempo real via RT-PCR) induzida por oxisteróis, contrapõe-se ao tratamento com NP QUE, que reduziu drasticamente os níveis de IL-8, CD36, TLR4 e integrinas estimuladas de maneira individual ou mistura dos oxisteróis. Enquanto, as nanopartículas não carregadas não potencializaram o efeito pro-inflamatório dos oxisteróis. Ademais, individual ou sua mistura, induziram a produção de COX-2 e prostaglandina sintase, enquanto os NP QUE diminuíram a sua expressão, principalmente quando comparado com a quercetina livre.	Os sistemas nanoparticulados demonstraram ser uma ferramenta terapêutica fundamental para que a quercetina exerça os efeitos neuroprotetores, que é resultante da facilitação da passagem na barreira hematoencefálica e do aumento da biodisponibilidade promovido por NP.

<p>Quercetin-modified gold-palladium nanoparticles as a potential autophagy inducer for the treatment of Alzheimer's disease</p>	<p>Liu, Y. <i>et al.</i> (2019).</p>	<p>Construir um sistema nanomaterial modificado com P-80, Au e Pd, contendo quercetina, de modo a induzir a autofagia do A<math>\beta</math>.</p>	<p>Com a síntese do ouro octaédrico, foi obtida nanoestrutura cúbica de ouro-paládio. Em seguida, modificada por P-80 sob agitação centrífuga e ultrassonificação, houve a formação de NPs revestidas com P-80. Logo depois, adicionada a quercetina a nanoestrutura via centrifugação, secagem e lavagem. A morfologia e a determinação do tamanho foram definidos a partir da microscopia de transmissão eletrônica e do Malvern Nazon. Enquanto a caracterização, feita por espectroscopia UV. Para avaliação da viabilidade celular, as células foram incubadas com QUE livre, sistemas nanoparticulados carregados ou não (citometria de fluxo). Ademais, a mensuração da caspase 3 e da citotoxicidade (via ensaio MTT) se deu conforme incubação das células com peptídeo A<math>\beta</math> e tratamento com quercetina, carregada ou não (centrifugada e detectada por leitor de microplacas), sendo que a citotoxicidade foi determinada via LDH.</p>	<p>O tamanho médio da nanopartícula: 50 nm, Forma predominante: octaédrica, conforme análise por microscopia eletrônica de transmissão e Nano-ZS.</p> <p>Com relação a estabilidade do sistema, a partir da inserção do referido em soluções de PBS, água e cultura de células, observou-se alterações significativas no tamanho das NPs (forma cúbica e octaédrica) nas soluções com PBS e cultura de células, contrapondo-se a água pura, onde não houve modificações.</p> <p>Acerca do potencial zeta, constatou-se mudança de positivo para negativo das NPs côncavo cúbico P80-Au-Pd quando adicionada a quercetina. Quanto a viabilidade celular, em ensaio MTT, observou-se que as nanoparticulas em diferentes concentrações (5<math>\mu</math> a 40<math>\mu</math>/mL) não apresentaram citotoxicidade e efeitos colaterais quando incubados na células, principalmente quando comparado com a quercetina livre. De acordo a microscopia de força atômica e microscopia de fluorescência, detectou-se que as células tratadas com nanoestruturas não teve modificação na sua morfologia quando comparado com o controle. Sobre a autofagia, células tratadas com QUE e sistemas nanoparticulados +acridina laranja demonstraram aumento na quantidade autofagossomos (grânulos alaranjados) em relação ao controle (verde uniforme). Ademais, os sistemas nano e a quercetina elevaram a atividade dos lisossomos conforme redução do pH e estimulação das hidrolases ácidas, enquanto a cloroquina</p>	<p>Os sistemas NP QUE P80@Au-Pd côncavos e cúbicos exibiram capacidade de indução da autofagia assim como atividade antioxidante quando administrados em células SH-SY5Y. Isto é elucidado pelo sinergismo entre a quercetina e sistemas NP, que estimulam a autofagia, a eliminação de peptídeo A<math>\beta</math> e os mecanismos anti-apoptóticos, além de ser biocompatível e com alta permeabilidade na barreira hematoencefalica. Nesse contexto, ainda é necessário avaliar os efeitos autofágicos do NP em animais.</p>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

				(controle negativo), teve efeito contrário. Assim como, com adição da tioflavina, observou-se redução do peptídeo amiloide nas células tratadas com sistema nano e quercetina livre.	
Protection against Neurodegeneration in the Hippocampus Using Sialic Acid- and 5-HT-Moduline-Conjugated Lipopolymer Nanoparticles	Yang <i>et al.</i> (2019).	Elaborar um sistema lipopolimérico híbrido (DSPE-PEG 200 + quercetina + ácido fosfatídico + ácido siálico + 5 HTM) para a liberação da quercetina na BBB.	<p>O preparo das nanopartículas se deu conforme inserção PLGA, DSPE-PEG e quercetina em clorofórmio, processo este que envolveu: agitação, emulsificação e mistura com água pura.</p> <p>Conforme filtração e centrifugação, o sobrenadante passou por HPLC e UV, para a mensuração da concentração das nanopartículas carregadas com quercetina. Em seguida, o sistema nano foi agitado com SA e 5-HTM, formando NP-PLGA-SA-5-HTM-QUE. Ademais, o tamanho da partícula e potencial zeta foram determinados a partir do instrumento zeta sizer 3000 HSA. Enquanto, a superfície geométrica por microscopia de varredura e transmissão. Com base nisso, foi feita a quantificação dos sistemas nanoparticulados fluorescentes das células incubadas com peptídeo A<math>\beta</math>-42 (10 <math>\mu</math>M) a partir do microscópio confocal a laser.</p> <p>Para a determinação da concentração da caspase 3 pós</p>	<p>A morfologia e a estrutura das nanopartículas foram determinadas por microscopia eletrônica de transmissão e de varredura, tendo como forma predominante a esférica. O diâmetro das nanopartículas ficou em torno de 140 nm a 200, entretanto conforme aumento da concentração do ácido fosfatídico (devido a hidrofobicidade), houve acréscimo substancial, além de repulsão eletrostática. Os sistemas nanoparticulados tiveram efeito citotóxico mínimo nas células, com percentual de viabilidade celular de 90 a 95%. Ademais, os sistemas NP QUE-SA-5-HTM-PA-PLGA demonstram maior capacidade de internalização do que as outras variações NPs com SA e 5-HTM assim como inibiram a degeneração do peptídeo amiloide, reduzindo o estresse oxidativo (ROS) e estimulando enzimas antioxidantes como glutathione peroxidase, principalmente devido a habilidade de direcionamento do PA presente na nanoestrutura. Além disso, NP QUE-SA-5-HTM-PA-PLGA diminuiu a expressão de caspase em comparação com controle e outras variações de nanocarreadores, já que PA se liga com alta afinidade com A<math>\beta</math> e a quercetina liberada protege os neurônios.</p>	A alteração do sistema NP PLGA-PA com 5-HTM e SA aumentou a permeabilidade na barreira hematoencefálica no cérebro de ratos com DA. Além disso, a adição do PA a estrutura desencadeou elevação do potencial zeta e da afinidade de ligação A $\beta$ , reduzindo a sua neurotoxicidade.

			tratamento, utilizou-se Western Blot.		
RVG29- Functionalized Lipid Nanoparticles for Quercetin Brain Delivery and Alzheimer's Disease.	Pinheiro <i>et al.</i> (2020).	Elaborar um sistema nanoparticulado lipídico contendo quercetina e funcionalizado com RVG-29 a fim de aproveitar seus efeitos neuroprotetores.	Foram preparados dois sistemas nanoparticulados a partir da homogeneização a quente e ultrassonificação: nanoparticulas de lipídios sólidos e nanoestruturas carreadoras de lipídios, ao qual se diferenciam pela composição deste último (além do palmitato de cetila, há também o miglyol-812). A fase lipídica do sistema consistiu dos surfactantes, lipídios e quercetina. Para a modificação da superfície da nanopartícula, foi complexada o RVG-29 com o DSPE-PEG-MAL (ligação tioteter), dialisado e incorporado a fase lipídica. O conjugado foi então identificado via ressonância magnética nuclear e microscopia de infravermelho. Enquanto o potencial zeta do sistema nanoparticulado foi aferido conforme o uso do aparelho Brookhaven. Acerca da citotoxicidade da nanoestrutura, realizou-se o ensaio LDH, onde as células foram incubadas com NP carregadas ou não com quercetina.	Tamanho da nanopartícula: inferior a 250 nm; Potencial zeta: -25 mV; Eficiência de encapsulamento: 80% A funcionalização com RVG29 foi confirmada por espectroscopia de infravermelho. Em relação a morfologia, a partícula apresentou tamanho de 200 nm e forma esférica uniforme. Além disso, demonstrou-se que a funcionalização com RVG 29 não alterou o tamanho nem mesmo quando carregada com QUE. Enquanto na investigação por espalhamento de luz dinâmico, (diâmetro hidrodinâmico) constatou-se que as nanoparticulas tinham valor inferior a 250 nm, sendo ideal para cruzar a barreira hematoencefalica. Acerca do potencial zeta, os valores ficaram em torno de -20 a -30 durante os 3 meses de estudo, favorecendo a estabilidade da nanoestrutura. Assim como, a eficiência de encapsulamento teve percentual de aprisionamento de quercetina em nanoparticulas de cerca de 80 a 90% (8 a 9 mg de quercetina). A citotoxicidade das nanoparticulas foi investigada a partir do ensaio com lactato desidrogenase, que demonstrou que a viabilidade celular foi inferior a 15% quando exposto ao objeto de	Os sistemas nanoparticulados de quercetina apresentam boa estabilidade, baixa citotoxicidade e ótima eficiência de encapsulamento. Assim como demonstraram capacidade de permear a barreira hematoencefalica e inibir a formação de peptídeo amiloide, tendo assim potencial para a terapia da DA.

				estudo, principalmente na concentração máxima de 30µM	
Quercetin-loaded selenium nanoparticles inhibit amyloid-β aggregation and exhibit antioxidant activity	Qi, Yujie <i>et al.</i> (2020).	Investigar a atividade antioxidante e anti-amiloide dos sistemas nanoparticulados de selênio-polissorbato 80 com quercetina na DA.	<p>O sistema nanoestruturado foi desenvolvido conforme preparo da solução de acácia e inserção do sal selênico (Na<sub>2</sub>SeO<sub>3</sub>). Ao término, adicionou-se a quercetina e o P-80, mantendo em temperatura ambiente e repouso para a ocorrência da reação. Quanto a caracterização nano, o tamanho e o potencial zeta foram determinados a partir Zeta Sizer Nano, enquanto a morfologia por microscopia eletrônica de varredura. Para a avaliação da citotoxicidade do sistema nano, as células foram cultivadas com H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> e divididas em três grupos: Controle (cultivadas com estreptomicina e penicilina); Grupo 2 tratada com NP P-80@QUE@ Se; Grupo 3 tratada com NP P-80@CA Se.</p>	<p>No estudo, as NPs QUE e Se foram afetadas pela proporção (2:1 e 10:1) entre QUE e Na<sub>2</sub>SeO<sub>3</sub>, principalmente no diâmetro e potencial zeta, resultando no aumento do tamanho, devido a adsorção do fármaco no núcleo selênico. Enquanto, em 6:1, se obteve nanopartícula de tamanho satisfatório. Ademais, as proporções estudadas apresentaram estabilidade abaixo do esperado, o que motivou o uso da acácia como estabilizador. As nanopartículas de QUE e Se tiveram tamanho entre 89,90 e o potencial zeta de -9.89. Conforme a adição de P-80, a fim de aumentar biodisponibilidade, as nanopartículas obteve tamanho menor de 200 nm. Com base na difração de raio, observou-se que o sistema nanoparticulado formado encapsulou a quercetina. Acerca da atividade antioxidante, a nanoestrutura diminuiu drasticamente a quantidade de DPPH, tendo melhor ação sequestrante do que o ácido ascórbico. Enquanto, em análise dos oligômeros pela fluorescência desencadeada pela ligação da tioflavina a placas senis, visualizou-se a diminuição em 310 nm, o que é fortalecido pelos achados em microscopia eletrônica de força atômica. Após ensaio com kit 8 de contagem células, foi mensurado que a</p>	As NP P-80 QUE Se diminuíram o depósito de peptídeo amiloide e o estresse oxidativo desencadeado por DPPH e peróxido de hidrogênio (1000µM) em células PC12, tendo melhor ação antioxidante do que o ácido ascórbico.

