

CAPÍTULO 7

A IMPORTÂNCIA DA NANOTECNOLOGIA PARA O TRATAMENTO DAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES

Eduardo Moraes Freire

RESUMO

A nanotecnologia tem se destacado como uma ferramenta promissora no campo da cardiologia, oferecendo novas possibilidades para o diagnóstico, tratamento e prevenção de doenças cardíacas. Essa área da ciência trabalha em escala nanométrica, manipulando materiais e estruturas menores que 100 nanômetros, o que permite a criação de dispositivos e terapias altamente precisas e eficazes. Um dos principais benefícios da nanotecnologia no tratamento das doenças cardíacas é a capacidade de desenvolver sistemas de liberação controlada de fármacos. Por meio de nanopartículas, medicamentos podem ser entregues diretamente nas áreas afetadas do coração, aumentando sua eficácia e reduzindo efeitos colaterais sistêmicos. Isso é especialmente útil em casos de infarto do miocárdio e aterosclerose, onde o tratamento localizado pode melhorar significativamente os resultados clínicos. Além disso, nanossensores e nanoestruturas permitem diagnósticos mais precoces e precisos. Esses dispositivos podem detectar biomarcadores cardíacos em níveis extremamente baixos, identificando alterações antes que os sintomas se manifestem. Com isso, os médicos podem intervir preventivamente, aumentando as chances de sucesso terapêutico e reduzindo a progressão da doença. Outro benefício relevante é a utilização de nanomateriais na regeneração tecidual. Hidrogel e scaffolds (suportes tridimensionais) compostos por nanofibras podem atuar como matrizes para a regeneração de tecido cardíaco após um infarto, auxiliando no reparo e na recuperação da função cardíaca. Essa abordagem representa um avanço significativo, considerando que o músculo cardíaco possui uma capacidade regenerativa muito limitada. A nanotecnologia também impulsiona a inovação em dispositivos implantáveis, como stents revestidos com nanopartículas anti-inflamatórias e anticoagulantes, o que melhora sua biocompatibilidade e reduz os riscos de reestenose (reobstrução do vaso). Isso resulta em maior durabilidade e eficácia dos implantes utilizados em procedimentos como a angioplastia. Por fim, a combinação de nanotecnologia com inteligência artificial e big data tem permitido o desenvolvimento de plataformas personalizadas para monitoramento contínuo da saúde cardiovascular. Esse monitoramento em tempo real melhora o acompanhamento dos pacientes e

contribui para tratamentos mais adaptados ao perfil de cada indivíduo. Portanto, a nanotecnologia representa uma revolução na cardiologia, oferecendo abordagens mais seguras, eficientes e personalizadas, com potencial de transformar significativamente a prevenção e o tratamento das doenças cardíacas.

Palavras-chave: Nanotecnologia. Doenças cardiovasculares. Nanopartículas. Stents. Diagnóstico por imagem. Implantes biomédicos

1. PANORAMA SOBRE NANOTECNOLOGIA

O campo da nanotecnologia surgiu como uma área altamente promissora para o tratamento de doenças cardiovasculares, particularmente aterosclerose e infarto do miocárdio (IM). Os nanosistemas possuem uma gama de propriedades importantes, que contribuem para sua eficácia no tratamento dessas condições. Uma propriedade fundamental dos nanosistemas é sua capacidade de permitir a administração direcionada de medicamentos, o que gera uma eficácia terapêutica aprimorada e efeitos colaterais minimizados¹.

Esses sistemas podem atingir especificamente lesões ateromatosas de alto risco, endotélio inflamado e fibroblastos cardíacos ativados, melhorando assim a precisão do tratamento². Os nanosistemas também facilitam o diagnóstico por imagem ao desenvolver agentes de imagem molecular que alcançam especificamente placas ateroscleróticas e permitem um melhor diagnóstico e identificação de áreas altamente doentes³. Estudos exploraram o potencial de nanopartículas, nanocápsulas e nanobolhas na detecção direcionada, investigação e administração de medicamentos para distúrbios cardiovasculares^{4,5}.

Uma vantagem significativa dos nanosistemas é sua abordagem teranóstica, que combina agentes de diagnóstico por imagem com moléculas terapêuticas. Isso possibilita tanto o diagnóstico quanto o tratamento localizado de placas ateromatosas, resultando em melhor gerenciamento da doença e melhores resultados para os pacientes³. Além disso, os nanosistemas apresentam comportamento responsivo a estímulos e, com isso, facilitam a liberação controlada de agentes terapêuticos em resposta a estímulos internos e externos presentes no ambiente aterosclerótico. Essa liberação controlada melhora os resultados do tratamento, ao mesmo tempo que reduz os efeitos colaterais sistêmicos⁶.

Nanopartículas biomiméticas, como nanopartículas revestidas de membrana de macrófagos e nanopartículas revestidas de membrana de plaquetas, têm propriedades similares a das células naturais. Essas propriedades biomiméticas melhoram a administração direcionada de medicamentos e promovem a estabilidade da placa⁷. Nanossistemas – incluindo nanolipossomas e modelos de administração de medicamentos baseados em nanopartículas – também têm o potencial de promover a

regeneração tecidual e a recuperação funcional em distúrbios cardiovasculares, incluindo infarto do miocárdio⁸.

Nanosistemas podem aumentar a capacidade terapêutica de vários agentes, como ácidos nucleicos, proteínas, medicamentos de moléculas pequenas, moléculas de sinalização de gás e células-tronco, para o tratamento de doenças cardiovasculares, além melhorarem a administração de medicamentos ao fornecer liberação sustentada e efeitos terapêuticos localizados⁹. Hidrogéis injetáveis, contendo nanocomplexos e agentes terapêuticos, por exemplo, oferecem melhor administração de medicamentos no local alvo. As nanopartículas podem superar barreiras biológicas e aprimorar o direcionamento para tecidos ou células específicos, aumentando assim a eficácia da administração de medicamentos e minimizando os efeitos colaterais sistêmicos¹⁰. Pesquisadores investigaram nanopartículas modificadas por peptídeos para administração direcionada ao miocárdio isquêmico¹¹.

As abordagens nanotecnológicas permitem intervenções precisas nos níveis molecular e celular, auxiliando a prevenção e o tratamento precoce de doenças cardiovasculares¹⁰. As nanopartículas contribuem com técnicas de imagem não invasivas, monitoramento de terapia e rastreamento da progressão da doença em condições como a aterosclerose¹². Além disso, as terapias baseadas em micropartículas e nanopartículas, que utilizam biomateriais encapsulam agentes terapêuticos, fornecem liberação sustentada e otimizam os resultados do tratamento¹⁰.

Os nanosistemas têm potencializam o tratamento do trombo, aprimorando o direcionamento, prolongando a meia-vida e reduzindo os efeitos colaterais associados aos atuais medicamentos trombolíticos¹³. Terapias combinatórias usando nanopartículas estão sendo investigadas, como nanopartículas poliméricas para reduzir o estresse oxidativo e os danos musculares em miócitos cardíacos¹⁴.

Desenvolvidos para atravessar efetivamente a barreira hematoencefálica (BHE), nanosistemas foram usados no tratamento do AVC. A liberação controlada de medicamentos é facilitada por nanosistemas como amiodarona lipossomal e lipossomas fusogênicos semelhantes a plaquetas, que minimizam os efeitos colaterais e melhoram os resultados terapêuticos em doenças cardiovasculares (DVCs). Esses sistemas promovem uma administração direcionada de agentes terapêuticos para estimular a angiogênese, reduzir o tamanho do infarto e melhorar a cura cardíaca¹⁵.

Avanços em veículos de medicamentos baseados em células oferecem perspectivas promissoras para administração direcionada de medicamentos e terapia celular em nanomedicina para aplicações cardiovasculares¹⁶. Sistemas de administração que utilizam poli (DL-lactídeo-co-glicolídeo) (PLGA) e nanopartículas de sílica porosa (pSi) também facilitam a liberação espaço-temporal de fatores de crescimento¹⁷. Estratégias envolvendo nanopartículas opsonizadas com albumina e

nanoplateformas estão sendo exploradas para superar as limitações da barreira hematoencefálica (BHE) em terapias de AVC¹⁸.

