

# NANOCARREADORES PARA O TRATAMENTO DA DEPRESSÃO: REVISÃO<sup>1</sup>

## NANOCARRIERS FOR THE TREATMENT OF DEPRESSION: REVIEW

Bruno Silveira Levy<sup>2</sup>

### RESUMO

A depressão é um transtorno mental altamente incidente no mundo e caracterizado por sentimentos persistentes de tristeza, baixa autoestima, pensamentos suicidas, perda de interesse, entre outros. O tratamento farmacológico atual ocorre por meio de antidepressivos de primeira e segunda geração, mas estes medicamentos apresentam diversos problemas como baixa biodisponibilidade oral e uma série de efeitos colaterais. O uso de nanocarreadores é uma alternativa para contornar tais problemas, pois dessa forma os fármacos podem ultrapassar as barreiras naturais do cérebro e atuar de maneira mais eficiente no local de ação, evitando ou diminuindo efeitos indesejados. Portanto, esta revisão buscou analisar experimentos baseados em nanocarreadores para o tratamento da depressão. Para isso, foram pesquisados artigos nas bases de dados: Web of Science, ScienceDirect e PubMed, totalizando 16 estudos analisados após os critérios de exclusão. A utilização de fármacos nanoestruturados mostrou efeitos promissores em testes comportamentais e de estimativa bioquímica, principalmente quando administrados pela via intranasal, em comparação a via oral e intravenosa. Ainda assim, estudos com nanocarreadores para o tratamento da depressão são relativamente escassos na literatura, indicando uma necessidade de mais pesquisas acerca do tema.

**Palavras-chave:** Depressão, Tratamento, Nanocarreadores.

### ABSTRACT

*Depression is a highly prevalent mental disorder characterized by persistent feelings of sadness, low self-esteem, suicidal thoughts, loss of interest, among others. The current pharmacological treatment is through first and second generation antidepressants, but these drugs have several problems such as low oral bioavailability and a series of undesirable effects. The use of nanocarriers is an alternative to overcome such problems, as the drugs can overcome the brain's natural barriers and act more efficiently at the site of action, avoiding or reducing unwanted effects. Therefore, this review sought to analyze experiments based on nanocarriers for the treatment of depression. To achieve that, articles were searched in the following databases: Web of Science, ScienceDirect and PubMed, totaling 16 studies after the exclusion criteria. The use of nanostructured drugs showed promising effects in behavioral and biochemical tests, especially when administered intranasally, compared to oral and intravenous routes. Still, tests with nanocarriers for the treatment of depression are relatively scarce in the literature, indicating a need for more studies on the matter.*

**Keywords:** Depression, Treatment, Nanocarriers.

<sup>1</sup> Trabalho realizado no Programa de Pós-Graduação em Nanociências - Universidade Franciscana (UFN).

<sup>2</sup> Estudante de mestrado do Programa de Pós-Graduação em Nanociências - Universidade Franciscana (UFN). E-mail: brunolevy03@gmail.com

## INTRODUÇÃO

A depressão é um transtorno mental comum de enorme impacto na saúde pública, com mais de 264 milhões de pessoas afetadas no mundo inteiro (WHO, 2020). É caracterizada por sentimentos persistentes de tristeza e baixa autoestima, apetite perturbado, pensamentos suicidas, insônia e perda de interesse, entre outros (MUTINGWENDE *et al.*, 2021), sintomas que prejudicam gravemente o funcionamento psicossocial e a qualidade de vida dos indivíduos afetados. Na prática, a detecção, diagnóstico e tratamento desta condição costumam representar desafios à medicina dada imprevisibilidade do aparecimento, curso e resposta às medicações (MALHI; MANN, 2018).

Atualmente, existe uma ampla gama de opções para o tratamento farmacológico da depressão, normalmente utilizando-se antidepressivos de primeira e segunda geração (MCCARRON *et al.*, 2016). Apesar da efetividade, estes medicamentos também apresentam alto potencial de efeitos colaterais, como ansiedade, disfunção erétil, ganho de peso, boca seca, nervosismo, insônia e pensamentos suicidas (MUTINGWENDE *et al.*, 2021). Além disso, estes medicamentos passam por extenso metabolismo de primeira passagem, o que resulta em biodisponibilidade oral reduzida ocasionando um retardo no início da terapia e redução da sua eficácia. Como a biodisponibilidade é baixa, doses mais altas são necessárias, levando a um aumento da prevalência dos efeitos colaterais (STRAWN *et al.*, 2018). O efeito terapêutico também é limitado devido à presença da Barreira Hematoencefálica (BHE) e da barreira sangue-líquido cefalorraquidiano, pois os medicamentos tradicionais têm capacidade limitada de cruzar estas estruturas (HWANG; KIM, 2013).

Uma solução para possivelmente contornar estes problemas é a utilização de carreadores nanoestruturados, que podem ultrapassar as barreiras naturais e liberar o fármaco de maneira específica e prolongada no cérebro (ZORKINA *et al.*, 2020), além de superar a possível toxicidade relacionada às altas doses necessárias dos antidepressivos para atingir um bom nível terapêutico (ALABSI, 2016). Com isso em mente, esta revisão busca analisar os principais experimentos baseados em sistemas nanoestruturados para o tratamento da depressão até o presente momento.

