

**AFYA - FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DE CRUZEIRO DO SUL**  
**Curso de Graduação em Medicina**

ÉRIC RAMON PAIXÃO DA SILVA

MARIA FERNANDA FARIAS BRITO

**NANOMEDICINA E AVC: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA SOBRE OS  
AVANÇOS TERAPÊUTICOS E EFEITOS NEUROPROTETORES**

**CRUZEIRO DO SUL  
2025**

ÉRIC RAMON PAIXÃO DA SILVA  
MARIA FERNANDA FARIAS BRITO

## **NANOMEDICINA E AVC: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA SOBRE OS AVANÇOS TERAPÊUTICOS E EFEITOS NEUROPROTETORES**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao Curso de Medicina da Afya  
– Faculdade de Medicina de Cruzeiro do  
Sul, como requisito para conclusão do  
Módulo Trabalho de Conclusão de Curso II.

Orientador(a): Prof.<sup>a</sup> Ma. Ana Paula  
Vilanova Negreiros

Coorientador(a): Prof. Me. Felipe  
Barbosa Gomes

**CRUZEIRO DO SUL  
2025**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação - CIP  
Afya Cruzeiro do Sul, Biblioteca, Processos Técnicos

S586n Silva, Éric Ramon Paixão da.  
Nanomedicina e AVC: uma revisão sistemática sobre os avanços  
terapêuticos e efeitos neuroprotetores / Éric Ramon Paixão da Silva,  
Maria Fernanda Farias Brito. – Cruzeiro do Sul, AC, 2025.  
36 f.

Orientadora: Ana Paula Vilanova Negreiros  
Coorientador: Felipe Barbosa Gomes

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina) –  
Faculdade de Ciências Médicas, Cruzeiro do Sul, AC.

1. Acidente vascular cerebral isquêmico. 2. Nanotecnologia. 3.  
Farmacocinética. 4. Neuroproteção. I. Brito, Maria Fernanda Farias. II.  
Título.

CDU: 616.831-085

**Bibliotecária: Maiane Rafaela Silva de Oliveira, CRB 11/1265/O**

ÉRIC RAMON PAIXÃO DA SILVA  
MARIA FERNANDA FARIAS BRITO

**NANOMEDICINA E AVC: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA SOBRE OS AVANÇOS  
TERAPÊUTICOS E NEUROPROTETORES**

Aprovado em 26/06/25

**BANCA EXAMINADORA**

Ana Paula Vilanova Negreiros

Prof.<sup>a</sup> Ma. Ana Paula Vilanova Negreiros (presidente/orientadora)  
Afya - Faculdade de Ciências Médicas de Cruzeiro do Sul

Adriele K. Oliveira

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Adriele Karlokoski Cunha de Oliveira (membro titular)  
Afya - Faculdade de Ciências Médicas de Cruzeiro do Sul

Aline Feitosa de Souza

Prof.<sup>a</sup> Esp. Aline Feitosa (membro titular)  
Afya - Faculdade de Ciências Médicas de Cruzeiro do Sul

**CRUZEIRO DO SUL  
2025**

## DEDICATÓRIA

Dedicamos este trabalho aos nossos respectivos pais e familiares, pelo apoio contínuo durante nossa formação.

Aos professores e colegas que contribuíram para nosso desenvolvimento acadêmico ao longo da graduação.

E a todos, em especial nossa orientadora que, de alguma forma, estiveram presentes e contribuíram para a construção deste trabalho.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradecemos primeiramente a Deus, por nos ter dado força, saúde e perseverança para seguirmos firmes em cada desafio enfrentado. À nossas respectivas famílias, nossos portos seguros, agradecemos pelo amor incondicional, pelos conselhos nos momentos de dúvida e pelo apoio constante em cada passo da nossa jornada. Aos nossos professores e orientadores, especialmente Prof.<sup>a</sup> Ma. Ana Paula Vilanova Negreiros, nosso sincero agradecimento por toda dedicação, paciência e orientação ao longo do desenvolvimento deste trabalho. Suas contribuições foram essenciais para que este projeto se tornasse realidade. Aos colegas e amigos que estiveram ao nosso lado nos dias bons e ruins, dividindo angústias, conquistas, madrugadas de estudo e risadas que tornaram tudo mais leve — nossa gratidão eterna. Por fim, agradecemos a todos que, de alguma forma, contribuíram para a construção deste trabalho. Cada gesto, conselho ou incentivo fez diferença.