Sistemas de administração de fármacos com alvo de cisalhamento mostram-se promissores na obtenção de liberação localizada de fármacos para áreas de obstrução vascular¹⁹. Nanopartículas têm sido utilizadas como veículos para fármacos trombolíticos, melhorando a trombólise e reduzindo os efeitos secundários na gestão de doenças trombóticas²⁰, enquanto nanosondas foram desenvolvidas para avaliar a permeabilidade da barreira hematoencefálica (BHE), com o objetivo de melhorar os resultados terapêuticos no acidente vascular cerebral isquêmico²¹.

Sistemas de administração de medicamentos direcionados para a ablação de células musculares cardíacas anormais, tratamento de arritmias e fibrilação atrial pós-operatória são outros benefícios oferecidos pela nanotecnologia. Nanopartículas de sirolimus foram investigadas por seu potencial na redução da resposta inflamatória e das taxas de reestenose em artérias de membros inferiores após lesão por balão²². Os stents revestidos com ácido poli(láctico-co-glicólico) (PLGA), carregados com agentes antiproliferativos, por sua vez, aumentam a endotelização e reduzem o risco de reestenose após a implantação do stent²³. As nanopartículas carregadas com medicamentos mostram-se promissoras no tratamento de lesões ateroscleróticas graves e fatais na doença cardíaca coronária (DCC) e nanopartículas de sílica mesoporosa (MSNPs) aumentam os efeitos terapêuticos do honokiol na inibição da hiperplasia neointimal^{24,25}.

A nanotecnologia também atua em sistemas de administração intrapulmonar em hipertensão pulmonar e edema pulmonar. Emulsões estáveis e sistemas de administração de nanopartículas estão sendo explorados como veículos para vasodilatadores pulmonares aerossolizados e agentes anti-hipertensivos²⁶.

Os nanosistemas oferecem propriedades valiosas para o tratamento de doenças cardiovasculares, incluindo administração de medicamentos direcionada, diagnóstico por imagem, abordagens teranósticas, comportamento responsivo a estímulos e propriedades biomiméticas. Eles melhoram a administração de medicamentos, intervenções nos níveis molecular e celular e capacidades de imagem. A nanotecnologia mostra-se promissora em terapias baseadas em biomateriais, tratamento de trombos¹³, terapias combinadas, cruzamento da barreira hematoencefálica¹⁵, liberação controlada de medicamentos e veículos de medicamentos baseados em células¹⁶. Ela é, portanto, capaz de transformar a medicina cardiovascular e melhorar os resultados dos pacientes.

2. HISTÓRIA DA NANOTECNOLOGIA

Nano é um prefixo grego, que se refere a partículas extremamente pequenas. Nanotecnologia, portanto, é o estudo dessas partículas e sua aplicação na ciência moderna²⁷. As raízes da nanociência remontam ao século V, época dos gregos e Demócrito, quando os filósofos começaram a

se perguntar se a matéria poderia ser dividida em objetos pequenos e essenciais que hoje conhecemos como átomos²⁸. Este tópico foi reintroduzido por Richard Feynman, hoje considerado o pai da nanotecnologia. Em 1959, ele fez a seguinte pergunta: "Por que não podemos escrever os 24 volumes inteiros da Enciclopédia Britânica na cabeça de um alfinete?"²⁹. Esta questão, na época, era meramente hipotética. No entanto, em 1986, Eric Drexler publicou o primeiro livro sobre nanotecnologia e foi pioneiro no campo da engenharia molecular. Graças à inovação desses cientistas, a nanotecnologia agora é usada em vários campos, incluindo a medicina³⁰.

3. APLICAÇÃO DA NANOTECNOLOGIA NA MEDICINA

Desde 1986, o uso da nanotecnologia na medicina tem crescido. A partir de recursos simples, como curativos, cientistas estão desenvolvendo band-aids inteligentes, contendo nanopartículas com terapias antibióticas, propriedades de cicatrização de feridas, recursos de detecção de infecção e perfis de coagulação³¹. Sua especificidade permite que esses sistemas sejam ideais para a administração de medicamentos, que podem controlar antibióticos ou terapia anticâncer para limitar os efeitos colaterais^{32,33}. A nanotecnologia também pode ser utilizada em diagnóstico por imagem, que pode se concentrar em imagens in vivo, que são mais específicas do que as atuais imagens in vitro³⁴.

4. NANOTECNOLOGIA E MEDICINA CARDIOVASCULAR

A doença cardiovascular (DCV) continua sendo uma das principais causas mundiais de morte, resultando em 17,9 milhões de mortes somente em 2019, o correspondente a 32% das mortes globais³⁵. Apesar dos grandes avanços na pesquisa, apenas pequenas melhorias foram observadas no curso da DCVs na sociedade contemporânea³⁶. Quando comparada ao câncer, a DCV não fez tantos avanços na nanotecnologia. Somente em 2022, houve mais artigos publicados sobre nanotecnologia em câncer do que todos os artigos encontrados sobre nanotecnologia em DCV. A DCV é, portanto, o campo ideal para o avanço da nanotecnologia, devido à complexidade de doenças, alta população de pacientes e várias modalidades diagnósticas e terapêuticas³⁷.

5. NANOTECNOLOGIAS E TRATAMENTO CARDIOVASCULAR

O campo da nanomedicina compreende o diagnóstico, tratamento e prevenção de doenças ou lesões para melhorar e manter uma boa qualidade de vida e saúde, com o uso da nanotecnologia³⁸. Um domínio da nanomedicina, por exemplo, visa controlar e manipular entidades biomacromoleculares e supramoleculares que são vitais para a saúde humana, abrangendo DNA, RNA, membranas celulares e bicamadas lipídicas³⁹. As nanopartículas, em particular, são amplamente aceitas como tendo propriedades físico-químicas que melhoram a função biológica, como

uma alta energia de superfície decorrente de sua relação entre área de superfície e volume, molhabilidade, reatividade e rugosidade⁴⁰.

O British Standards Institute⁴¹ define nanopartículas como partículas microscópicas com as três dimensões na nanoescala, variando de 1 a 100 nm. Avanços na pesquisa em nanomedicina levaram a formas aprimoradas de reduzir a toxicidade, prolongar a meia-vida dos medicamentos e reduzir os efeitos colaterais por meio da alteração das propriedades das nanopartículas, mantendo ao mesmo tempo a biocompatibilidade das partículas⁴². A administração direcionada de medicamentos usando nanopartículas é possível por meios ativos ou passivos: o direcionamento ativo requer a conjugação do agente terapêutico a um ligante específico do tecido ou da célula, enquanto o direcionamento passivo envolve o acoplamento do agente terapêutico a um polímero de alto peso molecular, que tem mais permeação e retenção no tecido vascular⁴³.

Uma gama diversificada de nanotecnologias foi desenvolvida para a biomedicina nas últimas décadas, cada uma com suas próprias propriedades e vantagens únicas. Isso inclui micelas, lipossomas, dendrímeros, nanopartículas e o uso de nano-revestimentos⁴⁴. Atualmente, as aplicações terapêuticas da nanotecnologia na medicina estão focadas no tratamento e diagnóstico do câncer⁴⁵. No entanto, o foco está mudando para outras áreas da terapêutica, como medicina cardiovascular⁴⁶ e resistência antimicrobiana⁴⁷.

5.1 Lipossomas

Os lipossomas formam estruturas de bicamada fosfolipídica, com cerca de 50–200 nm de tamanho, com núcleos aquosos encapsulados em fosfolípidios naturais, como o colesterol. Como possuem qualidades de hidrofiliabilidade e hidrofobicidade, os lipossomas podem ser usados como sistemas eficazes de administração de medicamentos. Existem três classificações de lipossomas, com base em seu tamanho e número de bicamadas. Tamanho variável, método de preparação, carga de superfície e composição lipídica são fatores que contribuem para as propriedades apresentadas por um lipossomo. Pequenas vesículas unilamelares (SUV) têm uma única bicamada lipídica e grandes vesículas unilamelares (LUV) são semelhantes às SUVs, enquanto vesículas multilamelares (MLV) têm inúmeras bicamadas⁴⁸.