				<p>viabilidade celular após tratamento com NPs QUE (25 a 50 <math>\mu\text{M}</math>) foi superior a 90% o que evidencia a baixa citotoxicidade da formulação. Ademais, a nanoestrutura diminuiu toxicidade causada pelo <math>\text{H}_2\text{O}_2</math> (1000 <math>\mu\text{M}</math>) em concentrações até 25 <math>\mu\text{M}</math>.</p>	
--	--	--	--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

Fonte: Própria, 2021.

**Quadro 2.** Principais resultados *In vivo* e *in vitro*.

<b>Título</b>	<b>Autores</b>	<b>Objetivos</b>	<b>Metodologia</b>	<b>Resultados</b>	<b>Conclusão</b>
Quercetin nanoparticles attenuates scopolamine induced	Palle e	Investigar o efeito protetor das nanopartículas de	<p>Para o preparo do sistema nano, a quercetina foi dissolvida em etanol, e preenchida a seringa, ao qual foi aderida a bomba. Em seguida, a solução foi injetada no anti-solvente (água desionizada) conforme agitação (1000 rpm). Então, as NPs foram filtradas e secas a vácuo. Ademais, o tamanho da partícula e a morfologia foram determinados a partir da microscopia eletrônica de</p>	<p>A partir da microscopia eletrônica de varredura, foi possível observar que as partículas de QUE, antes do procedimento, apresentavam tamanho não uniforme, grânulos bem grosseiros, de certa forma. Entretanto, os sistemas nanoparticulados de quercetina, possuíam uniformidade de tamanho, tendo valor inferior a 300 nm. Ademais, a NP QUE diminuíram os níveis de MDA e acetilcolinesterase e aumentaram de GSH e catalase (enzima antioxidante) quando comparado com as células tratadas com escopolamina, enquanto QUE livre apresentou efeito pouco significativo.</p>	<p>Os sistemas NPs quercetina diminuíram os efeitos patológicos da escopolamina de forma significativa, quando comparado com a quercetina livre, devido ao</p>

<p>spatial memory deficits and pathological damages in rats</p>	<p>Neerati (2016)</p>	<p>quercetina, quando comparado a quercetina livre, em modelo DA induzido por escopolamina.</p>	<p>varredura. Enquanto, para o estudo, os ratos Winstar foram divididos em grupos de forma aleatória: controle (tratada com solução salina); grupo 2 (tratada com escopolamina, 20 mg por Kg); Grupo 3: (quercetina); grupo 4 (NP QUE, 30 mg por Kg). Os animais então foram treinados por 7 dias e escolhidos conforme performance. A dosagem do medicamento é feita diariamente por 8 dias, enquanto a escopolamina é administrada nos grupos II a IV de acordo com a última administração. Com base na decapitação e remoção do cérebro, as lâminas foram preparadas com solução tampão de fosfato, e posteriormente, centrifugada. Em seguida, realizou-se a mensuração de MDA e da atividade catalase.</p>		<p>prolongamento na circulação sistêmica e alta biodisponibilidade, o que torna como alternativa futura no tratamento da DA.</p>
<p>Brain delivery of quercetin-loaded exosomes improved cognitive function in AD mice by inhibiting phosphorylated tau-mediated neurofibrillary tangles</p>	<p>Qi, Yao <i>et al.</i> (2020)</p>	<p>Sintetizar um sistema exossômico com quercetina e investigar sua atividade neuroprotetora em modelo de DA induzido por ácido okadaico.</p>	<p>O EXO foi extraído do plasma de ratos SD conforme centrifugação do sangue coletado e analisado com kit BCA. Enquanto, o encapsulamento com quercetina, foi realizado conforme dissolução de 1 mg de quercetina em 200 µL DMSO (com Tween 80). Em seguida, adicionou-se 1,5 mg de exossomo sob agitação e ultrassonificação com água gelada. O sistema nano formado foi lavado três vezes para a remoção da quercetina livre e a quercetina não</p>	<p>Morfologia e tamanho dos exossomos e dos sistemas exossômicos com quercetina: esférica e homogênea (Microscopia de força atômica) e 125 nm e 150 nm. Caracterização da vesícula: identificou-se a presença das proteínas Alix e CD63, o que fortalece que o produto obtido através ultracentrifugação é o exossomo (Western Blot). Importante ressaltar que não houve modificação na estrutura da vesicular após carregamento com a quercetina. Eficiência de encapsulamento: 30% (±8,3%); Perfil farmacocinético EXO-QUE e QUE em camundongos SD via intravenosa: tempo de meia vida (89,14 min x 36,47); concentração máxima sérica (2,5 µg por mL x 1,31).</p>	<p>O EXO-QUE aumentou atividade neuroprotetora da quercetina conforme elevação da biodisponibilidade e do direcionamento ao cérebro com DA, induzido por ácido okadaico. Nesse</p>

			<p>encapsulada aferida a partir do HPLC. A forma e o tamanho da partícula do EXO e EXO-QUE foram determinados a partir da microscopia de força atômica e do Zeta Sizer nano. Acerca do perfil farmacocinético, foram administrados 12 mg por Kg de quercetina ou NPQ por via intravenosa nos ratos e coletado seu sangue periodicamente, sendo este centrifugado, precipitado, obtendo o sobrenadante com quercetina, que foi identificado via HPLC. As proteínas extraídas do hipocampo dos ratos sacrificados foram investigadas de acordo com o western blot.</p>	<p>Citotoxicidade EXO-QUE e EXO (hematoxicilina e eosina): morfologia normal dos órgãos como fígado, rins e pulmão quando comparado com o grupo controle;</p> <p>Biodisponibilidade no cérebro via administração intraperitoneal e intravenosa: foi observada maior fluorescência com EXO-QUE, contrapondo-se a QUE livre. A partir do HPLC, constatou-se aumento da concentração de quercetina no cérebro e cerebelo em ratos tratados com EXO-QUE (2,5 vezes e 1,5 vezes, respectivamente). Assim como, EXO-QUE inibiu a apoptose e conferiu neuroproteção ao hipocampo, enquanto no grupo tratado com ácido okadaico, houve redução dos neurônios, retração dos axônios e aumento dos corpos apoptóticos a partir da análise por microscopia de fluorescência e por coloração por hematoxicilina e eosina. O estudo ainda analisou a atividade anti- tau do EXO-QUE em células. Conforme o tratamento com ácido okadaico, houve aumento da hiperfosforilação da proteína tau e da atividade das CDKs assim como da caspase 3 e 9. Entretanto, a partir da administração da EXO-QUE, houve redução da atividade das CDKs e da formação de emaranhados neurofibrilares, além das caspases 3 e 9.</p>	<p>sentido, EXO-QUE atenuou os sintomas cognitivos a partir da inibição da fosforilação da proteína tau e a formação de emaranhados neurofibrilares, como consequência. Sendo assim, uma abordagem na terapêutica da DA.</p>
<p>Neuroprotective effect of quercetin nanoparticles: A possible prophylactic and therapeutic role in alzheimer's disease</p>	<p>Rifaai <i>et al.</i> (2020).</p>	<p>Investigar os efeitos terapêuticos dos sistemas nanoparticulados com quercetina na DA estimulada por AlCl<sub>3</sub>.</p>	<p>A suspensão das nanopartículas foram obtidas a partir da precipitação anti-solvente e ultrassonificação. Em seguida, as suspensões passaram pelo evaporador rota (40 °C) para a remoção do solvente orgânico e homogeneização subsequente. O tamanho da partícula foi mensurado conforme a técnica de difração a</p>	<p>No grupo profilático, a morfologia celular dos neurônios foi preservada quando tratadas com NPs. Enquanto no grupo NP+ DA induzida por cloreto de alumínio, os NPs reverteram parcialmente as mudanças prejudiciais nos neurônios do hipocampo e extrapiramidais. De forma específica, os NPs do grupo profilático e NPs preservaram e restauram a forma neuronal conforme redução dos emaranhados neurofibrilares e placas amiloides. Em análise histológica, o grupo controle reduziu a quantidade de</p>	<p>Estudos comprovaram que a administração de sistemas nanoparticulados contendo quercetina preservou os neurônios,</p>