## RESUMO

BRITO, Maria Fernanda; SILVA, Éric Ramon. **Nanomedicina e AVC: Uma Revisão Sistemática sobre os avanços terapêuticos e efeitos neuroprotetores**. 33 f. TCC II - Trabalho de Conclusão de Curso. (Graduação em Medicina) – Afya – Faculdade de Ciências Médicas de Cruzeiro do Sul, Acre, Brasil, 2025.

**INTRODUÇÃO:** O Acidente Vascular Cerebral Isquêmico (AVCi) representa uma das principais causas de morbimortalidade no mundo. O tratamento atual com rt-PA enfrenta limitações como curta meia-vida, risco de hemorragia e dificuldade de atravessar a barreira hematoencefálica (BHE). Nesse contexto, a nanotecnologia surge como alternativa promissora. **OBJETIVOS:** Avaliar como as nanopartículas (NPs) contribuem para superar barreiras farmacológicas no tratamento do AVCi, melhorar a farmacocinética do rt-PA e investigar seu potencial neuroprotetor. **METODOLOGIA:** Revisão sistemática conduzida segundo as diretrizes PRISMA e estratégia PICO. A busca foi realizada nas bases PubMed Central e Google Acadêmico, com inclusão de estudos publicados nos últimos cinco anos que abordassem NPs associadas ao rt-PA em modelos clínicos ou experimentais de AVCi. **RESULTADOS:** Foram incluídos 26 estudos. As NPs, como lipossomas, partículas poliméricas e magnéticas, mostraram-se eficazes em aumentar a meia-vida plasmática, promover liberação controlada do rt-PA e melhorar sua distribuição no SNC (Sistema Nervoso Central). Em modelos animais, observaram-se efeitos neuroprotetores como redução de espécies reativas de oxigênio e preservação da BHE. **DISCUSSÃO:** Os resultados indicam que as NPs potencializam a eficácia do rt-PA e reduzem seus efeitos adversos. No entanto, a predominância de estudos pré-clínicos e a heterogeneidade metodológica limitam a aplicação imediata dos achados na prática clínica. **CONSIDERAÇÕES FINAIS:** A nanotecnologia apresenta grande potencial no tratamento do AVCi, com avanços na farmacocinética e neuroproteção. Ainda assim, são necessários mais estudos clínicos e padronização das estratégias para viabilizar sua implementação segura e eficaz.

**Palavras Chave:** rt-PA; nanotecnologia; farmacocinética; AVCi.

## ABSTRACT

BRITO, Maria Fernanda; SILVA, Éric Ramon. **Nanomedicine and stroke: a systematic review on therapeutic advances and neuroprotective effects.** 33 f. TCC II – Trabalho de Conclusão de Curso. (Medical degree) – Afya – Faculdade de Ciências Médicas de Cruzeiro do Sul, Acre, Brazil, 2025.

**INTRODUCTION:** Ischemic Stroke (IS) is one of the leading causes of global morbidity and mortality. The current therapy with recombinant tissue-type plasminogen activator (rt-PA) is limited by its short half-life, hemorrhagic risk and poor penetration of the blood–brain barrier (BBB). Nanotechnology therefore emerges as a promising alternative. **OBJECTIVES:** To assess how nanoparticles (NPs) can overcome pharmacological barriers in IS treatment, enhance rt-PA pharmacokinetics and provide neuroprotective benefits. **METHODS:** Systematic review conducted in accordance with PRISMA guidelines and the PICO strategy. Searches were run in PubMed Central and Google Scholar for the past five years, selecting studies that combined NPs with rt-PA in clinical or experimental IS models. **RESULTS:** Twenty-six studies met the inclusion criteria. Liposomes, polymeric and magnetic NPs prolonged rt-PA plasma half-life, enabled controlled drug release and improved central nervous system distribution. Animal models also showed neuroprotective effects such as reduced reactive oxygen species and preservation of the BBB. **DISCUSSION:** Evidence indicates that NPs boost rt-PA efficacy while mitigating adverse effects. However, the dominance of pre-clinical data and methodological heterogeneity still restrict immediate clinical translation. **CONCLUSIONS:** Nanotechnology holds substantial potential to advance IS therapy by refining rt-PA pharmacokinetics and adding neuroprotection. Further clinical trials and standardized protocols are essential to ensure safe and effective implementation.