A manipulação da superfície dos lipossomas pode ser realizada por meio da adição de poli(etilenoglicol) (PEG), dando, ao transportador, propriedades semelhantes a "stealth"⁴⁹. Os "lipossomas stealth" têm um tempo de circulação prolongado, captação reduzida e depuração reduzida por fagócitos ou pelo fígado⁴⁸. Além disso, anticorpos ou outras frações de direcionamento podem ser anexados à superfície lipossomal para atingir áreas específicas⁵⁰. Devido aos processos de agregação plaquetária no infarto do miocárdio, aterosclerose e trombose, a administração de

medicamentos lipossomais direcionados às plaquetas tem potenciais aplicações terapêuticas⁵¹.

Em relação às aplicações na medicina cardiovascular, os lipossomas podem ser usados no tratamento da doença arterial periférica e claudicação intermitente. A prostaglandina E-1 (PGE-1), por exemplo, possui uma ampla gama de propriedades farmacológicas, incluindo vasodilatação, inibição da agregação plaquetária e adesão de leucócitos, além de ação anti-inflamatória. Seu encapsulamento dentro de nanopartículas lipídicas reduziu a degradação de PGE-1 e melhorou tanto o prolongamento do resultado do fármaco quanto o efeito anti-inflamatório, demonstrando potencial real para nanopartículas lipídicas carregadas com PGE-1 em aplicações clínicas⁵².

Lipossomas foram projetados para tratamento direcionado de trombose. A trombose, um bloqueio dos vasos sanguíneos, está associada ao infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral. Foram relatados lipossomas carregando o fármaco trombolítico uroquinase, funcionalizados na superfície com um peptídeo ácido arginil-glicil-aspartico cíclico (cRGD). Os peptídeos cRGD se ligam seletivamente aos receptores GPIIb/IIIa nas plaquetas ativas, conferindo entrega direcionada. No cRGD, os lipossomas demonstraram efeito semelhante ao fármaco livre com 75% menos dosagem do fármaco em um modelo de trombose mesentérica em camundongo⁵³.

Estudos relataram o encapsulamento e a administração de berberina – um pequeno alcaloide quaternário de isoquinolina fluorescente – que provou ser útil, em altas doses, como cardioprotetor e para melhora da função cardíaca⁵⁴. Lipossomas carregados com berberina foram desenvolvidos e testados por Allijn et al⁵⁵ para inibição da secreção de IL-6 e proteção da função cardíaca contra remodelação adversa após infarto do miocárdio em camundongos C57BL/6J. In vivo, a formulação lipossomal de berberina preservou significativamente a fração de ejeção cardíaca 28 dias após infarto do miocárdio em 64% em comparação com os lipossomas descarregados e o medicamento livre. Os resultados consideram que a formulação lipossomal de berberina é um tratamento potencial de remodelação adversa após infarto do miocárdio.

O uso de lipossomas é relativamente antigo em comparação aos sistemas baseados em polímeros e é provável que esses sistemas sejam clinicamente aplicáveis em um estágio anterior. No entanto, como observado em outras aplicações de administração de fármacos lipossomais, há algumas desvantagens. Elas incluem a falta de estabilidade desses sistemas no longo prazo, resultando também na liberação prematura do fármaco. Além disso, proporções maiores de excipiente para fármaco são frequentemente necessárias, tornando-os mais caros e menos eficazes do que alguns dos sistemas baseados em polímeros⁴⁸.

5.2 Nanopartículas poliméricas

As nanopartículas poliméricas têm atraído interesse no campo da nanomedicina, devido às qualidades manipulativas dos materiais e ao

potencial de reabsorção no corpo⁴⁰. A rota de entrega das nanopartículas poliméricas depende do seu local de ação e do método minimamente invasivo de colocá-las na circulação sistêmica. A injeção intravenosa é o método mais comum de administração. Porém, a administração oral, mucosa, dérmica ou transdérmica também é viável⁵⁶. Nanopartículas poliméricas constituem uma grande classe de sistemas, incluindo nanopartículas sólidas, nanopartículas anfífilas (formando micelas, vesículas e bastonetes), dendrímeros e sistemas em forma de estrela. Todos esses sistemas possuem sua própria arquitetura e propriedades exclusivas. Em geral, os sistemas baseados em polímeros são mais econômicos e mais fáceis de fabricar e aumentar em escala em comparação aos lipossomos com perfis de estabilidade mais longos⁵⁷.

Existe uma série de polímeros não biodegradáveis, como poli(metacrilato de metila) (PMMA), poli(acrilamida), poli(estireno) e poli(acrilatos)⁵⁸. No entanto, uma toxicidade crônica foi observada em estudos usando esses materiais. Isso levou a um foco em polímeros biodegradáveis, incluindo polímeros sintéticos, como poli(lactídeo) (PLA), copolímeros de poli(lactídeo-co-glicolídeo) (PLGA), poli(ϵ -caprolactona) (PCL) e 17 e poli(aminoácidos)⁵⁶.

Enxertos de politetrafluoroetileno expandido (ePTFE) são mais comumente usados para substituir vasos sanguíneos que foram danificados por isquemia ou placas ateroscleróticas, restabelecendo o fluxo sanguíneo regular. Um estudo foi conduzido usando nanopartículas de poli(ácido láctico-co-glicólico) (PLGA) ligadas covalentemente a superfícies de ePTFE para testar seus efeitos terapêuticos. Após a oxidação da superfície de ePTFE usando H₂O₂/H₂SO₄, a aminólise usando 3-aminopropil trietoxissilano foi realizada. As nanopartículas mostraram boa estabilidade na superfície de ePTFE e a biocompatibilidade do enxerto com fibroblastos de camundongo não demonstraram citotoxicidade substancial, sugerindo o potencial do uso de ePTFE no tratamento de DCV pela incorporação de medicamentos antitrombóticos aos enxertos de polímero⁵⁹.

Korin et al⁶⁰ avaliaram os efeitos de nanopartículas biodegradáveis de ácido poli(láctico-co-glicólico) (PLGA) carregadas com a enzima ativadora do plasminogênio tecidual (tPA), que auxilia na dispersão de coágulos. As nanopartículas foram projetadas especificamente para desintegrar e liberar o medicamento ao encontrar alto estresse de cisalhamento, resultante do estreitamento da vasculatura circundante. Em estudos in vivo, os complexos liberaram tPA rapidamente, dissolvendo o coágulo rapidamente, o que aumentou a taxa de sobrevivência após uma embolia pulmonar induzida. Os resultados indicaram que doses menores de tPA eram necessárias, caso ele fosse incorporado aos enxertos poliméricos, sugerindo um perfil de efeitos colaterais reduzido. Os dados desse estudo revelam que essa tecnologia pode ser aplicada no tratamento de DCVs, com potencial para transformar a medicina cardiovascular.

Quercetina (Qu) encapsulada em nanopartículas poliméricas ou como nanopartículas sólidas de fármacos tem sido objeto de uma série de investigações. Qu é um fármaco antioxidante que demonstrou proteger contra DCVs. Um estudo relatou um novo poli(ácido láctico -co -glicólico) (PLGA) carregado com Qu para prevenção de aterosclerose⁶¹. As partículas desempenharam eficiências de encapsulamento e perfis de liberação de fármacos, indicando esses sistemas como possíveis formulações para proteger contra DCVs.

5.3 Micelas

Micelas são estruturas anfífilas com núcleos hidrofóbicos característicos e conchas hidrofílicas, formadas a partir de moléculas anfífilas baseadas em polímeros ou lipídios. Elas se formam espontaneamente devido a uma redução na energia livre, decorrente da agregação das porções hidrofóbicas do ambiente aquoso e da criação de um núcleo micelar estabilizado com fragmentos hidrofílicos expostos à água⁶². À medida que a concentração de um anfílico aumenta na solução, a energia livre do sistema se eleva, devido às condições desfavoráveis do ambiente, como resultado das interações entre a água e a seção hidrofóbica do anfílico, o que resulta em uma redução na entropia do sistema e na estruturação da água em solução. Micelas são formadas à medida que a concentração micelar crítica (CMC) é atingida⁶³.

A formação de micelas na CMC diminui o número de interações indesejáveis com a água, pois as frações hidrofóbicas são efetivamente removidas do ambiente aquoso. A natureza hidrofóbica do núcleo permite o encapsulamento de fármacos, e a casca hidrofílica aumenta o tempo de circulação e a exposição sistêmica à micela. Seu pequeno tamanho e propriedades físico-químicas permitem a entrada nos tecidos cruzando membranas⁶⁴.