			<p>laser. Para o estudo, os animais foram divididos em 4 grupos de 6 componentes cada: grupo controle (tratado com NP QUE, 30 mg por Kg); grupo AD (tratado com AlCl<sub>3</sub>, 100 mg por Kg); Grupo profilático (tratado simultaneamente com NP QUE e AlCl<sub>3</sub>); Grupo NP QUE, tratado com NP QUE posteriormente a indução da DA.</p> <p>Os espécimes então foram decapitados, retirado o cérebro, fixados e corados em lâmina. Para a observação dos emaranhados neurofibrilares e placas amiloides, foi usado o método de Bielschowski.</p>	<p>astrócitos reativos, com poucas ramificações, enquanto, o grupo DA e NP apresentaram grande número, com várias ramificações. Contraopondo-se, o tratamento preventivo reduziu a população de astrócitos e da microglia quando comparado com o controle. De forma geral, no grupo DA, os astrócitos e microglia apresentaram ramificações, com cromatina densa, mitocôndrias e grânulos em demasia. Enquanto, no grupo profilático, observou-se apenas duas células microgliais, enquanto no grupo NP, constatou-se a presença de células com pequenos vacúolos, mitocôndrias danificadas e cromatina de baixa densidade.</p>	<p>bloqueando a formação de emaranhados neurofibrilares e depósito de peptídeo amiloide assim como regulando as células gliais (como astrócitos e microglia). Portanto, os sistemas NP QUE podem ser uma alternativa terapêutica com papel essencial na prevenção e tratamento da DA.</p>
<p>Natural Phyto-Antioxidant Albumin Nanoagents to Treat Advanced Alzheimer's Disease.</p>	<p>Dou, Yan <i>et al.</i> (2021).</p>	<p>Desenvolver um sistema nanoparticulado de albumina contendo quercetina, via intranasal, para o tratamento da doença de Alzheimer.</p>	<p>Para o preparo do sistema nanoparticulado, a albumina sérica, quercetina e glutaraldeído foram dissolvidos na solução tampão de fosfato salino, etanol e água, sob agitação. Conforme remoção do etanol, quando submetido ao evaporador rotatório, e diálise posterior, obteve-se a nanoestrutura de quercetina. Acerca da caracterização, o tamanho da partícula e potencial zeta foram definidos a partir do microscópio eletrônico de transmissão e instrumento Zeta Sizer, de forma</p>	<p>Os sistemas nanoparticulados de albumina humana teve diâmetro em torno de 84,3 nm e forma predominante a esférica. Acerca do espectro UV, constatou-se que os padrões de picos foram semelhantes entre quercetina e os NP QUE em 372 nm, o que reflete que o encapsulamento foi bem satisfatório, principalmente pelo percentual de eficiência de 86%. No tocante a atividade antioxidante, a quercetina livre reduziu substancialmente a concentração de PBS em detrimento dos sistemas NP QUE, o que demonstra perfil de liberação lento deste último. Em relação a citotoxicidade, a NP QUE apresentou viabilidade celular de 90%. Após tratamento com H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, a viabilidade celular diminuiu pela metade (52%), enquanto que com a quercetina</p>	<p>No estudo, constatou-se que os sistemas NP HSA@QUE tinham efeito neuroprotetor contra os insultos oxidativos e apoptóticos da DA em camundongos, diminuindo a concentração de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> e</p>

			<p>respectiva. Enquanto o potencial de encapsulamento se deu de acordo com a mensuração (leitor Multilabel) da quantidade de quercetina livre presente no sistema nano a ser investigado. Quanto a citotoxicidade da partícula, as células PC12 foram incubadas com quercetina livre ou sistemas nanoparticulados carregados com quercetina. Acerca da atividade antioxidante, as células inicialmente foram tratadas com H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, e em seguida, administrada quercetina livre (20µg por mL) ou nanoestruturada (200µg por mL). Em relação a detecção de ROS e atividade apoptótica, as células foram divididas em grupos: controle (sem tratamento); grupo 2 (400µM H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>); grupo 3 (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>+ Q livre); grupo 4 (NP QUE 200 µM + H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). E logo depois, analisadas (ensaio ROS) por citometria de fluxo e microscopia de fluorescência invertido. Com relação aos espécimes animais, os ratos foram alocados em três grupos: WT (tratados com solução salina); AD (APP e PS1); HQ (APP e PS1 + NP QUE). Para detecção de caspases e peptídeo Aβ, foi utilizado Western Blot.</p>	<p>livre e NP QUE a contagem de células PC12 foi 82% e 88%, respectivamente. Além disso, os dois compostos reduziram os níveis das espécies reativas de oxigênio e das proteínas apoptóticas, com valores entre 13,5% (QUE) e 7,87% (NP QUE). Como também, reduziu a concentração de peptídeo amiloide durante 21 dias e dos níveis das proteínas apoptóticas como P53 e caspase 3.</p>	<p>agregação do peptídeo beta amiloide, e o dano neuronal subsequente. Sendo uma estratégia efetiva no tratamento da DA em decorrência do efeito benéfico no âmbito cognitivo, biossegurança e biocompatibilidade intrínseca.</p>
--	--	--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

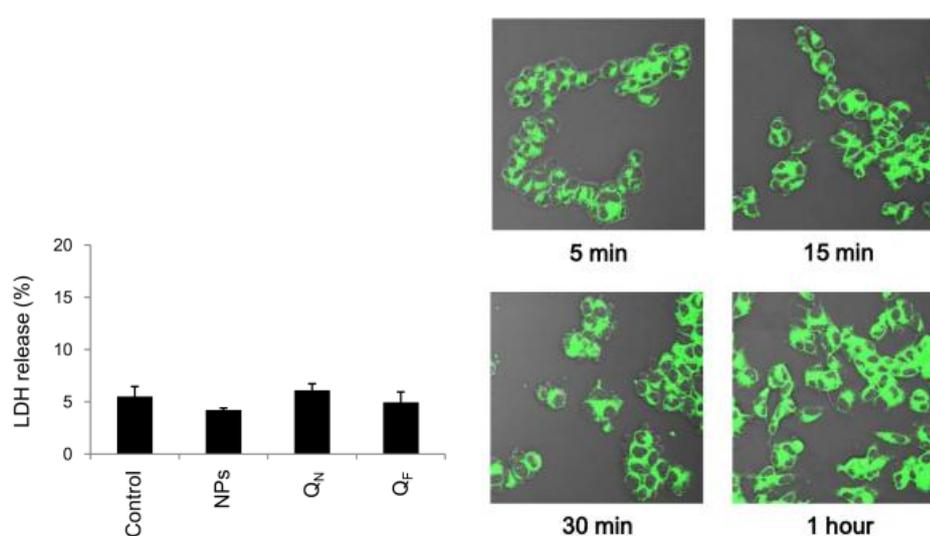
Fonte: Própria, 2021.

### 5.3 Sistemas nanoparticulados contendo quercetina: Vantagens e limitações

A barreira hematoencefálica (BBB) apresenta estrutura anatômica que limita a entrada de patógenos e substâncias nocivas, e por conseguinte, protege o cérebro contra eventos que comprometem a homeostasia cerebral. Além de, restringir a distribuição de fármacos, o que acaba reduzindo a sua eficácia no tratamento de doenças neuronais (doença de Alzheimer, Parkinson, esquizofrenia, epilepsia). Nesse sentido, a fim de facilitar a passagem de drogas através da BBB, os sistemas nanoparticulados vem sendo uma estratégia interessante, devido ao direcionamento e alta carga em órgãos específicos. Entretanto, apresenta como desvantagem, a citotoxicidade. Dessa forma, são apresentados a seguir os resultados sobre esses dois parâmetros (ZHOU *et al.*, 2018; SARKAR, A. *et al.*, 2017).

No modelo de DA induzido por oxisteróis, Testa *et al.* (2016) averiguaram a capacidade citotóxica da NP de ciclodextrina dodecilcarbonato (carregada ou não com QUE) em termos da liberação de LDH pelas células SH-SY5Y (representadas em percentual). Com base na figura 13 abaixo, nota-se que as nanoestruturas em branco ou contendo quercetina ( $Q_N$ ) não induziram efeito citotóxico quando comparado com o grupo controle (células não tratadas). Aliás, apresentaram boa permeabilidade celular, acumulando-se ao redor do núcleo, conforme pode ser visto pela fluorescência emitida através da microscopia confocal a laser (figura 13 B).

**Figura 13.** Viabilidade celular das nanoparticulas de quercetina.

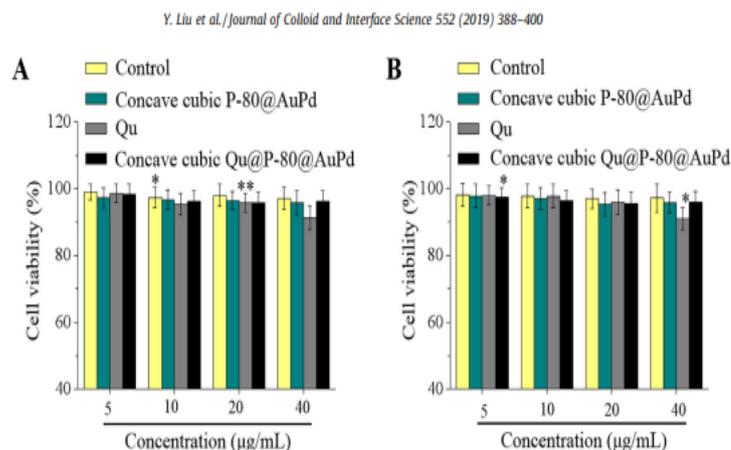


**Legenda:** NPs: nanopartículas não carregadas;  $Q_N$ : nanopartícula contendo quercetina;  $Q_F$ : quercetina livre.

**Fonte:** Testa *et al.*, 2014.

Em achados de Liu, Y. *et al.* (2019), foi avaliado também a citotoxicidade das NPs de QUE@Au-Pd@P-80 nas células SH-SY5Y e bEnd3 em distintas concentrações (5 a 40  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ), através do ensaio MTT. De acordo com a figura 14, observa-se que as NPs QUE @ Au-Pd@P-80 têm efeito razoável sobre a viabilidade celular, principalmente quando se faz comparativo com o controle (nenhum tratamento) e a QUE livre.

**Figura 14.** Viabilidade celular das NPs QUE @ Au-Pd @ P-80.

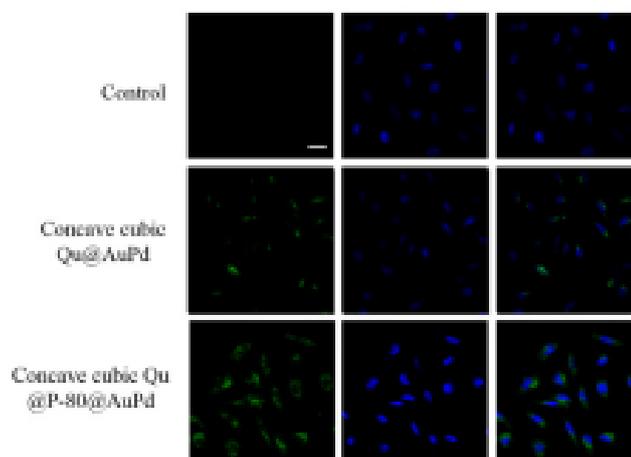


**Legenda:** Qu: quercetina livre.

**Fonte:** Liu, Y. *et al.*, 2019.

Neste estudo, analisaram-se ainda a permeabilidade celular das NPs QUE @ Au-Pd @ P-80 através do sistema de co-cultura Transwell. Na figura 15, é possível identificar (via microscopia confocal a laser) que as NPs QUE @ Au-Pd @ P-80 complexadas com rutênio emitiram fluorescência verde em elevada intensidade quando comparado com NPs QUE @ Au-Pd e o grupo controle, demonstrando assim, que a adição do P-80 a nanoestrutura facilitou a passagem do fármaco na BBB.