## METODOLOGIA

Para a realização desta revisão bibliográfica exploratória e descritiva, foram pesquisados artigos nas principais bases de dados da internet: Web of Science, Scopus/ScienceDirect e PubMed (US National Library of Medicine), com os seguintes descritores: “depression nanomedicine”, “depression nano”, “depression nano treatment”, “nano mood disorders”, “antidepressant nano”. Os critérios de inclusão foram: utilização de nanomateriais para terapêutica da depressão ou de desordens neurológicas, incluindo a depressão; artigos publicados nos últimos 15 anos. Os critérios de exclusão foram: utilização de nanomateriais para terapêutica de desordens neurológicas que não a depressão; artigos

publicados a mais de 15 anos. Dessa forma, 16 artigos foram selecionados (Web of Science = 9; Science-Direct = 2; PubMed = 5) para a realização deste estudo.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### NANOCARREADORES COM FÁRMACOS ANTIDEPRESSIVOS

A hipótese mais aceita quanto a fisiopatologia da depressão é a hipótese monoaminérgica, a qual sugere que esta desordem é causada devido a distúrbios na transmissão das monoaminas, como a norepinefrina, serotonina e dopamina, no cérebro (LENOX; FRAZER, 2008). A maioria dos fármacos destinados ao tratamento da depressão aumenta a disponibilidade das monoaminas na sinapse, inibindo sua captação neuronal ou seu metabolismo intracelular ou aumentando sua liberação através do bloqueio dos auto e heterorreceptores alfa-2 no neurônio monoaminérgico (NUTT, 2008). Com isso em mente, Pandey e colaboradores (2015) produziram uma nanoemulsão contendo paroxetina, um inibidor seletivo da recaptção da serotonina, para entrega Intranasal (IN) para o tratamento da depressão. Para avaliação comportamental, o Teste do Nado Forçado (TNF) foi realizado em ratos após administração de diferentes formulações por diferentes vias de administração, avaliando-se três parâmetros: tempo de natação, tempo de escalada e tempo de imobilidade. Verificou-se que o grupo normal (sem tratamento) apresentou tempo de natação de  $\pm 102,5s$ , enquanto ratos deprimidos (controle) apresentaram um tempo de natação de  $\pm 51,83s$ . Quando a suspensão de paroxetina foi administrada por via oral nos ratos deprimidos, houve um aumento significativo no tempo de natação ( $\pm 77,33s$ ) em relação ao grupo controle e, maior ainda, quando a nanoemulsão de paroxetina foi administrada por via IN, chegando a valores quase basais ( $\pm 97,33s$ ) (PANDEY *et al.*, 2015). Existem teorias que ligam a depressão ao estresse oxidativo (BAJPAI *et al.*, 2014; MICHEL *et al.*, 2012) e, por isso, também foram realizados testes de estimativa bioquímica, revelando que a nanoemulsão de via IN foi eficaz em aumentar os níveis do antioxidante glutathiona e diminuir os níveis elevados de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico, um indicador de estresse oxidativo, nos ratos deprimidos (PANDEY *et al.*, 2015). Outro inibidor da recaptção de serotonina testado em nanoformulação é a fluoxetina. Vitorino e colaboradores (2020) utilizaram Nanopartículas (NPs) lipídicas sólidas para carrear o fármaco por via IN para avaliar seu efeito antidepressivo. Curiosamente, a fluoxetina administrada oralmente obteve resultados melhores no TNF em comparação à sua contraparte nanoencapsulada. Isso pode ter ocorrido, porém, pois as concentrações cerebrais máximas após a administração IN são tipicamente alcançadas nos primeiros 15 minutos, sendo que o teste foi realizado uma hora após o tratamento. Ainda assim, a NP obteve resultados melhores se comparada ao grupo depressivo, indicando um potencial terapêutico (VITORINO *et al.*, 2020).

Estudo de Alam e colaboradores (2015) avaliou o potencial de um nanocarreador lipídico de elevar a captação cerebral da duloxetina, um inibidor da recaptção de serotonina e norepinefrina, por