As nanopartículas poliméricas apresentam maior estabilidade em comparação com surfactantes de baixo peso molecular e lipossomas. Isso se deve às suas proporções extremamente baixas de excipiente/fármaco. Portanto, há uma chance reduzida de toxicidade sistêmica resultante do veículo transportador, mas também as torna mais econômicas. A síntese é controlável e elas podem ser facilmente personalizadas para a aplicação, ou seja, adição de ligantes de direcionamento ou moléculas de rastreamento. Mais comumente, os polímeros usados para administração micelar de fármacos são compostos de poliéster ou derivados de poli(aminoácido) para formar a região hidrofóbica. As formas de poliéster que são aprovadas para uso em aplicações humanas incluem poli(ácido láctico) (PLA), poli(ϵ -caprolactona) (PCL) e poli(ácido glicólico), devido à biocompatibilidade, biodegradabilidade e propriedades estruturais⁶⁵.

Um estudo *in vitro* demonstrou o uso de uma micela de copolímero em bloco formada a partir de poli(etilenoglicol)(PEG)- bloco -poliácido carregando uma cadeia lateral (PEG- b -P[Asp(DET)]) como um vetor de

entrega de genes para tratamento de doenças vasculares, com expressão gênica eficiente e baixa citotoxicidade em células musculares lisas vasculares. Para compreender o resultado *in vivo* da transferência de genes, a formulação micelar PEG-*b*-P[Asp(DET)] foi implantada em uma artéria carótida de coelho e o grau de expressão gênica do DNA plasmídeo (pDNA) para a região vascular foi determinado⁶⁶.

A carótida foi ferida usando um cateter de balão, induzindo hiperplasia neointimal, e o pDNA encapsulado foi administrado. A presença de pDNA foi detectada usando a sequência FLAG (p-MP-FLAG). A artéria foi corada com um anticorpo anti-FLAG para confirmar a expressão do gene, cujos resultados confirmaram que a formulação micelar foi superior em comparação aos controles, homopolímero P[Asp(DET)], e polietilenoimina ramificada (BPEI). Os vetores de controle apresentaram uma oclusão significativa do vaso por trombo, o que os vetores micelares estudados não apresentaram. Os resultados deste estudo mostram que as limitações com a tecnologia atual que utiliza vetores virais, como antigenicidade e oncogenicidade, direcionam a pesquisa para o uso de vetores não virais, uma vez que os perfis de segurança e eficácia das nanomicelas são superiores⁶⁶.

Também foi relatado um sistema de entrega inteligente que responde ao microambiente oxidativo da placa aterosclerótica. Micelas de copolímero em bloco foram construídas usando poli(etilenoglicol) e poli(sulfeto de propileno) (PEG-PPS) e usadas para solubilizar andrographolide para diminuir a resposta inflamatória e o nível de espécies reativas de oxigênio (ROS) para tratamento de aterosclerose⁶⁷.

Andrographolide é um composto derivado de planta que conta com efeitos de proteção cardiovascular, por meio da regulação negativa da expressão da óxido nítrico sintase induzível e da regulação positiva da expressão da óxido nítrico sintase endotelial⁶⁸. As micelas responsivas a estímulos formadas resultaram em liberação rápida do fármaco desencadeada pelas ROS, mas também consumiram as ROS por si só nos locais patológicos, resultando na supressão das citocinas pró-inflamatórias. Os autores concluíram que a nova formulação demonstrou excelentes efeitos terapêuticos tanto *in vitro* quanto *in vivo* e, portanto, pode ter potencial promissor contra a aterosclerose⁶⁷.

Micelas poliméricas mistas catiônicas foram desenvolvidas para administração direcionada de lumbroquinase (LK) – uma enzima fibrinolítica originada de minhoca que possui ação antitrombótica. As micelas consistiam em um copolímero em bloco de policaprolactona-*b*-poli(2-(dimetilamino) etil metacrilato) (PCL-PDMAEMA), bem como um copolímero em bloco de metoxi polietilenoglicol-*b*-policaprolactona (mPEG-PCL) perdido com um copolímero em bloco de policaprolactona-*b*-polietilenoglicol com um peptídeo RGD conjugado (PCL-PEG-RGDfk) formando um tratamento conhecido como LKTM. As formulações foram testadas *in vivo* em um modelo de trombose em camundongos. O estudo mostrou que os camundongos tratados com LKTM apresentaram um tempo de sangramento da cauda

significativamente menor em comparação com aqueles tratados apenas com LK ou com as micelas de LK sem direcionamento, sugerindo, portanto, que o novo LKTM reduziu efetivamente o risco de sangramento⁶⁹.

Outros sistemas de micelas mistas relatados incluem a mistura de diferentes misturas Pluronic® (F127 e P123) para a solubilização de olmesartana medoxomila (OLM) – medicamento anti-hipertensivo com baixa solubilidade aquosa, o que resulta em baixa biodisponibilidade. O OLM foi carregado em transportadores de micelas mistas para superar essa barreira físico-química. Proporções de mistura Pluronic® (1:40, 1:50 e 1:60) e várias proporções F127:P123 foram preparadas. O estudo mostrou que as micelas mistas eram capazes de até 43% de eficiência de liberação em comparação com 35% na suspensão do medicamento⁷⁰.

5.4 Dendrímeros

O termo dendrímero deriva do grego dendron, que significa árvore, refletindo a estrutura dessas moléculas ramificadas. A singularidade dos dendrímeros resulta de sua arquitetura tridimensional multiramificada, juntamente com baixa polidispersão e grande funcionalidade⁷¹. Existem muitas vantagens na utilização de dendrímeros como vetores não virais para indicações terapêuticas, ao contrário de outras nanotecnologias. Sua alta solubilidade, maior estabilidade, imunogenicidade mínima e capacidade de facilitar a entrega eficaz de moléculas de fármacos, DNA e RNAs os tornam superiores a outras contrapartes virais e não virais⁷². Uma desvantagem é que eles geralmente possuem exteriores carregados, decorrente do alto número de ramificações em sua superfície, todas com próprias cargas de superfície, o que pode gerar uma natureza altamente catiônica ou altamente aniônica e, se não for totalmente resolvido, pode levar a problemas de toxicidade⁷³.

A topologia dos dendrímeros é classificada como núcleo focal, múltiplos grupos funcionais periféricos e blocos de construção com várias unidades repetidas dentro do núcleo interno. O núcleo focal dentro de um dendrímero foi explorado para hospedar espécies químicas, devido ao ambiente em nanoescala gerado por meio de ramificação extensa. Os dendrímeros também podem apresentar vários grupos funcionais múltiplos na periferia, permitindo uma variedade de interações entre outros dendrímeros e o ambiente molecular circundante. Juntamente com isso, as unidades repetidas permitem flexibilidade dentro do dendrímero, facilitando a manipulação e o encapsulamento de moléculas de fármacos⁷⁴. A exclusividade dessas propriedades possibilita seu uso como sistemas de administração de fármacos. A eficácia aprimorada e as porcentagens de vazamento mais baixas os tornam mais adequados em várias formulações, incluindo oral, ocular e transdérmica, uma vez que os parâmetros farmacocinéticos para dendrímeros também são promissores⁷⁵.

O óxido nítrico (NO) é um vasodilatador potente, regulador da proliferação de células vasculares e mantém a homeostase vascular. Devido

a esses efeitos, ele pode, portanto, desempenhar um papel fundamental na prevenção da aterosclerose. Estudos demonstraram que há potencial para encapsulamento de NO dentro de dendrímeros como uma terapia direcionada para tecido danificado. Lu et al⁷⁶ relataram que a liberação de NO foi bem-sucedida de dendrímeros de poli(propileno imina), o que indica seus usos potenciais como sistemas de administração de medicamentos. Dendrímeros com potencial como agentes de administração de genes para o tratamento de DCVs também foram investigados, em um esforço para controlar a regulação positiva da inflamação em locais direcionados dentro da vasculatura. Estudos demonstraram que dendrímeros carregando plasmídeos de DNA aumentaram a capacidade de sobrevivência, estabilidade e viabilidade do gene dentro do núcleo, reforçando sua viabilidade como agentes terapêuticos prospectivos⁷⁷.