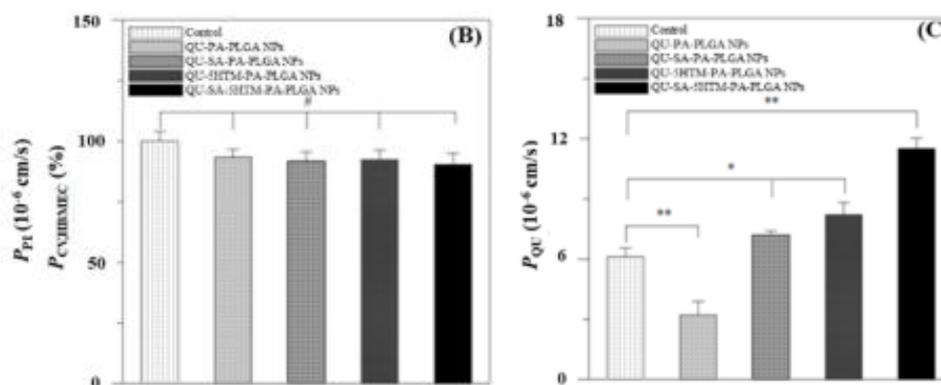
**Figura 15.** Eficiência no transporte das NPs QUE @ Au-Pd @ P-80 na BBB.



**Fonte:** Liu, Y. *et al.*, 2019.

Enquanto, Yang *et al.* (2019) constataram que a NP QUE-SA-5HTM-PA-PLGA (0,025%) possui efeito citotóxico pouco significativo sobre a viabilidade (90%) das células HBMECs, que pode está associado a transfusão membranar aumentada (e por consequência elevação da permeabilidade BBB) devido a presença do 5-HTM e da SA, como pode ser visto na figura 16 (B). Ademais, figura 16 (C), a associação dessas substâncias nas NPs QUE-SA-5HTM-PA-PLGA elevaram a concentração de QUE no sítio farmacológico em relação as demais formulações desenvolvidas (NP QUE-5HTM-PA-PLGA e NP QUE-SA-PA-PLGA).

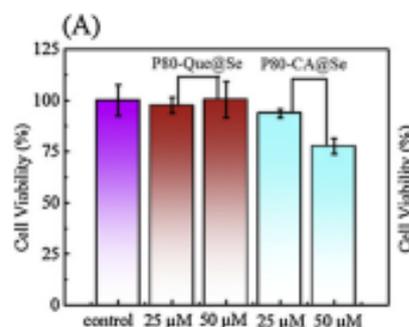
**Figura 16.** Viabilidade celular da NP QUE-SA-5HTM-PA-PLGA.



**Fonte:** Yang *et al.*, 2019.

No tocante a viabilidade celular, figura 17 (A), Qi, Yujie *et al.* (2020) alcançaram valores próximos aos encontrados por Yang *et al.* (2019), com percentual acima de 90% para as NPs de P-80-QUE@Se, nas concentrações entre 25 a 50  $\mu\text{M}$ , em ensaio CCK-8. No entanto, a NP P-80-CA@Se teve percentual inferior (70%) sobre a viabilidade das células PC12 quando comparado com a NP P-80-QUE@Se na mesma concentração.

**Figura 17.** Viabilidade celular da P80-QUE@Se e NP P80-CA@Se.

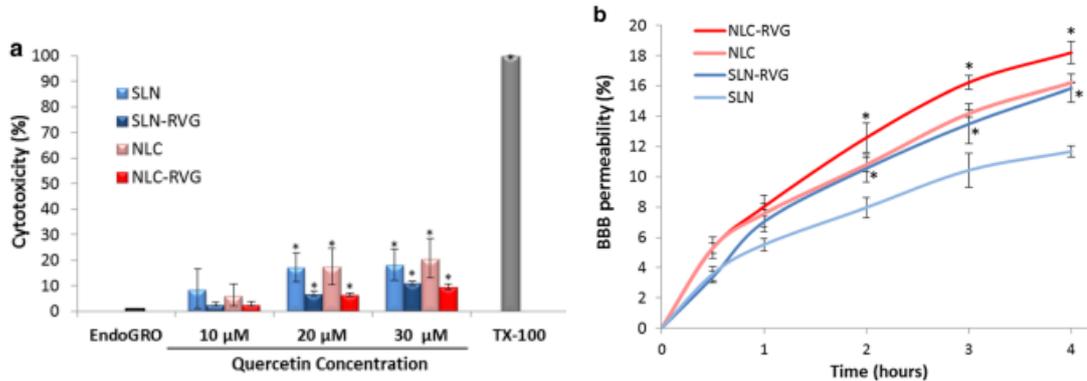


**Fonte:** Qi, Yujie *et al.*, 2020.

De forma similar a Testa *et al.*, Pinheiro *et al.* (2020) avaliaram a viabilidade celular das NPs lipofílicas RVG29 (peptídeo oriundo da glicoproteína do vírus da raiva) a partir da liberação LDH pelas células hCMEC/D3. Na figura 18 (a), visualiza-se que as NPs RVG29 (SLN e NLC) teve citotoxicidade abaixo de 15%, mesmo na alta concentração utilizada no

estudo (30  $\mu\text{M}$ ). Assim como, através de co-cultura de Transwell, averiguaram-se que as NPs funcionalizadas com RVG29 (carreadas com fluoresceína) tiveram permeabilidade BBB superior as outras nanoestruturas, que pode está relacionada a RVG29, peptídeo que se liga aos receptores nicotínicos da BBB, facilitando o direcionamento da quercetina ao cérebro.

**Figura 18.** Citotoxicidade e permeabilidade na BBB das NLC E SLN funcionalizadas com RVG29.

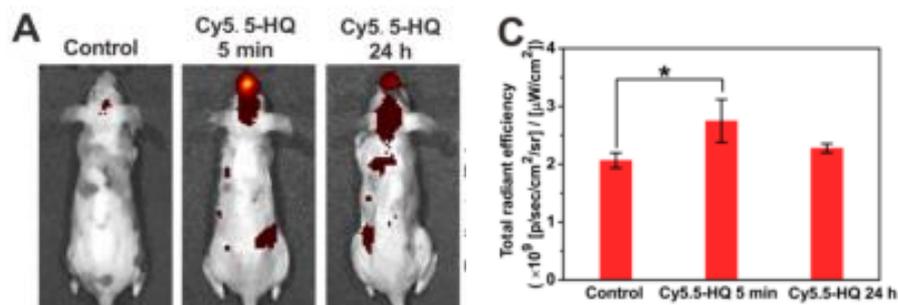


**Legenda:** SLN: nanopartículas sólidas lipídicas não carregadas; NLC: carreadores lipídicos nanoestruturados não carregados; SLN-RVG: nanopartículas sólidas lipídicas funcionalizado com RVG; NLC: nanopartículas sólidas lipídicas não carregadas funcionalizado com RVG.

**Fonte:** Pinheiro *et al.*, 2020.

Já Dou, Yan *et al.* (2021) investigaram a biodisponibilidade cerebral das NPs HSA@QUE em camundongos C57BL/6 via intranasal, conforme sistema de imagem *in vivo* (sonda fluorescente infravermelha). A partir da administração das cys5.5 (fluorocromo)-NPs HSA @ QUE em ratos, figura 19 A, observaram aumento da intensidade da fluorescência no cérebro (após 5 minutos) quando comparado com o controle (que não recebeu tratamento), o que indica rápida capacidade de retenção e boa biodisponibilidade pela nanoestrutura neste órgão (principalmente, depois de 24 horas, figura 19 C).

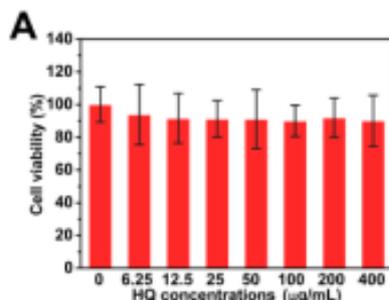
**Figura 19.** Biodisponibilidade intranasal NPs HSA @ QUE em camundongos APP / PS1 idosos (análise quantitativa e qualitativa).



**Fonte:** Dou, Yan *et al.* 2021.

Acerca da citotoxicidade das NPs HSA @ QUE (6,25 a 400  $\mu\text{g/mL}$ ), em ensaio CCK-8, Yang *et al.* (2021) demonstraram que as formulações nanoestruturadas confeccionadas resultaram em resultado (90%) insignificante sobre a viabilidade celular, como pode ser observado na figura 20 (A).

**Figura 20.** Viabilidade celular das NPs HSA @ QUE (HQ).

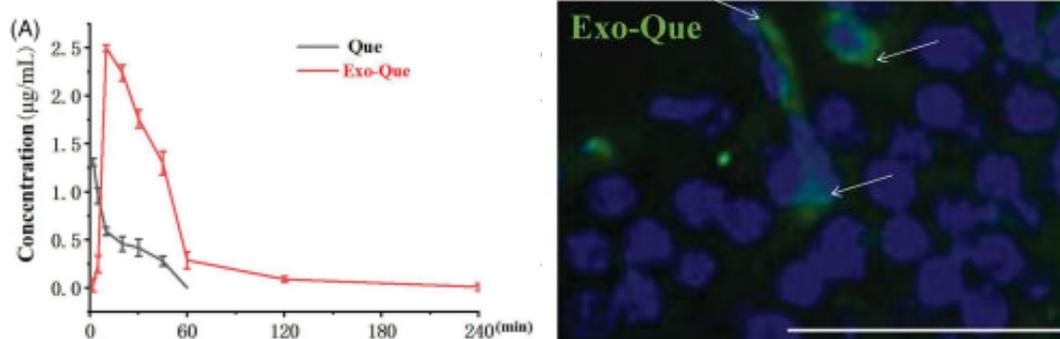


**Legenda:** HQ: nanopartículas de quercetina.

**Fonte:** Dou, Yan *et al.* 2021.

Enquanto, Qi, Yao *et al.* (2020) analisaram o perfil farmacocinético das NP EXO @QUE e QUE livre (12 mg/Kg) no cérebro de ratos SD a partir da sua administração por meio intravenoso. Na figura 21, ao qual representa o padrão farmacocinético das substâncias, é possível notar que as NPs EXO têm tempo de meia vida superior e concentração máxima eficaz a QUE livre (respectivamente, 89,14 e  $C_{\text{máx}} = 1,31 \text{ mg/L}$  e 36, 47 minutos e  $C_{\text{máx}} = 2,5 \text{ mg/L}$ ). Assim como, a EXO @ QUE elevou a concentração de quercetina no hipocampo, como pode ser visto na figura 21 (B) através da intensidade da fluorescência emitida.