administração IN, a partir da técnica de marcação a rádio em modelo animal. Para isso, o nanocarreador carregado com duloxetine (NLC-DLX) foi avaliado quanto ao Potencial (PD) e Eficiência de Direcionamento (ED). Observaram-se maiores níveis de PD ( $\pm 86,80\%$ ) e ED ( $\pm 757,74\%$ ) com a formulação NLC-DLX em relação a solução de DLX (PD:  $\pm 65,12\%$ ; ED:  $\pm 287,34\%$ ), indicando uma melhor eficiência de direcionamento e captação cerebral da nanoformulação quando comparada ao fármaco livre por via IN. Além disso, a administração IN exibiu concentração cerca de 8 vezes maior de DLX no cérebro quando comparada com a administração intravenosa de solução de DLX, indicando que o NLC-DLX poderia ser empregado como um método possivelmente eficaz para o tratamento da depressão, apesar da ausência de testes comportamentais (ALAM *et al.*, 2015). Outro conhecido inibidor da serotonina e norepinefrina é a venlafaxina (VLX). Três estudos avaliaram o potencial terapêutico do fármaco na forma nanoencapsulada. O primeiro, de Haque e colaboradores (2012), utilizou NPs de quitosana carregadas com VLX (NP-qVLX) para aumentar a captação do fármaco no cérebro através da entrega IN. A técnica qualitativa de microscopia de varredura à laser confocal foi realizada a fim de investigar a localização de NPs de quitosana no cérebro e outros órgãos usando rodamina-123 (ROD-123) como marcador. Observou-se que após 20 min as NP-qVLX administradas por via IN já estavam amplamente distribuídas no cérebro, mais especificamente no encéfalo direito, esquerdo e frontal e no cerebelo. Aos 120 min, as NP-qVLX estavam muito mais presentes no cérebro do que nos outros órgãos observados (pulmão, fígado e baço), em quantidades ainda maiores comparadas as dos órgãos dos ratos tratados com NP-qVLX por via intravenosa. Os níveis farmacológicos no plasma e tecidos cerebrais após 30 min também foram determinados, sendo que as razões resultantes cérebro/sangue de VLX foram:  $\pm 0,0293$  para VLX (intravenosa);  $\pm 0,0700$  para VLX (IN);  $\pm 0,1612$  para NP-qVLX (IN); demonstrando uma melhor absorção cerebral das NPs por via IN. Por fim, a maior eficiência de transporte farmacológico ( $\pm 508,59$ ) e a porcentagem de transporte direto ( $\pm 80,34$ ) das NP-qVLX em comparação com outras formulações sugerem sua melhor eficácia no tratamento da depressão (HAQUE *et al.*, 2012). O segundo estudo, de mesmo autor, avaliou o potencial de NPs de alginato carregadas com VLX (NP/alg-VLX) por via IN para o tratamento da depressão (HAQUE *et al.*, 2013). O alginato é um polímero aniônico de ocorrência natural extensivamente investigado e usado para aplicações biomédicas, como, por exemplo, para entrega farmacológica, devido à sua biocompatibilidade, baixa toxicidade, baixo custo e bom potencial de gelificação (LEE; MOONEY, 2012). No estudo, a NP apresentou resultados significativamente melhores em todos os testes comportamentais, em especial no TNF, onde o grupo tratado obteve maior tempo de nado ( $\pm 97,89$ s) em comparação com o controle deprimido ( $\pm 42,49$ s), fármaco livre IN ( $\pm 61,67$ s) e fármaco livre via oral ( $\pm 57,93$ s), apresentando níveis semelhantes aos ratos saudáveis ( $\pm 102,4$ s). Da mesma forma, análises de farmacocinética e captação cerebral apresentaram concentrações muito mais elevadas da VLX no sangue e cérebro quando administrada IN na forma de NP (HAQUE *et al.*, 2013). O estudo final, de Dange e colaboradores (2014), formulou um gel com Carreadores Lipídicos Nanoestruturados (CLN)

com VLX para administração IN, preparados por difusão de solvente em emulsão e método de evaporação, seguido por ultrassonicação. O gel baseado em CLN mostrou um início rápido junto com uma duração de ação prolongada em comparação com a solução de VLX livre e a dispersão de CLN. O carregamento do fármaco hidrofílico em CLNs melhorou sua permeação e o estudo histopatológico não mostrou nenhuma evidência de qualquer efeito tóxico perceptível como hemorragia, necrose e ulceração, indicando a segurança da CLN-VLX. O estudo farmacodinâmico do gel nasal baseado em CLN mostrou início de ação mais rápido e liberação prolongada do fármaco, ocasionando numa melhora significativa da atividade locomotora e do tempo de natação em ratos deprimidos em comparação com a solução de VLX livre (DENGE *et al.*, 2014). A desvenlafaxina, principal metabólito ativo da VLX que possui o mesmo mecanismo de ação, mas apresenta menores efeitos colaterais (PUBCHEM, 2021), foi testada por Tong e colaboradores (2017) em NPs de ácido lático-co-ácido glicólico + quitosana (NP-DVX) para entrega IN ao cérebro, preparadas pela técnica de evaporação em emulsão de solvente e otimizadas para várias características físico-químicas. A administração de NP-DVX aumentou o perfil farmacocinético da DVX no cérebro, juntamente com sua razão cérebro/sangue em diferentes momentos. Foram investigadas as alterações nos níveis de monoaminas cerebrais e sua correlação com a atividade antidepressiva de diferentes grupos de ratos no TNF. A administração IN de NP-DVX aumentou significativamente a serotonina e especialmente a norepinefrina em comparação com o controle. O nível de dopamina também aumentou, porém insignificamente, o que condiz com dados publicados que sugerem que as monoaminas, especialmente a serotonina e a norepinefrina, são diminuídas por condições estressantes observadas em ratos deprimidos (ARNSTEN *et al.*, 2009). Vale ressaltar, ainda, que a DVX oral não foi capaz de trazer qualquer alteração significativa nos níveis dos três neurotransmissores que apresentaram boa correlação com os resultados dos estudos farmacodinâmicos. No TNF, o tratamento crônico (16 dias) com NP-DVX reduziu mais que o dobro o tempo de imobilidade e aumentou, em semelhante proporção, os tempos de natação e de escalada em comparação com o grupo controle (Depressivo). Todos os parâmetros observados no tratamento com NP-DVX também foram melhores comparados aos de DVX livre via oral e DVX livre IN, evidenciando o potencial terapêutico da nanoformulação (TONG *et al.*, 2017).