Um dendrímero composto de poli(ácido glutâmico) e poli(etilenoglicol) (PEG) (Gn-PEG-Gn) também foi relatado para a administração de nattokinase (NK) – um fármaco trombolítico, com altos níveis de segurança, baixos efeitos colaterais extremamente sensível à degradação do ambiente externo. Por isso, uma formulação cuidadosa é necessária para que o fármaco seja clinicamente útil. O dendrímero G3-PEG-G3 carregado com NK formado exibiu excelente atividade trombolítica *in vitro*⁷⁸.

Outro estudo relatou o desenvolvimento de um sistema baseado em dendrímero de poli(amidoamina) (PAMAM) como carreadores de fármacos para administração combinada de ramipril (RAPL) e hidroclorotiazida (HCTZ). RAPL é um fármaco anti-hipertensivo e HCTZ é um fármaco diurético, ambos usados no tratamento da pressão alta. Na concentração de 0,8% (p/v), a solubilidade do dendrímero RAPL foi aumentada 4,91 vezes com dendrímero terminado em amina, enquanto o dendrímero ideal para solubilização de HCTZ (3,72 vezes) foi com grupos funcionais terminados em carboxi. As novas formulações resultaram em dissolução mais rápida em comparação com os fármacos livres. As formulações híbridas mostraram padrões de dissolução semelhantes em comparação com o dendrímero carregado com fármaco único. Com isso, os autores concluíram que a estratégia de formulação era promissora para aplicação⁷⁹.

5.5 Nanopartículas de gel

As partículas menos comuns baseadas em polímeros são as nanopartículas gelificadas. Elas se formam com o aumento da concentração do polímero em matrizes de hidrogel, nas quais os medicamentos podem ser incorporados. Esses sistemas permitem um maior retardo da liberação do medicamento e maior estabilidade a longo prazo⁸⁰.

A regeneração do coração isquêmico por meio da utilização de nanopartículas de núcleo/casca carregadas com fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e seu comportamento de gelificação foram monitorados para avaliar a regeneração de células vasculares. O núcleo da nanopartícula de gel foi constituído de lecitina contendo VEGF, com uma

casca compreendendo Pluronic F-127 (copolímero tribloco de poli(óxido de etileno)-poli(óxido de propileno)-poli(óxido de etileno))⁸¹.

O gel induzido pela temperatura foi formado quando as nanopartículas foram adicionadas a uma solução contendo monocaprilato de propilenoglicol à temperatura corporal. Nanopartículas gelificadas e não gelificadas foram adicionadas à amostra in vivo e testes de análise funcional foram conduzidos no tecido miocárdico. Os resultados demonstraram que houve uma melhora na função cardíaca (débito cardíaco e fração de ejeção) com nanopartículas de núcleo/casca carregadas com VEGF gelificado em comparação com nanopartículas não gelificadas⁸¹.

5.6 Stents nano-revestidos

O enxerto de bypass da artéria coronária (CABG) e a angioplastia coronária transluminal percutânea (PTCA)/intervenção coronária percutânea (PCI) são terapias invasivas usadas comumente na prática clínica para aliviar bloqueios na vasculatura miocárdica. O CABG envolve uma grande cirurgia cardíaca, enquanto o PTCA é um procedimento não cirúrgico, pelo qual uma artéria é alargada usando um balão e, em alguns casos, é mantida aberta usando um stent. Os stents são compostos de malha de arame fina, usada para reter fluxo sanguíneo suficiente através da artéria previamente ocluída, preservando assim sua permeabilidade⁸².

O risco do uso de stents na reperfusão de tecido cardíaco é de reestenose dentro da vasculatura, que ocorre devido à distensão excessiva do vaso doente, resultando em ruptura endotelial, fratura laminar elástica interna e dissecação médica. Vários processos contribuem para a estenose intra-stent, incluindo recuo elástico, realocação de placas posicionadas axialmente e remodelação negativa. A formação de neoíntima é a principal causa da estenose intra-stent, por meio da qual plaquetas, mitógenos e citocinas se agregam. Os resultados da proliferação celular e a síntese da matriz extracelular e do colágeno levam à criação da neoíntima⁸³. Um método que pode ser utilizado para reduzir a incidência de estenose intra-stent é o uso de stents liberadores de fármacos (DES), que liberam o fármaco incorporado na localidade de sua colocação. Os stents podem ser revestidos em vários polímeros, como poli(ácido láctico-co-glicólico) (PLGA), polietilenoglicol (PEG) e policaprolactona (PCL)⁸⁴.

O uso do polímero poli(carbonato-ureia) uretano de silsesquioxano oligomérico poliédrico (POSS-PCU) com anticorpos anti-CD34 anexados foi estudado como um possível polímero nanocompósito para revestir stents de metal descoberto, em uma tentativa de melhorar a revascularização endotelial⁸⁵. Os resultados do estudo de Tan et al⁸⁵ indicaram que o POSS-PCU tinha biocompatibilidade avançada e hemocompatibilidade in vitro. Isso é apoiado por pesquisas sobre o uso de POSS-PCU no campo de substituições de válvulas cardíacas. Válvulas sintéticas feitas de nanocompósitos POSS-PCU foram testadas, demonstrando sua

biocompatibilidade e bioestabilidade contra oxidação, hidrólise e ataque enzimático *in vitro* e *in vivo*⁸⁶.

Porém, também foi demonstrado que o uso de stents liberadores de fármacos em modelos animais levou ao atraso da cicatrização arterial e promoveu inflamação no local da sobreposição nos stents implantados. Os stents liberadores de paclitaxel (PES) sobrepostos mostraram um maior grau de deposição de fibrina e formação de neointima, levantando preocupações sobre a segurança em seres humanos, toxicidade de medicamentos e outras complicações sistêmicas decorrentes de locais de sobreposição⁸⁷.

O uso de POSS-PCU como um revestimento nanocompósito em stents resultou em testes em humanos. O primeiro ensaio em homem avaliou a eficácia e as implicações de longo prazo dos stents revestidos com fármacos não poliméricos (DCS) em pacientes com doença arterial coronária de novo, com tempos de acompanhamento de 4 meses, 12 meses e 5 anos. Notavelmente, em 4 meses, houve uma taxa significativamente menor de perda de lúmen com o DCS do que com o PES. Os resultados não demonstraram inferioridade ao PES na taxa de perda de lúmen, uma subclasse de hiperplasia neointimal⁸⁸.

6. NANOPARTÍCULAS PARA DIAGNÓSTICO POR IMAGEM

As nanopartículas usadas para suprir uma necessidade não atendida no campo da imagem, oferecendo soluções na imagem médica devido aos seus bons perfis de biodisponibilidade, versatilidade de uso e facilidade de manipulação. Elas contam com qualidades adaptáveis para gerar veículos de imagem multimodais e multifuncionais com características modificáveis, facilitando a integração de materiais de contraste, ligantes e grupos funcionais⁸⁹.

A ressonância magnética cardiovascular (RMC) é um método não invasivo para a detecção de inflamação – uma complicação importante da doença decorrente da fisiopatologia da doença cardíaca coronária. Sua detecção precoce por meio da utilização desses métodos pode, portanto, melhorar o prognóstico. A RMC depende da observação de alterações na configuração do tecido miocárdico. O gadolínio mostra a composição das placas, incluindo os detalhes da capa fibrosa, núcleo necrótico, conteúdo de macrófagos e extensão da revascularização da placa. Além disso, a RMC com contraste (ceCMR) pode ser empregada para o reconhecimento de edema, necrose e fibrose do miocárdio, usando agentes de contraste de gadolínio ou flúor-19. O miocárdio saudável limpa o agente de contraste rapidamente, enquanto os tecidos danificados retêm o corante⁹⁰.

A imagem ponderada em T1 estabeleceu a RMC como uma técnica, pela qual o agente de contraste de gadolínio foi detectado em > 90% do miocárdio após insulto, como resultado de infarto do miocárdio induzido em modelos *in vivo*, demonstrando com sucesso a precisão da RMC como uma ferramenta de diagnóstico. Esses avanços no diagnóstico por imagem também permitem aprimorar a terapia centrada no paciente, por meio da

identificação mais clara das placas ateroscleróticas e da extensão da aterosclerose para orientar a dosagem de estatinas necessária para ter um melhor efeito profilático, por exemplo⁹⁰.