**Figura 21.** Perfil farmacocinético da EXO-QUE.



**Fonte:** Qi, Yao *et al.*, 2020.

Dessa forma, demonstra-se que as nanopartículas contendo quercetina possuem capacidade de carreamento e retenção no cérebro satisfatória, que conseqüentemente está relacionado a facilidade de cruzamento na BBB ocasionado pela adição de grupos de orientação, como 5-HTM, SA, RVG29, P-80 e EXO. Ademais, foi constatado que as NPs desenvolvidas não influenciaram na viabilidade celular em estudos *in vitro* e *in vivo* (mesmo

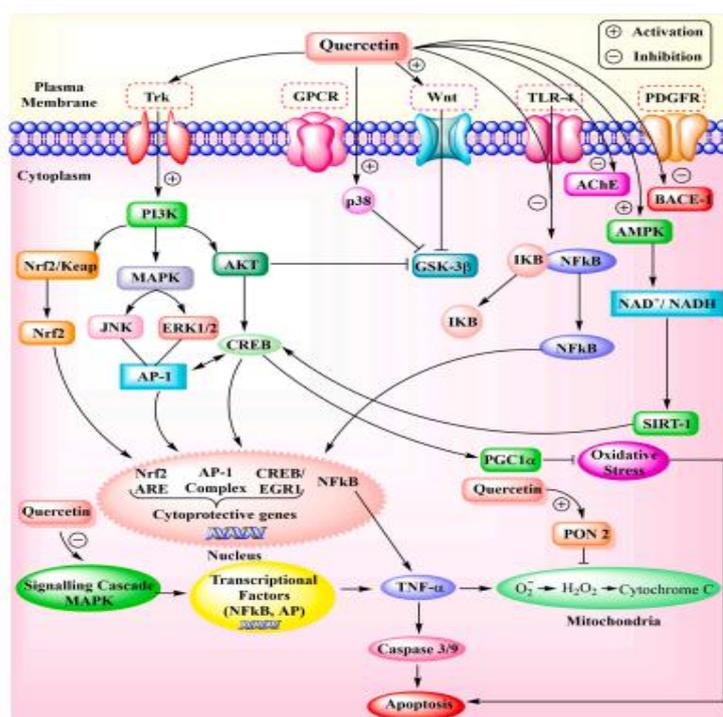
com as modificações na superfície) assim como não foi relatado nenhuma desvantagem na aplicação em termos clínicos (LOMBARDO *et al.*, 2020).

Por outro lado, a presença (ou a inexistência) adversidades associadas as nanopartículas dependem exclusivamente de fatores como: tamanho, porque o aumento ou redução significativa podem induzir uma resposta do sistema imune ou citotoxicidade em decorrência da reatividade com moléculas endógenas; forma; compatibilidade entre os componentes da nanoestrutura (e sua concentração); reação do sistema imune; via de administração (WILCZEWSKA *et al.*, 2012).

#### 5.4 Atividades anti-inflamatória e antioxidante da quercetina em sistemas nanoparticulados

A quercetina é um flavonoide capaz de modular os processos inflamatórios e oxidativos, em que há a liberação de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio e de mediadores pró-inflamatórios (prostaglandinas, citocinas e quimiocinas). Nesse sentido, esse fármaco interfere em diversas vias de sinalização associadas a neuroinflamação e o estresse oxidativo, como a NF- $\kappa$ B, Nrf2, MAPK e PNO2. A seguir, na figura 22, são apresentados os potenciais mecanismos anti-inflamatórios e antioxidantes da quercetina na DA (GREWAL *et al.*, 2021).

**Figura 22.** Atividade anti-inflamatória e antioxidante da quercetina na DA.

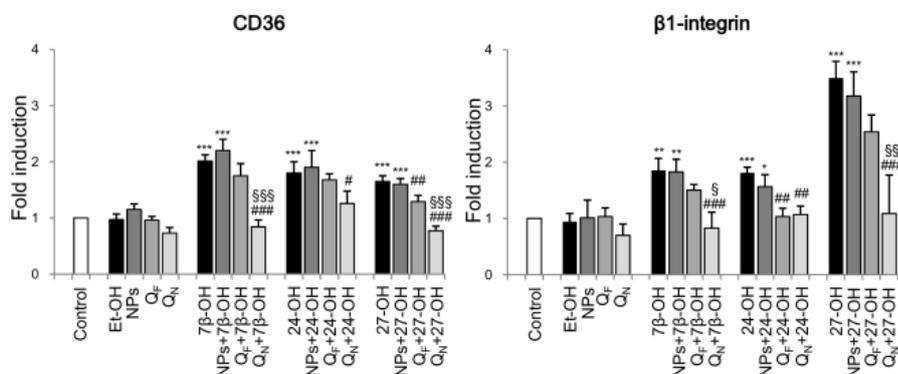


Fonte: Grewal *et al.*, 2021.

Diante das injúrias causadas pelo depósito de peptídeo A $\beta$ -42 e da formação de emaranhados neurofibrilares, a quercetina pode inibir múltiplos alvos farmacológicos, como o fator de transcrição NF-kB, que quando expresso nas células leucocitárias e endoteliais, estimula a produção e liberação de mediadores inflamatórios (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-8, proteína quimiotática de monócitos 1, moléculas de adesão) e de espécies reativas de nitrogênio e oxigênio (ânion superóxido, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). Nessa perspectiva, a quercetina impede a dissociação do NF-kB do inibidor kB, e por consequência, a sua translocação para o núcleo, levando a redução dos efeitos pró-inflamatórios e pró-apoptóticos intrínsecos (principalmente, das caspases e do citocromo c) (SUGANTHY, *et al.*, 2016).

Em estudo realizado por Testa *et al.* (2014), no modelo de DA induzido por oxisteróis (5  $\mu$ M ou 15  $\mu$ M, produtos da oxidação do colesterol), demonstraram-se que a quercetina em sistemas nanoparticulados de dodecilciclodextrinas diminuiu substancialmente a expressão de CD36, TLR4,  $\beta$ -integrinas (moléculas de adesão) e IL-8 em células SH-SY5Y (derivadas do neuroblastoma humano) quando comparado com a QUE livre e o grupo controle (não tratadas), como pode ser observado na figura 23.

**Figura 23.** Efeito da NP de quercetina na expressão de mediadores pró-inflamatórios.



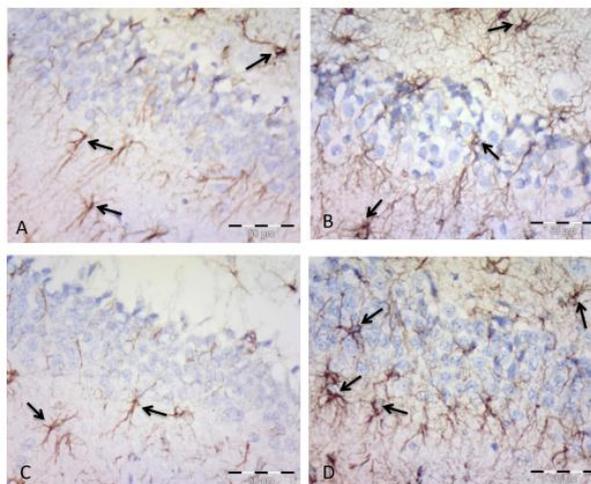
**Fonte:** Testa *et al.*, 2014.

Enquanto Rifaai *et al.* (2020) em modelo de DA desencadeado por AlCl<sub>3</sub> (100 mg por Kg), averiguaram que as NPs QUE (30 mg por Kg) reduziram a liberação de óxido nítrico e de citocinas inflamatórias (IL-1) nas células gliais (astrócitos e micróglia) de ratos Sprague Dawley (macho, adulto), com resultado significativo no grupo profilático (administração simultânea NP QUE+AlCl<sub>3</sub>) quando comparado com o grupo NP QUE. Além disso, bloqueou a secreção de fatores de ativação de astrócitos assim como da COX-2, óxido nítrico sintase induzível e prostaglandinas E2, resultando em depleção da astrogliose e microgliose.

Na figura 24, a seguir, é possível visualizar as alterações morfológicas em astrócitos nos grupos, representados pelas letras A, B, C, D, respectivamente: controle (forma e

distribuição normal), DA (muitos astrócitos, com ramificações citoplasmáticas), profilático (reduzida quantidade células astrocitárias) e NP QUE (astrócitos em demasia, padrão similar ao grupo AD (RIFAAI *et al.*, 2020).

**Figura 24.** Imunoreatividade de GFAP e os efeitos de NP QUE na DA.

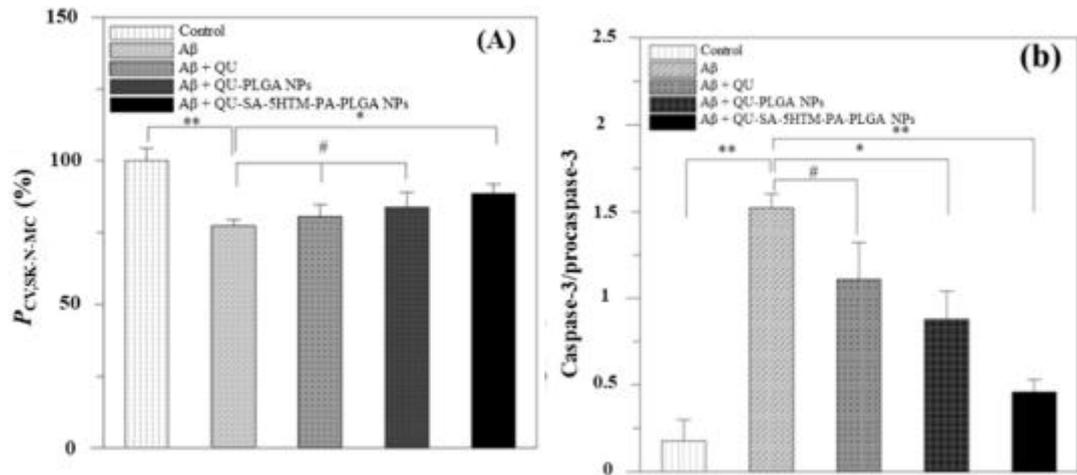


**Fonte:** Rifaai *et al.*, 2020.

Outroassim, esse flavonoide interfere na produção e agregação de peptídeo A $\beta$  e (seus efeitos oxidativos), conforme bloqueio do NF-kB, já que o referido fator de transcrição também regula a expressão da secretase BACE-1, enzima importante no processamento da proteína precursora amiloide. Além disso, a QUE inativa as proteínas quinases MAPK e ERK1/ERK2 (geralmente fosforiladas por H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), e por conseguinte, da AP-1. Em decorrência do bloqueio da via JNK / ERK1/2 / AP-1, ocorre redução da produção de ROS e da apoptose celular (ZAPLATIC *et al.*, 2019).

De acordo com Yang *et al.* (2019), a partir do tratamento de células SK-N-MC com peptídeo A $\beta$ -42 (10  $\mu$ M), QUE livre, sistemas nanoparticulados QUE-SA-5HTM-PA-PGLA e QUE-PGLA (0,0025%), constataram-se que a quercetina isolada e na sua na forma lipofílica atenuou a deposição de peptídeo amiloide e o estresse oxidativo derivado, com ação sinérgica sobre a glutathiona peroxidase (enzima antioxidante, responsável por neutralizar ROS), de modo que a viabilidade celular foi restaurada. Ademais, a quercetina nanoestruturada reduziu drasticamente a expressão caspase 3, enquanto a quercetina livre teve ação mediana, como mostra a figura 25 (B).