**Keywords:** rt-PA; nanotechnology; pharmacokinetics; Ischemic Stroke.

## LISTA DE FUGURAS

|                                                 |    |
|-------------------------------------------------|----|
| Figura 1: Imagem do Polígono de Willis .....    | 15 |
| Figura 2: Fisiopatologia do AVC isquêmico ..... | 16 |
| Figura 3: Mecanismo regulador da BHE .....      | 17 |
| Figura 4: Fluxograma PRISMA adaptado .....      | 22 |
| Figura 5: Desafios enfrentados pelo rt-PA ..... | 23 |
| Figura 6: Tipos de nanopartículas .....         | 24 |
| Figura 7: Partículas biomiméticas .....         | 25 |

## LISTA DE SIGLAS

| <b>Sigla</b>          | <b>Significado</b>                                                    |
|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| AVC                   | Acidente Vascular Cerebral                                            |
| AVCI                  | Acidente Vascular Cerebral Isquêmico                                  |
| AVE                   | Acidente Vascular Encefálico                                          |
| BHE                   | Barreira Hematoencefálica                                             |
| ERO                   | Espécie Reativa de Oxigênio                                           |
| FDA                   | Food and Drug Administration                                          |
| Fuco-SPs              | Fucoidana-Dextrana                                                    |
| MBs                   | Microbolhas                                                           |
| MeSH                  | Medical Subject Headings                                              |
| MMB                   | Microbolhas magnéticas                                                |
| MNPs                  | Nanopartículas magnéticas                                             |
| MRs                   | Microrods magnéticos                                                  |
| NIHSS                 | National Institutes of Health Stroke Scale                            |
| NPs                   | nanopartículas                                                        |
| PICO                  | Population, Intervention, Comparison, Outcome                         |
| PLGA                  | Poli(lático-co-glicólico)                                             |
| PMNP                  | Nanopartículas magnéticas de poli(lático-co-glicólico)                |
| PRISMA                | Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and<br>Meta-Analyses |
| RM                    | Ressonância Magnética                                                 |
| RNA                   | Ácido Ribonucleico                                                    |
| rt-PA                 | Ativador do Plasminogênio Tecidual Recombinante                       |
| TC                    | Tomografia Computadorizada                                            |
| RM                    | Ressonância Magnética                                                 |
| SiO <sub>2</sub> -MNP | Nanopartículas Magnéticas de Sílica                                   |
| SNC                   | Sistema Nervoso Central                                               |
| SPIONs                | Nanopartículas de óxido de ferro superparamagnéticas                  |
| TC                    | Tomografia Computadorizada                                            |

## SUMÁRIO

|    |                            |    |
|----|----------------------------|----|
| 1. | INTRODUÇÃO .....           | 12 |
| 2. | REFERENCIAL TEÓRICO .....  | 13 |
| 3. | METODOLOGIA.....           | 18 |
| 4. | RESULTADOS .....           | 20 |
| 5. | DISCUSSÃO .....            | 29 |
| 6. | CONSIDERAÇÕES FINAIS ..... | 30 |
|    | Referências.....           | 32 |

## 1. INTRODUÇÃO

O Acidente Vascular Cerebral (AVC) isquêmico, caracterizado pela interrupção do fluxo sanguíneo cerebral, representa 87% dos casos de AVC e é uma das principais causas de morbimortalidade mundial (NORRIS, 2019). Seu tratamento convencional com rtPA (ativador do plasminogênio tecidual) enfrenta desafios críticos: janela terapêutica restrita (4,5 horas), baixa especificidade para o trombo, risco elevado de hemorragias sistêmicas e dificuldade em atravessar a barreira hematoencefálica (BHE) (POWERS et al., 2019). Essas limitações farmacocinéticas reduzem sua eficácia clínica, tornando urgente o desenvolvimento de estratégias terapêuticas complementares.

A nanotecnologia emerge como alternativa para superar essas barreiras. Nanopartículas (NPs) poliméricas (como PLGA), lipossomas e sistemas magnéticos têm sido investigados para encapsular o rtPA, prolongar sua meia-vida plasmática e direcioná-lo seletivamente ao trombo (CORREA-PAZ et al., 2021). Estudos demonstram que essas formulações reduzem a dose sistêmica necessária, minimizam efeitos hemorrágicos e ampliam a janela terapêutica (ZHANG et al., 2024). Além disso, partículas funcionalizadas com ligantes (como peptídeos antifibrina) permitem liberação controlada por estímulos locais (pH, enzimas), aumentando a segurança do tratamento (FUKUTA et al., 2022).