As nanopartículas de ouro também têm se mostrado muito promissoras tanto na medicina cardiovascular quanto na imagem oncológica. O ouro é um metal nobre e essencialmente um material inerte que é estável e biocompatível. As partículas de ouro apresentam uma variedade de formas e tamanhos, incluindo hastes, esferas, gaiolas, estrelas, crescentes e prismas, com tamanhos variando de 1 a 500 nm, sendo excretadas renalmente. A taxa de eliminação por filtração glomerular pode ser modificada anexando cadeias de PEG à superfície da nanopartícula para aumentar a hidrofiliabilidade e o tempo de circulação da nanopartícula⁹¹. As nanopartículas de ouro podem ser usadas em imagens ópticas cardiovasculares: a imagem fotoacústica é baseada na detecção de ultrassom e imagem óptica, em que a luz é usada como fonte de excitação e o ultrassom detecta ondas sonoras geradas pelo alvo, gerando imagens de absorção óptica⁹².

7. DIREÇÕES E LIMITAÇÕES FUTURAS

Nanopartículas são usadas para proteger medicamentos da degradação, transportar agentes terapêuticos para locais-alvo e facilitar a liberação controlada. Na maioria dos estudos, elas têm sido usadas na administração de medicamentos por suas propriedades de acumulação passiva e fagocitose por macrófagos. O pequeno tamanho das nanopartículas as ajuda a penetrar capilares e passar através das membranas celulares. A flexibilidade de criá-las usando uma ampla gama de biomateriais – biocompatíveis e biodegradáveis – permite que elas forneçam liberação lenta e duradoura de medicamentos. O tipo mais estabelecido de partícula são os nanolipossomos, por várias razões: eles são fáceis de preparar, têm potencial para serem modificados, têm excelente biocompatibilidade e têm a capacidade de transportar medicamentos hidrofílicos e lipofílicos⁹³.

Outra vantagem dos nanolipossomos é sua capacidade de melhorar a terapia genética, no transporte e transferência de ácidos nucleicos através da membrana celular. Em comparação com outros vetores de terapia genética, como vetores virais, eles exibem alta eficiência transgênica sem toxicidade⁹⁴. Na realidade, seu fast-tracking é evidente nas aprovações de vacinas baseadas em mRNA para COVID-19⁹⁵⁻⁹⁷. No entanto, nanopartículas não direcionadas foram criticadas por seus efeitos fora do alvo e efeitos colaterais imprevisíveis. Portanto, alguns grupos empregaram ligantes para direcionar diretamente as nanopartículas para biomarcadores específicos para direcionamento ativo, enquanto outros usaram nanopartículas responsivas a estímulos que requerem estímulos externos (ultrassom, responsividade plasmônica ou magnética) para administração de medicamentos^{98,99}.

Apesar de todos os benefícios e da pesquisa pré-clínica conduzida nesses campos, ainda existem limitações ao uso de nanopartículas em DCVs. A maioria das nanopartículas é produzida em pequenas quantidades para estudos pré-clínicos e pode sofrer variações de lote para lote ou enfrentar dificuldades no aumento de escala¹⁰⁰. Embora algumas nanopartículas estejam em uso clínico, tanto a Food and Drugs Administration (FDA) quanto a European Medicines Agency (EMA) ainda não aprovaram nenhum produto de nanomedicina cardiovascular. Isso exigirá que as partículas superem vários desafios, incluindo aumento de escala, eficiência de carregamento de fármacos, perfil de liberação de fármacos e estabilidade. A complexidade dos DCVs requer a criação de nanopartículas orientadas por doenças em vez da geração orientada por formulações. No geral, as aplicações da nanomedicina cardiovascular para pacientes ainda estão em estágios iniciais e será necessário um esforço considerável para alcançar avanços clínicos¹⁰¹.

REFERÊNCIAS

1. Pillai SC, Borah A, Jacob EM, Kumar DS. Nanotechnological approach to delivering nutraceuticals as promising drug candidates for the treatment of atherosclerosis. *Drug Deliv.* 2021;28(1):550-68.
2. Kim M, Sahu A, Hwang Y, Kim GB, Nam GH, Kim IS, et al. Targeted delivery of anti-inflammatory cytokine by nanocarrier reduces atherosclerosis in Apo E^{-/-} mice. *Biomaterials.* 2020;226:12.
3. Bonnet S, Prevot G, Mornet S, Jacobin-Valat MJ, Mousli Y, Hemadou A, et al. A nano-emulsion platform functionalized with a fully human scfv-fc antibody for atheroma targeting: towards a theranostic approach to atherosclerosis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(10):5188.
4. Mog B, Asase C, Chaplin A, Gao H, Rajagopalan S, Maiseyeu A. Nano-antagonist alleviates inflammation and allows for MRI of atherosclerosis. *Nanotheranostics.* 2019;3(4):342-55.
5. Wijaya A, Maruf A, Wu W, Wang GX. Recent advances in micro- and nano-bubbles for atherosclerosis applications. *Biomater Sci.* 2020;8(18):4920-39.
6. Song YL, Jing HQ, Vong LB, Wang JP, Li N. Recent advances in targeted stimuli-responsive nano-based drug delivery systems combating atherosclerosis. *Chin Chem Lett.* 2022;33(4):1705-17.
7. Yin MD, Lin JF, Li C, Jiang YJ, Shao JW. Platelet membrane-cloaked selenium/ginsenoside Rb1 nanosystem as biomimetic reactor for atherosclerosis therapy. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2022;214:11.

8. Guan Y, Niu H, Wen J, Dang Y, Zayed M, Guan J. Rescuing cardiac cells and improving cardiac function by targeted delivery of oxygen-releasing nanoparticles after or even before acute myocardial infarction. *ACS Nano*. 2022;16(12):19551-66.
9. Wang Y, Zhang K, Li T, Maruf A, Qin X, Luo L, et al. Macrophage membrane functionalized biomimetic nanoparticles for targeted anti-atherosclerosis applications. *Theranostics*. 2021;11(1):164-80.
10. Wang DK, Rahimi M, Filgueira CS. Nanotechnology applications for cardiovascular disease treatment: current and future perspectives. *Nanomedicine (Lond)*. 2021;34:9.
11. Yang Y, Shi C, Hou X, Zhao Y, Chen B, Tan B, et al. Modified VEGF targets the ischemic myocardium and promotes functional recovery after myocardial infarction. *J Control Release*. 2015;213:27-35.
12. Florea A, Sigl JP, Morgenroth A, Vogg A, Sahnoun S, Winz OH, et al. Sodium [(18)F] fluoride PET can efficiently monitor in vivo atherosclerotic plaque calcification progression and treatment. *Cells*. 2021;10(2):275.
13. Shen MH, Wang YJ, Hu F, Lv LW, Chen K, Xing GM. Thrombolytic agents: nanocarriers in targeted release. *Molecules*. 2021;26(22):6776.
14. Hardy N, Viola HM, Johnstone VP, Clemons TD, Cserne Szappanos H, Singh R, et al. Nanoparticle-mediated dual delivery of an antioxidant and a peptide against the L-type Ca²⁺ channel enables simultaneous reduction of cardiac ischemia-reperfusion injury. *ACS Nano*. 2015;9(3):279-89.
15. Mahmood E, Bae S, Chaudhary O, Feng R, Mahmood F, Robson S, et al. Neuropeptide Y(3-36) incorporated into PVAX nanoparticle improves angiogenesis in a murine model of myocardial ischemia. *Eur J Pharmacol*. 2020;882:173261.
16. Tan H, Song Y, Chen J, Zhang N, Wang Q, Li Q, et al. Platelet-like fusogenic liposome-mediated targeting delivery of miR-21 improves myocardial remodeling by reprogramming macrophages post-myocardial ischemia-reperfusion injury. *Adv Sci (Weinh)*. 2021;8(15):e2100787.
17. Timin AS, Litvak MM, Gorin DA, Atochina-Vasserman EN, Atochin DN, Sukhorukov GB. Cell-based drug delivery and use of nano-and microcarriers for cell functionalization. *Adv Healthc Mater*. 2018;7(15):1700818.
18. Xu J, Wang X, Yin H, Cao X, Hu Q, Lv W, et al. Sequentially site-specific delivery of thrombolytics and neuroprotectant for enhanced treatment of ischemic stroke. *ACS Nano*. 2019;13(8):8577-88.