**Figura 25.** Viabilidade celular (A) e expressão das caspases 3 (B).

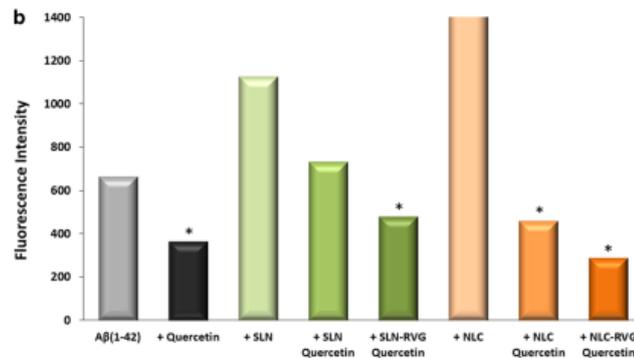


**Fonte:** Yang *et al.*, 2019.

Dessa forma, a ação neuroprotetora está relacionada a expressão e supressão de enzimas e moléculas antioxidantes (glutathiona sintetase, superóxido dismutase) e pró-oxidantes (NADPH oxidase, xantina oxidase, oxido nítrico sintase, ânion superóxido) via ativação do Nfr2, respectivamente. Como também da PNO2, enzima que impede a formação de ROS e a disfunção mitocondrial (e liberação de citocromo c e da cascata apoptótica derivada). Ao mesmo tempo em que, a ação antioxidante direta é oriunda da presença de substituintes hidroxilas nos anéis A e C na estrutura da quercetina (SUGANTHY *et al.*, 2016; GREWAL *et al.*, 2021).

Conforme Pinheiro *et al.* (2020) observaram no ensaio com tioflavina T (fluroforo com capacidade de ligação ao peptídeo Aβ), a QUE livre e carregada em nanoestruturada SLN e NLC (30 μM) reduziram a fluorescência emitida pela reação tioflavina T e peptídeo Aβ, enquanto as formas lipofílicas não carregadas elevaram a formação dos agregados amiloides e a intensidade da fluorescência, como exhibe a figura 26 (b), o que reflete o potencial da QUE (quando contida) em atenuar os efeitos pró-agregantes da nanoestrutura lipofílica assim como da formação de fibrilas de peptídeo Aβ.

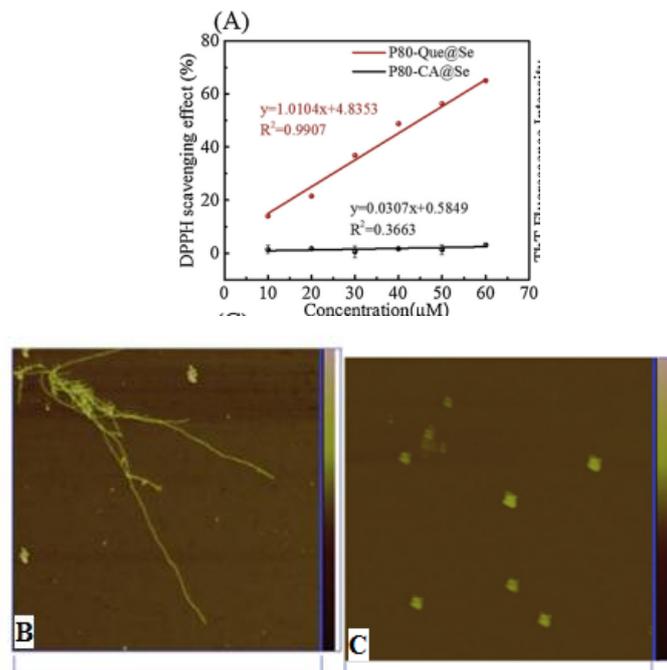
**Figura 26.** Ensaio de ligação de tioflavina T conforme tratamento com A $\beta$  e NP (carregado ou não com QUE).



**Fonte:** Pinheiro *et al.*, 2020.

No estudo realizado por Qi, Yujie *et al.* (2020), figura 27 (B e C) também foi constatado que a QUE carregada (NP P80-QUE-@Se, 100  $\mu$ M) conseguiu inibir a agregação de peptídeo A $\beta$  do que a quercetina livre e P80-CA@Se, destacando o efeito antioxidante e neuroprotetor intrínseco da formulação desenvolvida. Ademais, no ensaio de DPPH, eles demonstraram que NP P80-QUE-@Se possuía atividade sequestradora de DPPH superior ao P80-CA@Se, como mostra a figura 27 (A).

**Figura 27.** Atividade antioxidante do P80-CA@Se e P80-QUE-@Se.



**Legenda:** (A): Avaliação da atividade sequestrante de DPPH por P80-QUE-@Se e P80-CA@Se; (B) e (C): Morfologia dos agregados amiloides conforme tratamento com peptídeo A $\beta$  (B) e P80-QUE-@Se (microscopia de força atômica).

**Fonte:** Qi, Yujie *et al.*, 2020.

Acrescendo ao efeito antioxidante da QUE, Palle e Neeratti (2016) em modelo de DA induzido por escopolamina, verificaram que os sistemas nanoparticulados com QUE (30 mg por Kg) induziram o decréscimo dos níveis de MDA e aumento da catalase e da glutathione peroxidase (enzimas antioxidantes) em ratos machos albinos Wistar. Ao passo que a QUE livre não teve ação significativa, principalmente quando se equipara com os grupos controle (tratados com solução salina) e II (escopolamina, 20 mg por Kg), como observado na figura 28.

**Figura 28.** Ação antioxidante das NP QUE em modelo de DA induzido por escopolamina em ratos.

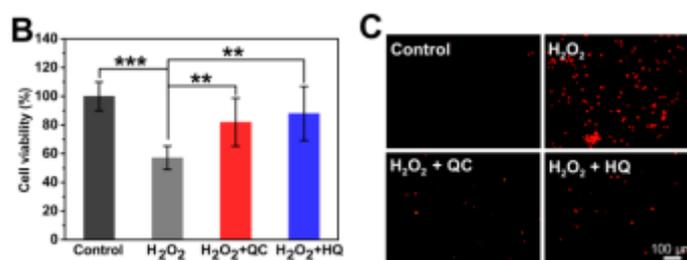
**Table 1**  
Effect of NQC on scopolamine induced oxidative stress parameters in rat brain.

Treatment groups	MDA (nmol/mg tissue)	GSH ( $\mu$ mol/mg tissue)	Catalase (nmol/mg tissue)
I Control	0.6853 $\pm$ 0.2096 <sup>*</sup>	4.933 $\pm$ 0.4723 <sup>*</sup>	5.124 $\pm$ 0.3174 <sup>*</sup>
II Scopolamine	3.579 $\pm$ 0.1762 <sup>#</sup>	1.167 $\pm$ 0.3380 <sup>#</sup>	1.574 $\pm$ 0.1736 <sup>#</sup>
III Rivastigmine	1.151 $\pm$ 0.1703 <sup>*</sup>	4.402 $\pm$ 0.7910 <sup>*</sup>	4.581 $\pm$ 0.1834 <sup>*</sup>
IV Quercetin	2.927 $\pm$ 0.1245	2.960 $\pm$ 0.2749	2.340 $\pm$ 0.1120
V NQC	1.988 $\pm$ 0.2214 <sup>*</sup>	4.378 $\pm$ 0.5163 <sup>*</sup>	3.682 $\pm$ 0.2676 <sup>*</sup>

**Fonte:** Palle e Neeratti, 2016.

Ademais, Dou, Yan *et al.* (2021) investigaram o efeito das NPs HSA@QUE com QUE no processo oxidativo desencadeado por H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> em células PC12 (via ensaio CCK-8). Diante da administração de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (400  $\mu$ M), seguido de quercetina (20  $\mu$ g por mL) ou HSA@QUE (200  $\mu$ g por mL), observaram aumento da viabilidade celular (82% e 88%, respectivamente) em comparação com o grupo H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, com percentual de 57%, figura 29 (B). Do mesmo modo, figura 29 (C), ambos diminuíram a concentração de células mortas (coradas por calcein-AM e visualizadas por microscópio de fluorescência invertido).

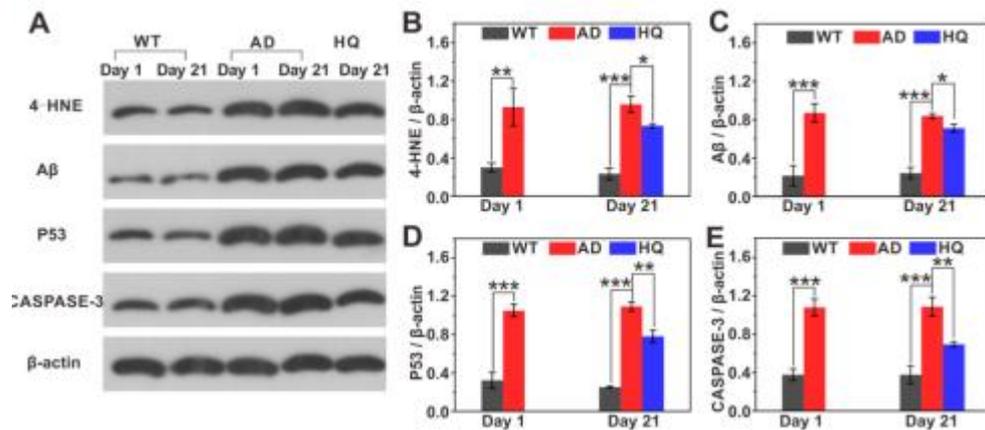
**Figura 29.** Efeito da HSA@QUE NP no estresse oxidativo induzido por H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> in vitro.



**Fonte:** Dou, Yan *et al.*, 2021.

Assim como, a quercetina NP atenuou a concentração de HNE (marcador da peroxidação lipídica), p53, caspase3 (proteínas associadas a apoptose) e agregados de peptídeo  $\beta$ A no cérebro de camundongos APP/PS1 conforme tratamento após 21 dias, como mostra a figura 30.

**Figura 30.** Efeito anti-apoptótico da HSA@ QUE em camundongos APP/PS1.



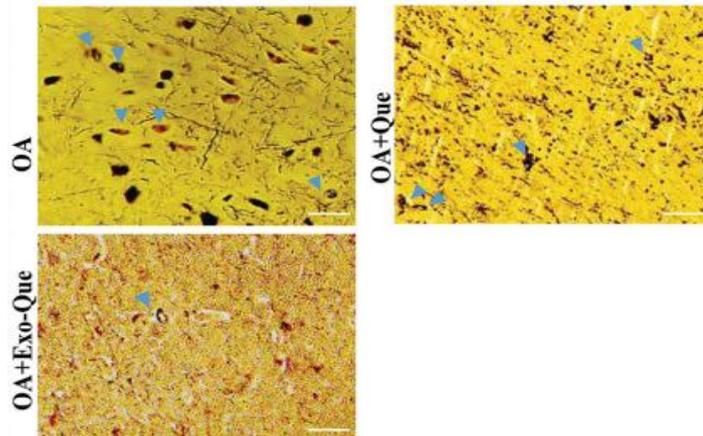
**Fonte:** Dou, Yan *et al.*, 2021.