Estudo de Singh e colaboradores (2015) avaliou a ação IN de NPs poliméricas de quitosana tiolada carregadas com cloridrato de selegilina, um inibidor seletivo da monoamina oxidase e da recaptação de dopamina, para o tratamento da depressão. A quitosana (QS) é um polissacarídeo linear derivado da quitina, bastante utilizada para entrega farmacológica devido a sua natureza policatiónica, biodegradabilidade, biocompatibilidade, mucoadesividade e facilidade de alteração física e química, e a ligação do grupo tiol melhora ainda mais a mucoadesão e permeação, além de conferir bom potencial de gelificação *in situ* (ARANAZ *et al.*, 2021). NPs tioladas também são conhecidas pela liberação prolongada e controlada do fármaco (ZHOU *et al.*, 2020). No teste de locomoção, observou-se uma restauração significativa na atividade locomotora dos ratos deprimidos após o tratamento com a NP



carregada numa dose de 10 mg/kg (de  $\pm 180$ s para  $\pm 90$ s de imobilidade), com resultados equivalentes no Teste de Consumo de Sacarose (onde a diminuição do consumo indica comportamento depressivo). Além disso, a estimativa bioquímica mostrou altos níveis de nitrito na condição patológica e níveis significativamente reduzidos após administração IN da NP, enquanto a solução do fármaco livre utilizada pela mesma via de entrada foi incapaz de atingir o requisito terapêutico. Outro forte indício da atividade antioxidante deu-se pelos níveis de catalase e Glutathione (GSH) aumentados após o tratamento com a NP (SINGH *et al.*, 2015). O escitalopram, outro inibidor seletivo da serotonina, foi estudado por Rajput e colaboradores (2016) através de NPs poliméricas de quitosana e tripolifosfato. A formulação otimizada de NPs de quitosana e tripolifosfato (1:1,5) com 2,5 mg de fármaco (ETP) apresentou tamanho de partícula na faixa nanométrica (60-115 nm) e exibiu aproximadamente 98,4% de liberação farmacológica em 24 horas a partir da membrana de diálise. Estudos físico químicos demonstraram que a formulação otimizada da NP foi igualmente adequada para todas as vias de administração, incluindo oral, sistêmica e IN. Análises adicionais de espectrofotometria e microscopia eletrônica de varredura mostraram formação nula de ligação entre as moléculas do fármaco e polímeros da superfície e morfologia quase lisa das NPs, respectivamente. Portanto, as NP de quitosana poderiam ser utilizadas para o tratamento da depressão (RAJPUT *et al.*, 2016). Por fim, estudo de Xu e colaboradores (2020) utilizou o fármaco icariin em nanogel termo-responsivo (NG-icariin) para melhorar sua atividade antidepressiva através da via IN. O icariin é um fármaco para disfunção erétil que apresenta efeitos semelhantes aos antidepressivos, mas sua baixa biodisponibilidade oral e pouca eficiência de entrega ao cérebro limitam sua aplicação. Para melhorar esta baixa solubilidade em água, o nanogel foi preparado pelo método de microemulsão reversa. A distribuição *in vivo* foi investigada por imagens de fluorescência e mostrou distribuição farmacológica no cérebro após 5 min da administração, chegando ao seu ápice aos 30 min, sugerindo que os nanogéis podem entrar rapidamente no cérebro e se acumular extensamente. Por volta de 24h, uma fluorescência ainda pôde ser observada, indicando que o NG-icariin exibiu adesão à mucosa e liberação sustentada. Quanto ao TNF, o NG-icariin por via IN encurtou significativamente a duração de imobilidade em ratos deprimidos após apenas uma administração, em comparação ao grupo da solução de icariin via oral que somente exibiu uma redução significativa após a administração por pelo menos 4 dias consecutivos, demonstrando que o nanogel administrado por via IN foi muito mais eficiente em melhorar os sintomas depressivos no teste comportamental (XU *et al.*, 2020).