19. Epshtein M, Korin N. Shear targeted drug delivery to stenotic blood vessels. *J Biomech.* 2017;50:217-21.
20. Varna M, Juenet M, Bayles R, Mazighi M, Chauvierre C, Letourneur D. Nanomedicine as a strategy to fight thrombotic diseases. *Future Sci OA.* 2015;1(1):FSO46.
21. Zheng S, Bai YY, Changyi Y, Gao X, Zhang W, Wang Y, et al. Multimodal nanoprobe evaluating physiological pore size of brain vasculatures in ischemic stroke models. *Adv Healthc Mater.* 2014;3(11):1909-18.
22. Xiong F, Liu K, Liu S, Chen J, Liu J, Wang H, et al. Safety, heart specificity, and therapeutic effect evaluation of Guanfu base A-loaded solid nanolipids in treating arrhythmia. *Drug Deliv Transl Res.* 2018;8(6):1471-82.
23. Liang CY, Tian Y, Zou XR, Hu YC, Zhou H, Yang L, et al. Improve endothelialization of metallic cardiovascular stent via femtosecond laser induced micro/nanostructure dependent cells proliferation and drug delivery control. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2022;212:8.
24. Maranhao RC, Tavares ER. Advances in non-invasive drug delivery for atherosclerotic heart disease. *Expert Opin Drug Deliv.* 2015;12(7):1135-47.
25. Wei X, Fang Z, Sheng J, Wang Y, Lu P. Honokiol-mesoporous silica nanoparticles inhibit vascular restenosis via the suppression of TGF-beta signaling pathway. *Int J Nanomedicine.* 2020;15:5239-52.
26. Ferguson SK, Pak DI, Hopkins JL, Harral JW, Redinius KM, Loomis Z, et al. Pre-clinical assessment of a water-in-fluorocarbon emulsion for the treatment of pulmonary vascular diseases. *Drug Deliv.* 2019;26(1):147-57.
27. Mansoori G, Fauzi Soelaiman T. Nanotechnology—an introduction for the standards community. *J ASTM Int.* 2005;2:1–22.
28. Gnach A, Lipinski T, Bednarkiewicz A, et al. Upconverting nanoparticles: assessing the toxicity. *Chem Soc Rev.* 2015;44:1561–1584.
29. Feynman RP. There's plenty of room at the bottom. *Eng Sci.* 1960;23:22–36.
30. Drexler, E.K. *Engines of creation: the coming era of nanotechnology.* Anchor Press; 1986.

31. Cacciatore MA, Scheufele DA, Corley EA. From enabling technology to applications: the evolution of risk perceptions about nanotechnology. *Public Understand Sci.* 2011;20:385–404.
32. Hofmann-Amttenbrink M, Hofmann H, Hool A, et al. Nanotechnology in medicine: European research and its implications. *Swiss Med Wkly.* 2014;144:w14044.
33. Subedi SK. An introduction to nanotechnology and its implications. *Him Phy.* 2014;5:78–81.
34. Woźniak M, Płoska A, Siekierzycka A, et al. Molecular imaging and nanotechnology-emerging tools in diagnostics and therapy. *Int J Mol Sci.* 2022;23:2658.
35. WHO. Cardiovascular diseases (CVDs). 2021. Disponível em: who.int.
36. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al; GBD-NHLBI-JACC Global Burden of Cardiovascular Diseases Writing Group. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990-2019: update from the GBD 2019 study. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76:2982–3021.
37. Smith BR, Edelman ER. Nanomedicines for cardiovascular disease. *Nat Cardiovasc Res.* 2023;2:351–367.
38. Patil M, Mehta D, Guvva S. Future impact of nanotechnology on medicine and dentistry. *J Indian Soc Periodontol.* 2008;12(2):34-40.
39. Tomalia DA, Reyna LA, Svenson S. Dendrimers as multipurpose nanodevices for oncology drug delivery and diagnostic imaging. *Biochem Soc Trans.* 2007;35(1):61-7.
40. Jiang W, Rutherford D, Vuong T, Liu H. Nanomaterials for treating cardiovascular diseases: a review. *Bioact Mater.* 2017;2(4):185-98.
41. British Standards Institute. PAS 71:2011: nanoparticles-vocabulary [Internet]. London: BSI; 2011. Disponível em: <https://shop.bsigroup.com/upload/Shop/Download/Nano/PAS71.pdf>
42. Gupta A, Gupta M. Synthesis and surface engineering of iron oxide nanoparticles for biomedical applications. *Biomaterials.* 2005;26(18):3995-4021.
43. Patel D, Bailey S. Nanotechnology in cardiovascular medicine. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2007;69(4):643-54.

44. De Jong WH, Borm PJA. Drug delivery and nanoparticles: applications and hazards. *Int J Nanomed*. 2008;3(2):133-49.
45. Sanna V, Pala N, Sechi M. Targeted therapy using nanotechnology: focus on cancer. *Int J Nanomed*. 2014;9:467-83.
46. Binsalamah ZM, Paul A, Prakash S, Shum-Tim D. Nanomedicine in cardiovascular therapy: recent advancements. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2012;10(7):805-15.
47. Kumar M, Curtis A, Hoskins C. Application of nanoparticle technologies in the combat against anti-microbial resistance. *Pharmaceutics*. 2018;10(1):11.
48. Sahoo S, Labhasetwar V. Nanotech approaches to drug delivery and imaging. *Drug Discov Today*. 2003;8(24):1112-20.
49. Immordino M, Dosio F, Cattel L. Stealth liposomes: review of the basic science, rationale, and clinical applications, existing and potential. *Int J Nanomed*. 2006;1(3):297-315.
50. Levchenko TS, Hartner WC, Torchilin VP. Liposomes in diagnosis and treatment of cardiovascular disorders. *Methodist DeBakey Cardiovasc J*. 2012;8(1):36-41.
51. Ruiz-Esparza G, Flores-Arredondo J, Segura-Ibarra V, et al. The physiology of cardiovascular disease and innovative liposomal platforms for therapy. *Int J Nanomed*. 2013;8:629-40.
52. Gao Y, Xu P, Chen L, Li Y. Prostaglandin E1 encapsulated into lipid nanoparticles improves its anti-inflammatory effect with low side-effect. *Int J Pharm*. 2010;387(1-2):263-71.
53. Zhang M, Li C, Zhou D, et al. Cyclic RGD functionalized liposomes encapsulating urokinase for thrombolysis. *Acta Biomater*. 2018;70:227-36.
54. Huang Z, Han Z, Ye B, et al. Berberine alleviates cardiac ischemia/reperfusion injury by inhibiting excessive autophagy in cardiomyocytes. *Eur J Pharmacol*. 2015;762:1-10.
55. Allijn IE, Czarny SMS, Wang X, et al. Liposome encapsulated berberine treatment attenuates cardiac dysfunction after myocardial infarction. *J Control Rel*. 2017;247:127-33.
56. Elsabahy M, Wooley K. Design of polymeric nanoparticles for biomedical delivery applications. *Chem Soc Rev*. 2012;41(7):2545-61.

57. Hoskins C, Thoo-Lin PK, Cheng WP. A review of comb-shaped amphiphilic polymers for hydrophobic drug solubilisation. *Ther Deliv.* 2012;3(1):59-79.
58. Banik BL, Fattahi P, Brown JL. Polymeric nanoparticles: the future of nanomedicine. *WIREs Nanomed Nanobiotechnol.* 2016;8(2):271-99.
59. Al Meslmani B, Mahmoud G, Bakowsky U. Development of expanded polytetrafluoroethylene cardiovascular graft platform based on immobilization of poly lactic-co-glycolic acid nanoparticles using a wet chemical modification technique. *Int J Pharm.* 2017;529(1-2):238-44.
60. Korin N, Kanapathipillai M, Matthews B, et al. Shear-activated nanotherapeutics for drug targeting to obstructed blood vessels. *Science.* 2012;337(6095):738-42.
61. Giannouli M, Karagkiozaki V, Pappa F, et al. Fabrication of quercetin-loaded PLGA nanoparticles via electrohydrodynamic atomization for cardiovascular disease. *Mater Today Proc.* 2018;5(13):15998-16005.
62. Mourya VK, Inamdar N, Nawale RB, Kulthe SS. Polymeric micelles: general considerations and their application. *Indian J Pharm Ed Res.* 2011;45(2):128-38.
63. Trinh H, Joseph M, Cholkar K, Mitra R, Mitra A. Nanomicelles in diagnosis and drug delivery. In: Mitra A, Cholkar K, Mandal A, editors. *Emerging nanotechnologies for diagnostics, drug delivery and medical devices.* Amsterdam: Elsevier; 2017. p. 45-8.
64. Eniola-Adefeso O, Heslinga MJ, Porter TM. Design of nano vectors for therapy and imaging of cardiovascular diseases. *Methodist DeBaakey Cardiovasc J.* 2012;8(1):13-7.
65. Gaucher G, Dufresne M, Sant V, et al. Block copolymer micelles: preparation, characterization and application in drug delivery. *J Control Release.* 2005;109(1-3):169-88.
66. Akagi D, Oba M, Koyama H, et al. Biocompatible micellar nanovectors achieve efficient gene transfer to vascular lesions without cytotoxicity and thrombus formation. *Gene Ther.* 2007;14(14):1029-38.
67. Wu T, Chen X, Wang Y, et al. Aortic plaque-targeted andrographolide delivery with oxidation-sensitive micelle effectively treats atherosclerosis via