De acordo com Qi, Yao *et al.* (2020), a partir da investigação das formulações exossômicas (vesículas derivadas do plasma sanguíneo) em camundongos, observaram que a QUE em nanoestrutura apresentou efeito neuroprotetor contra injúrias causadas por AO em contraposição da quercetina livre (que teve papel insignificante), principalmente na inibição da hiperfosforilação da tau por CDK5, o que consequentemente reduziu a formação de emaranhados neurofibrilares e os níveis de proteínas pró-apoptóticas (caspase 3 e caspase 9).

Em linhas gerais, a via PI3K/AKT/GSK-3β é normalmente ativada através de receptores de tirosina quinase, citocinas e integrina e proteínas de estresse (MDA) resultando na síntese de PIP-3 e na fosforilação do AKT, sendo esta última responsável por regular a apoptose e sobrevivência celular. Nesse sentido, a quercetina atenua a fosforilação da proteína tau e a formação de emaranhados neurofibrilares intracelulares (seguido de estresse oxidativo dos neurônios e células gliais), à medida que bloqueia a enzima quinase GSK-3β via modulação da PI3K/AKT/GSK-3β, como mostra as figuras 31 e 22 (SUGANTHY *et al.*, 2016; GREWAL *et al.*, 2021).

Na figura 31, é possível visualizar as diferenças associadas a formação dos emaranhados neurofibrilares oriundas do tratamento com AO, e posteriormente, com QUE e EXO-QUE.

**Figura 31.** Formação dos emaranhados neurofibrilares conforme tratamento com AO, AO+QUE, AO+EXO-QUE.

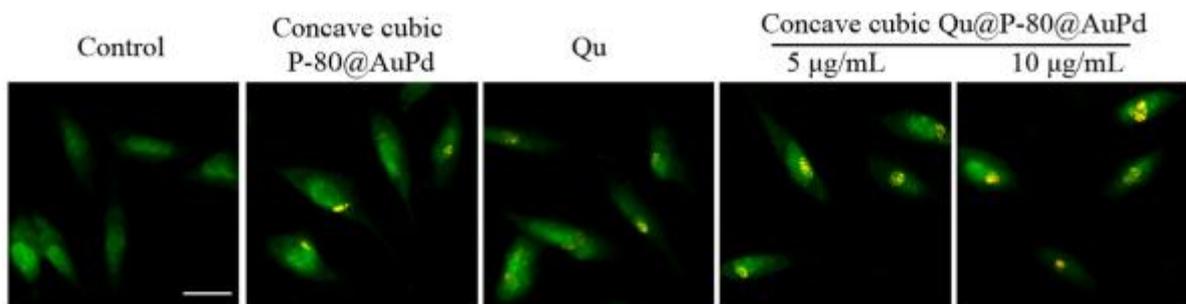


**Fonte:** Qi, Yao *et al.*, 2020.

Com base na figura 31, é possível notar que o tratamento das células com QUE e EXO-QUE reduziu a presença de emaranhados neurofibrilares induzido AO, com significativa relevância neste último caso. Do mesmo modo, a quercetina inibe a cascata apoptótica (principalmente das caspases 3 e 6) estimulada por TNF $\alpha$  através da inativação de NF-k $\beta$  e AP-1, reduzindo assim, o estresse oxidativo oriundo dos emaranhados neurofibrilares e a morte celular subsequente (SUGANTHY *et al.*, 2016).

Enquanto Liu, Y. (2019) investigaram o potencial autofágico das células SH-SY5Y conforme tratamento com NPs carregadas ou não com quercetina (côncavo cúbico P-80@AuPd, 10  $\mu\text{g/mL}$  e côncavo cúbico Qu@ P-80@AuPd, 5 e 10  $\mu\text{g/mL}$ ). Diante da incubação das NPs e a quercetina livre, detectaram-se aumento do número de autofagossomos nessas células em comparação com o grupo controle (como pode ser visto na figura 32, através da fluorescência laranja emitida pelos autofagossomos corados com laranja de acridina).

**Figura 32.** Efeitos das NPs na autofagia intracelular.



**Fonte:** Liu, Y., 2019.

Além disso, a partir da avaliação das NPs, observaram que a Qu@P-80@AuPd demonstrou capacidade autofágica superior a não carregada, demonstrando assim o efeito sinérgico da P-80@AuPd com a quercetina na indução da autofagia.

Acerca das NPs, é possível notar seu papel na otimização farmacológica da quercetina, principalmente em relação ao metabolismo, permeabilidade na BBB e na biodisponibilidade órgão específica. Neste cenário, essas vantagens influem na valorização das atividades anti-inflamatória e antioxidante da quercetina, que direta ou indiretamente resulta na redução da biossíntese (através do bloqueio de fosfoquinases e da expressão de moléculas, como as BACE-1) e na restauração da depuração do peptídeo  $\beta$ A pelas células fagocitárias (via indução da formação de autofagossomos) (GREWAL *et al.*, 2021; Qi, Yujie *et al.*, 2020; Qi, Yao *et al.*, 2020)

No tocante ao processo neuroinflamatório associado a DA, esse flavonoide é responsável pela interrupção da síntese e liberação de mediadores pró-inflamatórios, como INF- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-1, prostaglandinas e óxido nítrico, espécies reativas, que derivam no decréscimo do dano e morte dos neurônios (colinérgicos e glutamatérgicos), e consequentemente, no retardo da progressão da DA e na melhora da cognição atrelada ao processo neurodegenerativo (SUGANTHY *et al.*, 2016; CAI *et al.*, 2013).

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A quercetina tem grande potencial farmacoterapêutico na DA em ensaios pré-clínicos devido as suas atividades anti-inflamatória, antioxidante e anti-amiloidogênica, que permitem a modulação de vias fundamentais no processo neurodegenerativo (como a NF- $\kappa$ B, Nrf2 e MAPK), tendo como resultado a inibição da síntese e liberação de mediadores pró-inflamatórios e espécies reativas. Nesse sentido, a quercetina pode ser uma alternativa para a prevenção e retardo da progressão neuropatológica. Por outro lado, esse flavonoide apresenta limitações farmacológicas no tocante ao metabolismo rápido, baixa solubilidade (e estabilidade) em água e alta depuração, o que acaba diminuindo sua biodisponibilidade, principalmente na barreira hematoencefálica.

Portanto, a fim de atenuar as debilidades farmacológicas intrínsecas de drogas, incluindo a quercetina, os sistemas nanoparticulados como HSA@QUE, NPs QUE @ Au-Pd @ P-80, EXO @ QUE demonstraram propriedades que favoreceram o direcionamento ao cérebro, aumentaram a solubilidade e a biodisponibilidade, resultando na intensificação dos efeitos terapêuticos. No entanto, ainda há várias nuances científicas no tocante a aplicação em âmbito clínico, o que indica a necessidade de estudos futuros para a avaliação da segurança principalmente sobre as limitações de uso, que não foram bem esclarecidas nos ensaios pré-clínicos apresentados nesta revisão, e sua eficácia no tratamento de idosos acometidos com DA.

## REFERÊNCIAS

- AKHLAGHI, M.; FOSHATI, S. Bioavailability and metabolism of flavonoids: a review. **International Journal of Nutrition Sciences**, v. 2, n. 4, p. 180-184, 2017.
- ALLEN, L. V.; POPOVICH, N. V.; ANSEL, H. C. **Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos**. 9. ed. Porto Alegre: ARTMED, 2013.
- ALZAND, K. I.; MOHAMED, M. A. Flavonoids: Chemistry, biochemistry and antioxidant activity. **J. Pharm. Res**, v. 5, n. 40134012, p. 37, 2012.
- ALZHEIMER'S ASSOCIATION. 2019 Alzheimer's disease facts and figures. **Alzheimer's & Dementia**, v. 15, n. 3, p. 321-387, 2019. Disponível em: <https://alz-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1016/j.jalz.2019.01.010>. Acesso em: 27 nov. 2020.
- APOLINÁRIO, A. C. *et al.* Polimerossomos versus lipossomos: a evolução da “bala mágica”. **Química Nova**, v. 40, p. 810-817, 2017.
- ASSIS, L. M. *et al.* Characteristics of nanoparticles and their potential applications in foods. **Brazilian Journal of food technology**, v. 15, n. 2, p. 99-109, 2012.
- AULTON, M. E.; TAYLOR, K. M. G. **Aulton Delineamento de Formas Farmacêuticas**. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.
- BENTZ, A. B. A Review of quercetin: chemistry, antioxidant properties, and bioavailability. **Journal of young investigators**, 2017.
- BERNARDO, W. M.; NOBRE, M. R. C.; JATENE, F. B.. A prática clínica baseada em evidências: parte II-buscando as evidências em fontes de informação. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 44, p. 403-409, 2004.
- BIRT, D. F.; JEFFERY, E. Flavonoids. **Advances in Nutrition**, v. 4, n. 5, p. 576-577, 2013.
- BISCHOFF, S. C. Quercetin: potentials in the prevention and therapy of disease. **Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care**, v. 11, n. 6, p. 733-740, 2008.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria Conjunta N<sup>o</sup> 13, de 28 de novembro de 2017. **Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Alzheimer**. Secretaria de Atenção à Saúde e a Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Brasília, 2017.
- BRASILEIRO FILHO, G. **Patologia**. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012.
- BRUNTON, L. L. *et al.* **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman**. 12. ed. Porto Alegre: AMGH, 2012.
- CAI, X. *et al.* Bioavailability of quercetin: problems and promises. **Current medicinal chemistry**, v. 20, n. 20, p. 2572-2582, 2013.
- CALSOLARO, V.; EDISON, P.. Neuroinflammation in Alzheimer's disease: current evidence and future directions. **Alzheimer's & dementia**, v. 12, n. 6, p. 719-732, 2016.
- CASARIN, S. T. *et al.* Tipos de revisão de literatura: considerações das editoras do Journal of Nursing and Health/Types of literature review: considerations of the editors of the Journal of Nursing and Health. **Journal of Nursing and Health**, v. 10, n. 5, 2020.

CAVALCANTI, J. L. S.; ENGELHARDT, E. Aspectos da fisiopatologia da doença de Alzheimer esporádica. **Revista Brasileira Neurologia**, v. 48, n. 4, p. 21-29, 2012.

CIPRIANI, G. *et al.* Alzheimer and his disease: a brief history. **Neurological Sciences**, v. 32, n. 2, p. 275-279, 2011.

CORDEIRO, A. M. *et al.* Revisão sistemática: uma revisão narrativa. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 34, p. 428-431, 2007.

DOENS, D.; FERNÁNDEZ, P. L. Microglia receptors and their implications in the response to amyloid  $\beta$  for Alzheimer's disease pathogenesis. **Journal of neuroinflammation**, v. 11, n. 1, p. 48, 2014.

DOU, Yan *et al.* Natural Phyto-Antioxidant Albumin Nanoagents to Treat Advanced Alzheimer's Disease. **ACS Applied Materials & Interfaces**, v. 13, n. 26, p. 30373-30382, 2021.

DU, X. *et al.* Alzheimer's disease hypothesis and related therapies. **Translational neurodegeneration**, v. 7, n. 1, p. 1-7, 2018.

ELDIK, L. J. V. *et al.* The roles of inflammation and immune mechanisms in Alzheimer's disease. **Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions**, v. 2, n. 2, p. 99-109, 2016.