## NANOCARREADORES COM COMPOSTOS NATURAIS PARA O TRATAMENTO DA DEPRESSÃO

Uma série de compostos naturais que apresentam efeitos antidepressivos já foram documentados na literatura (PERVIZ *et al.*, 2016). Um exemplo é a curcumina, um pigmento fitopolifenol isolado

da planta cúrcuma que apresenta atividades antioxidantes, anti-inflamatórias e antineoplásicas (PUBCHEM, 2021), também estando envolvida na liberação de serotonina e dopamina, na inibição da monoamina oxidase e na regulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (FUSAR-POLI *et al.*, 2019). Estudo de He e colaboradores (2017) utilizou NPs lipídicas solidas para entrega de curcumina e dexamabinol (NP-Cur/Dex) visando o sistema receptor de endocanabinoide (CB1) para o tratamento da depressão. O dexamabinol é um derivado canabinoide sintético baseado em terpeno que, assim como a curcumina, apresenta potencial neuroprotetor, anti-inflamatório e antineoplásico. Funcionando como um antagonista do receptor N-Metil-D-aspartato (NMDA), o dexamabinol protege as células neuronais contra a toxicidade de NMDA e glutamato e também elimina os radicais peróxidos protegendo os neurônios dos danos de espécies reativas de oxigênio (PUBCHEM, 2021). Apesar disso, a baixa solubilidade e biodisponibilidade impedem o uso de ambos compostos como antidepressivos, características que podem ser contornadas através do uso de materiais nanoestruturados (ZORKINA *et al.*, 2020). O tratamento com NP-Cur/Dex induziu maior liberação de dopamina e serotonina com redução da morte celular apoptótica induzida por corticosterona em células neurais PC12, além de aumentar a distribuição *in vivo* de curcumina em cérebros de ratos e liberação do fármaco por períodos prolongados, melhorando sua entrega. O tratamento com NP-Cur/Dex também induziu a recuperação de comportamentos depressivos no TNF e Rotarod (teste de desempenho motor) (HE *et al.*, 2017). O sistema endocanabinoide é um sistema neuromodulador que regula os processos emocionais, cognitivos, neurovegetativos e motivacionais e seu déficit pode estar ligado à etiologia da depressão. Consequentemente, o aumento farmacológico da sinalização endocanabinoide pode ser um novo alvo para a farmacoterapia da doença (MICALE *et al.*, 2015). No estudo de He, a NP-Cur/Dex melhorou a expressão de CB1 e inspirou a proliferação de astrócitos no hipocampo e corpo estriado, exercendo efeitos neuroprotetores importantes contra sintomas depressivos (HE *et al.*, 2017). Já Asadi e colaboradores (2019) utilizaram curcumina nanoencapsulada (NP-Cur) para avaliar os efeitos na depressão, ansiedade e estresse em pacientes com polineuropatia diabética. A pesquisa foi feita a partir de um ensaio clínico randomizado, onde 80 pacientes foram alocados aleatoriamente nos grupos de intervenção (n: 40) e controle (n: 40), recebendo 80 mg de NP-Cur ou placebo diariamente durante 8 semanas. A depressão, ansiedade e o nível de estresse foram medidos pelo questionário Escala de Depressão, Ansiedade e Estresse (DASS-21-itens) antes e depois da intervenção. Após a intervenção, houve uma redução significativa na pontuação média de depressão (de 16,7 para 15,3) e ansiedade (de 22,4 para 20,6) no grupo da NP-Cur em comparação com o grupo do placebo (17,5 para 17,3 e 21,9 para 21,2, respectivamente), indicando que a suplementação de NP-Cur foi eficaz na redução dos sintomas de depressão e ansiedade em pacientes com polineuropatia diabética (ASADI *et al.*, 2019).

Outro composto com potenciais efeitos antidepressivos é a L-Tirosina, um aminoácido orgânico não-essencial, precursor de neurotransmissores afetados pela depressão, como a norepinefrina e dopamina (YOUNG, 2007). Por esse motivo, Alabsi e colaboradores (2016) avaliaram o efeito anti-

depressivo de NPs carregadas com L-tirosina (NP-L-tir) usando testes comportamentais em modelos de depressão aguda e crônica de estresse leve em ratos. Os testes *in vitro* apresentaram alta eficiência de aprisionamento ( $\pm 87\%$  imediatamente após a preparação), juntamente com taxas de dissolução prolongadas das NP-L-tir, demonstrando boa eficiência e baixa toxicidade da formulação. Além disso, as NP-L-tir (10 mg/kg) diminuíram significativamente o tempo de imobilidade no TNF, concomitante com a restauração dos níveis basais de atividade locomotora, distância percorrida e contagens de empinamento no Teste do Campo Aberto (TCA). No Teste de preferência de sacarose, um aumento significativo do consumo de sacarose foi registrado após o tratamento de 3 semanas com NP-L-tir (10 mg/kg) e com o antidepressivo fluoxetina (10 mg/kg), com leve vantagem da nanoformulação. Vale ressaltar que o tratamento com NP-L-tir na dose de 10 mg/kg teve efeito significativo em ambos os modelos animais, ao contrário de um estudo anterior, onde os grupos deprimidos não mostraram melhora clínica com 100 mg/kg de solução de L-tirosina (GELENBERG *et al.*, 1990). Os resultados positivos da nanoformulação foram atribuídos, provavelmente, à restauração dos níveis basais da norepinefrina cerebral, sugerindo que esta poderia ser uma técnica eficaz para o tratamento da depressão (ALABSI *et al.*, 2016).