simultaneous ROS capture and anti-inflammation. *Nanomed Nanotechnol Biol Med*. 2018;14(7):2215-26.

68. Kajal A, Kishore L, Kaur N, Gollen R, Singh R. Therapeutic agents for the management of atherosclerosis from herbal sources. *Beni Suef Univ J Basic Appl Sci*. 2016;5(2):156-69.

69. Pan Y, Wang X, Yin Z. Synthesis and evaluation of cationic polymeric micelles as carriers of lumbrokinase for targeted thrombolysis. *Asian J Pharm Sci*. 2018;13(6):582-90.

70. El-Gendy MA, El-Assal MIA, Tadros MI, El-Gazayerly ON. Olmesartan medoxomil-loaded mixed micelles: preparation, characterization and in-vitro evaluation. *Future J Pharm Sci*. 2017;3(1):90-4.

71. Sherje AP, Jadhav M, Dravyakar BR, Kadam D. Dendrimers: a versatile nanocarrier for drug delivery and targeting. *Int J Pharm*. 2018;548:7070-7720.

72. Mendes LP, Pan J, Torchilin VP. Dendrimers as nanocarriers for nucleic acid and drug delivery in cancer therapy. *Molecules*. 2017;22(8):1401.

73. Jain K, Keharwani P, Gupta U, Jain NK. Dendrimer toxicity: lets meet the challenge. *Int J Pharm*. 2010;394(1-2):122-42.

74. Jang WD, Aida T. Dendritic physical gels: structural parameters for gelation with peptide-core dendrimers. *Macromolecules*. 2003;36(22):8461-9.

75. Yu M, Jie X, Xu L, Chen C, Shen W, Cao Y, et al. Recent advances in dendrimer research for cardiovascular diseases. *Biomacromolecules*. 2015;16(8):2588-95.

76. Lu Y, Sun B, Li C, Schoenfisch M. Structurally diverse nitric oxide-releasing poly(propylene imine) dendrimers. *Chem Mater*. 2011;23(17):4227-33.

77. Gothwal A, Kesharwani P, Gupta U, Khan I, Amin MCIM, Banerjee S, et al. Dendrimers as an effective nanocarrier in cardiovascular disease. *Curr Pharm Des*. 2015;21(29):4519-26.

78. Zhang SF, Gao C, Lü S, He J, Liu M, Wu C, et al. Synthesis of PEGylated polyglutamic acid peptide dendrimer and its application in dissolving thrombus. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2017;159:284-92.

79. Singh MK, Pooja D, Kulhari H, Jain SK, Sistla R, Chauhan AS. Poly(amidoamine) dendrimer-mediated hybrid formulation for combination therapy of ramipril and hydrochlorothiazide. *Eur J Pharm Sci.* 2017;96:84-92.
80. Hamidi M, Azadi A, Rafiei P. Hydrogel nanoparticles in drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev.* 2008;60(15):1638-49.
81. Oh K, Song J, Yoon S, Park Y, Kim D, Yuk S. Temperature induced gel formation of core/shell nanoparticles for the regeneration of ischemic heart. *J Control Release.* 2010;146(2):207-11.
82. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Guidance on the use of coronary artery stents. NICE guidelines. 2008.
83. Bennett MR. In-stent stenosis: pathology and implications for the development of drug eluting stents. *Heart.* 2003;89(2):218-24.
84. Acharya G, Lee C, Lee Y. Optimization of cardiovascular stent against restenosis: factorial design-based statistical analysis of polymer coating conditions. *PLoS One.* 2012;7(8):e43100.
85. Tan A, Farhatnia Y, Goh DGN, de Mel A, Lim J, Teoh S, et al. Surface modification of a polyhedral oligomeric silsesquioxane poly(carbonate-urea) urethane (POSS-PCU) nanocomposite polymer as a stent coating for enhanced capture of endothelial progenitor cells. *Biointerphases.* 2013;8:23.
86. Kidane A, Burriesci G, Edirisinghe M, Ghanbari H, Bonhoeffer P, Seifalian A. A novel nanocomposite polymer for development of synthetic heart valve leaflets. *Acta Biomater.* 2009;5(7):2409-17.
87. Finn A, Kolodgie F, Harnek J, Guerrero L, Acampado E, Tefera K, et al. Differential response of delayed healing and persistent inflammation at sites of overlapping sirolimus- or paclitaxel-eluting stents. *Circulation.* 2005;112(2):270-7.
88. Costa R, Abizaid A, Mehran R, Schofer J, Schuler G, Hauptmann K, et al. Polymer-free biolimus A9-coated stents in the treatment of de novo coronary lesions. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016;9(1):51-64.
89. Stendahl J, Sinusas A. Nanoparticles for cardiovascular imaging and therapeutic delivery, part 1: compositions and features. *J Nucl Med.* 2015;56(10):1469-75.
90. Bietenbeck M, Florian A, Sechtem U, Yilmaz A. The diagnostic value of iron oxide nanoparticles for imaging of myocardial inflammation—quo vadis? *J Cardiovasc Magn Reson.* 2015;17(1):1.

91. Varna M, Xuan H, Fort E. Gold nanoparticles in cardiovascular imaging. Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol. 2018;10(6):e1512.
92. Chen Y, Yeager D, Emelianov S. Photoacoustic imaging for cancer diagnosis and therapy guidance. In: Cancer Theranostics. Elsevier Inc., New York; 2014. p. 139-58.
93. Sercombe L, Veerati T, Moheimani F, Wu SY, Sood AK, Hua S. Advances and challenges of liposome assisted drug delivery. Front Pharmacol. 2015;6:286.
94. Michel T, Luft D, Abraham MK, Reinhardt S, Salinas Medina ML, Kurz J, et al. Cationic nanoliposomes meet mRNA: efficient delivery of modified mRNA using hemocompatible and stable vectors for therapeutic applications. Mol Ther Nucleic Acids. 2017;8:459-68.
95. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. N Engl J Med. 2021;384(5):403-16.
96. Khurana A, Allawadhi P, Khurana I, Allwadhi S, Weiskirchen R, Banothu AK, et al. Role of nanotechnology behind the success of mRNA vaccines for COVID-19. Nano Today. 2021;38:101142.
97. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. N Engl J Med. 2020;383(27):2603-15.
98. Refaat A, del Rosal B, Palasubramaniam J, Pietersz G, Wang X, Moulton SE, et al. Near-infrared light-responsive liposomes for protein delivery: towards bleeding-free photothermally-assisted thrombolysis. J Control Release. 2021;337:212-23.
99. Refaat A, del Rosal B, Palasubramaniam J, Pietersz G, Wang X, Peter K, et al. Smart delivery of plasminogen activators for efficient thrombolysis; recent trends and future perspectives. Adv Ther. 2021;4(6):2100047.
100. Cicha I, Chauvierre C, Texier I, Cabella C, Metselaar JM, Szebeni J, et al. From design to the clinic: practical guidelines for translating cardiovascular nanomedicine. Cardiovasc Res. 2018;114(14):1714-27.
101. Iafisco M, Alogna A, Miragoli M, Catalucci D. Cardiovascular nanomedicine: the route ahead. Nanomedicine. 2019;14(19):2391-4.