FALCO, A. D. *et al.* Doença de Alzheimer: hipóteses etiológicas e perspectivas de tratamento. **Química Nova**, v. 39, n. 1, p. 63-80, 2016.

FURTADO, N. A. J. C. *et al.* **Farmacognosia**. 1. ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2017.

GREWAL, A. K. *et al.* Mechanistic insights and perspectives involved in neuroprotective action of quercetin. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 140, p. 111729, 2021.

GUPTA, A. *et al.* Quercetin: A wonder bioflavonoid with therapeutic potential in disease management. **Asian Pacific Journal of Tropical Disease**, v. 6, n. 3, p. 248-252, 2016.

HENEKA, M. T. *et al.* Innate immune activation in neurodegenerative disease. **Nature Reviews Immunology**, v. 14, n. 7, p. 463-477, 2014.

HENEKA, M. T. *et al.* Neuroinflammation in Alzheimer's disease. **The Lancet Neurology**, v. 14, n. 4, p. 388-405, 2015.

HUSSAIN, G. *et al.* Role of plant-derived flavonoids and their mechanism in attenuation of Alzheimer's and Parkinson's diseases: An update of recent data. **Molecules**, v. 23, n. 4, p. 814, 2018.

KARIMI, M. *et al.* Albumin nanostructures as advanced drug delivery systems. **Expert opinion on drug delivery**, v. 13, n. 11, p. 1609-1623, 2016.

KATZUNG, B. G. *et al.* **Farmacologia Básica e Clínica**. 13. ed. Porto Alegre: AMGH, 2017.

KINNEY, J. W. *et al.* Inflammation as a central mechanism in Alzheimer's disease. **Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions**, v. 4, p. 575-590, 2018.

KUMAR, S.; PANDEY, A. K. Chemistry and biological activities of flavonoids: an overview. **The scientific world journal**, v. 2013.

- LAKHANPAL, P.; RAI, D. K. Quercetin: a versatile flavonoid. **Internet Journal of Medical Update**, v. 2, n. 2, p. 22-37, 2007.
- LI, Y. *et al.* Quercetin, inflammation and immunity. **Nutrients**, v. 8, n. 3, p. 167, 2016.
- LIU, P. *et al.* History and progress of hypotheses and clinical trials for Alzheimer's disease. **Signal transduction and targeted therapy**, v. 4, n. 1, p. 1-22, 2019.
- LIU, Yanan. *et al.* Quercetin-modified gold-palladium nanoparticles as a potential autophagy inducer for the treatment of Alzheimer's disease. **Journal of colloid and interface science**, v. 552, p. 388-400, 2019.
- LLABOT, J. M.; PALMA, S. D.; ALLEMANDI, D. Nanopartículas poliméricas sólidas. **Nuestra Farmacia**, v. 53, p. 40-47, 2008.
- LOMBARDO, S. M. *et al.* Key for crossing the BBB with nanoparticles: the rational design. **Beilstein journal of nanotechnology**, v. 11, n. 1, p. 866-883, 2020.
- MACHADO, A. P. R. *et al.* Neuroinflamação na doença de Alzheimer. **REVISTA BRASILEIRA MILITAR DE CIÊNCIAS**, v. 6, n. 14, 2020.
- MACHADO, L. C.; GNOATTO, S. A.; KLÜPPEL, M. L. W. Lipossomas aplicados em farmacologia: Uma revisão da literatura. **Estudos de Biologia**, v. 29, n. 67, 2007.
- MAJDI, A. *et al.* Amyloid- $\beta$ , tau, and the cholinergic system in Alzheimer's disease: Seeking direction in a tangle of clues. **Reviews in the Neurosciences**, v. 31, n. 4, p. 391-413, 2020.
- MALEKI, S. J. *et al.* Anti-inflammatory effects of flavonoids. **Food Chemistry**, v. 299, p. 125124, 2019.
- MATOS, B. N. *et al.* Preparações farmacêuticas e cosméticas com uso de nanotecnologia. **Brasília Med**, v. 52, n. 1, p. 8-20, 2015.
- NEWCOMBE, E. A. *et al.* Inflammation: the link between comorbidities, genetics, and Alzheimer's disease. **Journal of neuroinflammation**, v. 15, n. 1, p. 1-26, 2018.
- PALLE, S.; NEERATI, P. Quercetin nanoparticles attenuates scopolamine induced spatial memory deficits and pathological damages in rats. **Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University**, v. 55, n. 1, p. 101-106, 2017.
- PAN, M *et al.* Anti-inflammatory activity of natural dietary flavonoids. **Food & function**, v. 1, n. 1, p. 15-31, 2010.
- PARDEIKE, J.; HOMMOSS, A.; MÜLLER, R. H. Lipid nanoparticles (SLN, NLC) in cosmetic and pharmaceutical dermal products. **International journal of pharmaceutics**, v. 366, n. 1-2, p. 170-184, 2009.
- PETKAR, K. C. *et al.* Nanostructured materials in drug and gene delivery: a review of the state of the art. **Critical Reviews™ in Therapeutic Drug Carrier Systems**, v. 28, n. 2, 2011.
- PIMENTEL, L. F. *et al.* Nanotecnologia farmacêutica aplicada ao tratamento da malária. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 43, p. 503-514, 2007.
- PINHEIRO, R. G. R. *et al.* Quercetin lipid nanoparticles functionalized with transferrin for Alzheimer's disease. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 148, p. 105314, 2020.

QI, Yao *et al.* Brain delivery of quercetin-loaded exosomes improved cognitive function in AD mice by inhibiting phosphorylated tau-mediated neurofibrillary tangles. **Drug delivery**, v. 27, n. 1, p. 745-755, 2020.

QI, Yujie *et al.* Quercetin-loaded selenium nanoparticles inhibit amyloid- $\beta$  aggregation and exhibit antioxidant activity. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 602, p. 125058, 2020.

RATHEE, P. *et al.* Mechanism of action of flavonoids as anti-inflammatory agents: a review. **Inflammation & Allergy-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Inflammation & Allergy)(Discontinued)**, v. 8, n. 3, p. 229-235, 2009.

RDCOM. **O que é Alzheimer | ABRAz**. Abraz.org.br. Disponível em: <https://abraz.org.br/2020/sobre-alzheimer/o-que-e-alzheimer-2/>. Acesso em: 1 dez. 2020.

RIFAAI, R. A. *et al.* Neuroprotective effect of quercetin nanoparticles: A possible prophylactic and therapeutic role in alzheimer's disease. **Journal of Chemical Neuroanatomy**, v. 107, p. 101795, 2020.

SAMANTA, A.; DAS, G.; DAS, S. K. Roles of flavonoids in plants. **Carbon**, v. 100, n. 6, p. 12-35, 2011.

SARKAR, A. *et al.* Nanoparticles as a carrier system for drug delivery across blood brain barrier. **Current drug metabolism**, v. 18, n. 2, p. 129-137, 2017.

SELLES, M. *et al.* Brain inflammation connects cognitive and non-cognitive symptoms in Alzheimer's disease. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 64, n. s1, p. S313-S327, 2018.

SHARMA, P. *et al.* Comprehensive review of mechanisms of pathogenesis involved in Alzheimer's disease and potential therapeutic strategies. **Progress in neurobiology**, v. 174, p. 53-89, 2019.

SIMÕES, C. M. O. *et al.* **Farmacognosia: do produto natural ao medicamento**. Porto Alegre: Artmed, 2017.

SUGANTHY, N. *et al.* Bioactive effects of quercetin in the central nervous system: Focusing on the mechanisms of actions. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 84, p. 892-908, 2016.

TANG, C. Nanostructured soy proteins: Fabrication and applications as delivery systems for bioactives (a review). **Food Hydrocolloids**, v. 91, p. 92-116, 2019.

TESTA, G. *et al.* Loading into nanoparticles improves quercetin's efficacy in preventing neuroinflammation induced by oxysterols. **PLoS One**, v. 9, n. 5, p. e96795, 2014.

TIWARI, S. *et al.* Alzheimer's disease: pathogenesis, diagnostics, and therapeutics. **International journal of nanomedicine**, v. 14, p. 5541, 2019.

TOBLER, J. P.; ROCHA, H. V. A. Bases regulatórias para a avaliação da segurança de medicamentos à base de nanotecnologia. **Vigilância Sanitária em Debate: Sociedade, Ciência & Tecnologia (Health Surveillance under Debate: Society, Science & Technology)–Visa em Debate**, v. 8, n. 2, p. 64-74, 2020.

UDDIN, M. *et al.* Molecular insight into the therapeutic promise of flavonoids against Alzheimer's disease. **Molecules**, v. 25, n. 6, p. 1267, 2020.

ULUSOY, H. G.; SANLIER, N. A minireview of quercetin: from its metabolism to possible mechanisms of its biological activities. **Critical reviews in food science and nutrition**, v. 60, n. 19, p. 3290-3303, 2020.

VAUZOUR, D. Effect of flavonoids on learning, memory and neurocognitive performance: relevance and potential implications for Alzheimer's disease pathophysiology. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, v. 94, n. 6, p. 1042-1056, 2014.

VINAY, K *et al.* **Robbins, Patologia Básica**. 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013.

VISKUPIČOVÁ, J *et al.* Bioavailability and metabolism of flavonoids. **Journal of Food & Nutrition Research**, v. 47, n. 4, 2008.

WALLE, T. Absorption and metabolism of flavonoids. **Free radical biology and medicine**, v. 36, n. 7, p. 829-837, 2004.

WANG, W. *et al.* The biological activities, chemical stability, metabolism and delivery systems of quercetin: A review. **Trends in Food Science & Technology**, v. 56, p. 21-38, 2016.

WILCZEWSKA, A. Z. *et al.* Nanoparticles as drug delivery systems. **Pharmacological reports**, v. 64, n. 5, p. 1020-1037, 2012.

WILLIAMS, R. J.; SPENCER, J. P. Flavonoids, cognition, and dementia: actions, mechanisms, and potential therapeutic utility for Alzheimer disease. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 52, n. 1, p. 35-45, 2012.

YANG, J. *et al.* Protection against neurodegeneration in the hippocampus using sialic acid- and 5-HT-moduline-conjugated lipopolymer nanoparticles. **ACS Biomaterials Science & Engineering**, v. 5, n. 3, p. 1311-1320, 2019.

ZAPLATIC, E. *et al.* Molecular mechanisms underlying protective role of quercetin in attenuating Alzheimer's disease. **Life sciences**, v. 224, p. 109-119, 2019.

ZHANG, F.; JIANG, L. Neuroinflammation in Alzheimer's disease. **Neuropsychiatric disease and treatment**, v. 11, p. 243, 2015.

ZHOU, Y. *et al.* Crossing the blood-brain barrier with nanoparticles. **Journal of controlled release**, v. 270, p. 290-303, 2018.

ZOLNIK, B. S. *et al.* Minireview: nanoparticles and the immune system. **Endocrinology**, v. 151, n. 2, p. 458-465, 2010.