Outra possibilidade terapêutica para distúrbios neurológicos se encontra no uso de metais, como ferro, magnésio e zinco (RODRIGUEZ *et al.*, 2015). Um estudo de Saeidienik e colaboradores (2018) avaliou os efeitos da administração de NPs de óxido de ferro (NP-Fe) nos sintomas de depressão em ratos. O ferro é um elemento essencial para os organismos vivos e tem vários papéis nas células nervosas, incluindo na síntese de neurotransmissores cerebrais, como serotonina, dopamina, norepinefrina e ácido gama-aminobutírico (ELSEWEIDY; ABDEL-BAKY, 2008). Para avaliar o efeito das NP-Fe nos sintomas de depressão, os ratos foram submetidos aos TNF e TCA, onde observou-se que o tratamento com NP-Fe em doses de 1 mg/kg e 5 mg/kg melhorou significativamente os sintomas de depressão em ambos os testes. No TCA, o número de cruzamentos de linha, entrada na região central, empinamento e tempo de presença na região central aumentaram após a administração de NP-Fe, e também aumentou significativamente a duração da natação em ratos deprimidos e reduziu o tempo de imobilidade em ambos os testes, indicativos de melhora dos sintomas depressivos. O estudo foi o primeiro a mostrar o potencial efeito vantajoso da administração de NPs de ferro na atenuação dos sintomas de depressão, possivelmente mediado pela modulação de neurotransmissores e efeitos anti-inflamatórios do metal (SAEIDIENIK *et al.*, 2018). Outro estudo, realizado por Grabruker e colaboradores (2011), desenvolveu nanopartículas carregadas com Zinco<sup>2+</sup> projetadas para liberação farmacológica em neurônios do SNC. Há evidências crescentes sugerindo uma correlação entre a deficiência de zinco e a depressão clínica (COPE; LEVENSON, 2010), enquanto a administração de zinco melhora a eficácia dos medicamentos antidepressivos em pacientes deprimidos (TASSABEHJI *et al.*, 2008) e o nível de zinco nas sinapses no hipocampo (NOWAK *et al.*, 2005). As NPs foram constituídas de PLGA conjugado com glicopeptídeos para promover a capacidade de passagem pela BHE.



Para atingir diferencialmente neurônios e células gliais, NPs foram marcadas com anticorpos direcionados contra um epítipo extracelular específico para neurônios (NCAM1) e células gliais (CD44), o que indica uma possível estratégia de direcionamento seletiva para fármacos nanoestruturados, promovendo possibilidades de explorar a influência dos níveis alterados de zinco ligados a distúrbios neuropsicológicos, como a depressão (GRABRUKER *et al.*, 2011). O estudo, porém, não realizou testes comportamentais. Já Zavvari e colaboradores (2020) avaliaram os efeitos neuroprotetores e de plasticidade neural de NPs de óxido de cério injetadas via intra-hipocampal e intracerebroventricular para o tratamento da depressão. O óxido de cério ( $\text{CeO}_2$ ) é a forma oxidada do cério, um elemento de terras raras da série dos lantanídeos. NPs de óxido de cério ( $\text{NP-CeO}_2$ ) são potentes antioxidantes regenerativos e agentes anti-inflamatórios (CELARDO *et al.*, 2011). O tratamento com dose única de  $\text{NP-CeO}_2$  suprimiu efetivamente o nível de marcadores inflamatórios e oxidativos induzidos por estresse e melhorou o comportamento de imobilidade do TNF, assim como melhorou a proliferação de células do hipocampo, sobrevivência celular e crescimento de neuritos, prevenindo a destruição e disfunção do hipocampo (ZAVVARI *et al.*, 2020).

## CONCLUSÃO

Até o presente momento, não existem tratamentos clínicos baseados em fármacos antidepressivos nanoestruturados. A literatura demonstra algumas possibilidades bastante promissoras, mas, de maneira geral, pesquisas acerca do tema ainda são escassas. Como observam Pandey (2015), Haque (2013) e Tong (2017), a via IN de administração nanofarmacológica obteve efeitos antidepressivos melhores do que os respectivos fármacos “livres” por via oral (HAQUE *et al.*, 2013; PANDEY *et al.*, 2015; TONG *et al.*, 2017) e via IN (HAQUE *et al.*, 2013; TONG *et al.*, 2017). Isso ocorre, provavelmente, pois a eficácia dos antidepressivos depende da sua presença contínua no local de ação por um período prolongado de tempo, mas a BHE dificulta este acesso ao cérebro tanto na administração oral quanto intravenosa (GRABRUCKER *et al.*, 2011). A distribuição direta, ou seja, contornando a barreira, através da via IN pode aumentar a concentração do fármaco no cérebro com redução concomitante da dose e de efeitos colaterais (ALAM *et al.*, 2015), e a nanoencapsulação destes fármacos pode conferir proteção, direcionamento e liberação prolongada no local de ação (DONG *et al.*, 2018).

Ainda assim, apesar de resultados animadores em testes *in vitro* e *in vivo* com diversos compostos, a baixa produção de pesquisas utilizando nanocarreadores para o tratamento da depressão, somado à enorme problemática desta desordem psiquiátrica e ao potencial crescente da nanomedicina para a terapêutica de comorbidades em geral, permite concluir a necessidade de mais estudos voltados ao uso de nanocarreadores para o tratamento da depressão.

## REFERÊNCIAS

AHLAWAT, J. *et al.* Nanocarriers as Potential Drug Delivery Candidates for Overcoming the Blood-Brain Barrier: Challenges and Possibilities. **ACS Omega**, v. 5, n. 22, p. 12583-12595, 2020.

ALABSI, A.; KHOUDARY, A. C.; ABDELWAHED, W. The Antidepressant Effect of L-Tyrosine-Loaded Nanoparticles: Behavioral Aspects. **Annals of Neurosciences**, v. 23, n. 2, p. 89, 2016.

ALAM, M. I. *et al.* Intranasal infusion of nanostructured lipid carriers (NLC) containing CNS acting drug and estimation in brain and blood. **Drug Delivery**, v. 20, n. 6, p. 247-251, 2013.

ALAM, M. I. *et al.* Pharmacoscintigraphic evaluation of potential of lipid nanocarriers for nose-to-brain delivery of antidepressant drug. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 470, n. 1-2, p. 99-106, 2014.

ARANAZ, I. *et al.* Chitosan: An Overview of Its Properties and Applications. **Polymers**, v. 13, n. 19, p. 3256, 24 set. 2021.

ARNSTEN, A. F. T. Stress signalling pathways that impair prefrontal cortex structure and function. **Nature reviews. Neuroscience**, v. 10, n. 6, p. 410, 2009.

ASADI, S. *et al.* Beneficial effects of nano-curcumin supplement on depression and anxiety in diabetic patients with peripheral neuropathy: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. **Phytotherapy Research**, v. 34, n. 4, p. 896-903, 2020.

BAJPAI, A. *et al.* Oxidative Stress and Major Depression. **Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR**, v. 8, n. 12, p. CC04, 2014.

CELARDO, I. *et al.* Pharmacological potential of cerium oxide nanoparticles. **Nanoscale**, v. 3, n. 4, p. 1411-1420, 2011.

COSTA, C. P. *et al.* Intranasal delivery of nanostructured lipid carriers, solid lipid nanoparticles and nanoemulsions: A current overview of in vivo studies. **Acta Pharmaceutica Sinica B**, v. 11, n. 4, p. 925-940, 2021.

DANGE, S. M. *et al.* Formulation and evaluation of venlafaxine nanostructured lipid carriers. **Journal of Bionanoscience**, v. 8, n. 2, p. 81-89, 2014.

DONG, X. Current Strategies for Brain Drug Delivery. **Theranostics**, v. 8, n. 6, p. 1481, 2018.

EC, C.; CW, L. Role of zinc in the development and treatment of mood disorders. **Current opinion in clinical nutrition and metabolic care**, v. 13, n. 6, p. 685-689, 2010.

ELSEWEIDY, M. M.; ATEF, &; EL-BAKY, A. Effect of dietary iron overload in rat brain: Oxidative stress, neurotransmitter level and serum metal ion in relation to neurodegenerative disorders. **Indian Journal of Experimental Biology**, v. 46, p. 855-858, 2008.

FAN, Y. *et al.* Updated progress of nanocarrier-based intranasal drug delivery systems for treatment of brain diseases. **Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems**, v. 35, n. 5, p. 433-468, 2018.

FUSAR-POLI, L. *et al.* Curcumin for depression: a meta-analysis. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 60, n. 15, p. 2643-2653, 2020.

GELENBERG, A. J. *et al.* Tyrosine for depression: a double-blind trial. **Journal of Affective Disorders**, v. 19, n. 2, p. 125-132, 1990.

GHASEMIYEH, P.; MOHAMMADI-SAMANI, S. Solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers as novel drug delivery systems: applications, advantages and disadvantages. **Research in Pharmaceutical Sciences**, v. 13, n. 4, p. 288, 2018.

GRABRUCKER, A. M. *et al.* Development of Novel Zn<sup>2+</sup> Loaded Nanoparticles Designed for Cell-Type Targeted Drug Release in CNS Neurons: In Vitro Evidences. **PLoS ONE**, v. 6, n. 3, p. 17851, 2011.

HAQUE, S. *et al.* Development and evaluation of brain targeted intranasal alginate nanoparticles for treatment of depression. **Journal of Psychiatric Research**, v. 48, n. 1, p. 1-12, 2014.

HAQUE, S. *et al.* Venlafaxine loaded chitosan NPs for brain targeting: Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation. **Carbohydrate Polymers**, v. 89, n. 1, p. 72-79, 2012.

HE, X. *et al.* Targeting the Endocannabinoid/CB1 Receptor System For Treating Major Depression Through Antidepressant Activities of Curcumin and Dexanabinol-Loaded Solid Lipid Nanoparticles. **Cellular Physiology and Biochemistry**, v. 42, n. 6, p. 2281-2294, 2017.

HWANG, S. R.; KIM, K. Nano-enabled delivery systems across the blood-brain barrier. **Archives of Pharmacal Research** 2013 37:1, v. 37, n. 1, p. 24-30, 2013.

LEE, K. Y.; MOONEY, D. J. Alginate: Properties and biomedical applications. **Progress in Polymer Science**, v. 37, n. 1, p. 106-126, 2012.

MALHI, G. S.; MANN, J. J. Depression. **The Lancet**, v. 392, n. 10161, p. 2299-2312, 2018.

MCCARRON, R. M.; VANDERLIP, E. R.; RADO, J. Depression. **Annals of Internal Medicine**, v. 165, n. 7, p. ITC49-ITC63, 2016.

MICALE, V. *et al.* Role of the Endocannabinoid System in Depression: from Preclinical to Clinical Evidence. **Cannabinoid Modulation of Emotion, Memory, and Motivation**, p. 97-129, 2015.

MISCHOULON, D. Update and Critique of Natural Remedies as Antidepressant Treatments. **Obstetrics and gynecology clinics of North America**, v. 36, n. 4, p. 789, 2009.

MUTINGWENDE, F. P. *et al.* Advances in Nano-Enabled Platforms for the Treatment of Depression. **Polymers**, v. 13, n. 9, 2021.

NOWAK, G.; SZEWCZYK, B.; PILC, A. Zinc and depression. **An update**. 2005.

PANDEY, Y. R. *et al.* Intranasal delivery of paroxetine nanoemulsion via the olfactory region for the management of depression: Formulation, behavioural and biochemical estimation. **Nanotechnology**, v. 27, n. 2, 2016.

PERVIZ, S.; KHAN, H.; PERVAIZ, A. Plant Alkaloids as an Emerging Therapeutic Alternative for the Treatment of Depression. **Frontiers in Pharmacology**, v. 0, n. FEB, p. 28, 2016.

PUBCHEM. Curcumin, 2021. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/969516>

PUBCHEM. **Desvenlafaxine**, 2021. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/125017>

PUBCHEM. **Dexanabinol**, 2021. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Dexanabinol>

PUBCHEM. **Selegiline**, 2021. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Selegiline-hydrochloride>

RAJPUT, R.; SINGH, M. Fabrication and Characterization of chitosan based polymeric Escitalopram nanoparticles Phytocompounds microemulsion formulation. **View project**, 2016.

RODRIGUEZ, T. An Elemental Effect on Mental Health. **Scientific American Mind**, v. 26, n. 5, p. 14-15, 2015.

SAEIDIENIK, F. *et al.* The Effects of Iron Oxide Nanoparticles Administration on Depression Symptoms Induced by LPS in Male Wistar Rats. **Basic and Clinical Neuroscience**, v. 9, n. 3, p. 209, 2018.

SINGH, D. *et al.* Pharmacological evaluation of nasal delivery of selegiline hydrochloride-loaded thiolated chitosan nanoparticles for the treatment of depression. **Artificial Cells, Nanomedicine and Biotechnology**, v. 44, n. 3, p. 865-877, 2016.

SINGH, M. Fabrication and Characterization of chitosan based polymeric Escitalopram nanoparticles. 2016.

STRAWN, J. R. *et al.* The Impact of Antidepressant Dose and Class on Treatment Response in Pediatric Anxiety Disorders: A Meta-Analysis. **Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry**, v. 57, n. 4, p. 235- 244.e2, 2018.

TASSABEHJI, N. M. *et al.* Zinc deficiency induces depression-like symptoms in adult rats. **Physiology & Behavior**, v. 95, n. 3, p. 365-369, 2008.

TM, M.; D, P.; J, T. The role of oxidative stress in depressive disorders. **Current pharmaceutical design**, v. 18, n. 36, p. 5890-5899, 2012.



TONG, G. F.; QIN, N.; SUN, L. W. Development and evaluation of Desvenlafaxine loaded PLGA-chitosan nanoparticles for brain delivery. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 25, n. 6, p. 844-851, 2017.

VITORINO, C. *et al.* QbD-driven development of intranasal lipid nanoparticles for depression treatment. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 153, p. 106-120, 2020.

WHO, **Depression**, 2020. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>

XU, D. *et al.* Intranasal delivery of icariin via a nanogel-thermoresponsive hydrogel compound system to improve its antidepressant-like activity. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 586, p. 119550, 2020.

YOUNG S. N. **L-Tyrosine to alleviate the effects of stress?**, 2007.

ZAVVARI, F.; NAHAVANDI, A.; SHAHBAZI, A. Neuroprotective effects of cerium oxide nanoparticles on experimental stress-induced depression in male rats. **Journal of Chemical Neuroanatomy**, v. 106, 2020.

ZHOU, S. *et al.* Thiolated Nanoparticles Overcome the Mucus Barrier and Epithelial Barrier for Oral Delivery of Insulin. **Molecular Pharmaceutics**, v. 17, n. 1, p. 239-250, 2019.

ZORKINA, Y. *et al.* Nano Carrier Drug Delivery Systems for the Treatment of Neuropsychiatric Disorders: Advantages and Limitations. **Molecules (Basel, Switzerland)**, v. 25, n. 22, 2020.