Paralelamente, as NPs associam efeitos neuroprotetores não observados com o rtPA convencional, como proteção contra estresse oxidativo e preservação da integridade da BHE (LI et al., 2022). No entanto, desafios persistem, como a complexidade na padronização das NPs e a necessidade de estudos translacionais (KHAN et al., 2020).

Diante disso, o objetivo do presente trabalho é descrever como os avanços da nanotecnologia contribuem para superar as barreiras farmacológicas no manejo do AVC isquêmico, bem como identificar os principais desafios que limitam a eficácia do tratamento convencional; sintetizar o papel das NPs na modulação da farmacocinética dos fármacos utilizados nesta condição; e avaliar o potencial neuroprotetor das nanotecnologias implementadas.

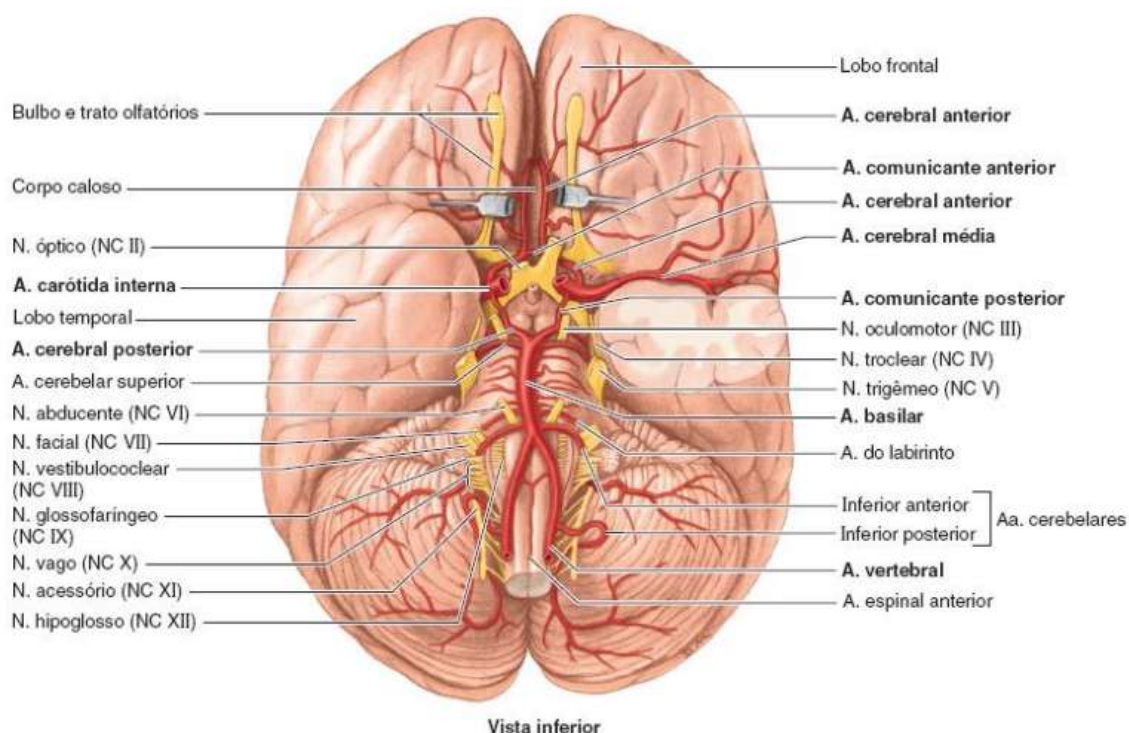
## 2. REFERENCIAL TEÓRICO

O Acidente Vascular Cerebral é uma doença amplamente reconhecida e responsável por ser a segunda causa mais comum de morte e incapacidade física em todo o mundo. Essa condição é predominante em países em desenvolvimento, o que se justifica pela presença de fatores de risco (hipertensão arterial sistêmica, diabetes, tabagismo, dislipidemia, exposição à poluição do ar, baixa frequência de atividade física, hábitos alimentares inadequados, consumo excessivo de álcool, entre outros) que prevalecem nessas regiões (KURIAKOSE; XIAO, 2020).

Dentre as classificações do AVC, delimita-se o de origem isquêmica e hemorrágica, cuja manifestação clínica não é diferenciável, variando apenas quanto ao local afetado. Entretanto, mesmo com essa distinção, a sintomatologia prossegue com alguns achados clássicos, como a perda de força e sensibilidade nos membros, alterações de visão e dificuldade de fala. É importante enfatizar que, o quadro clínico tanto no isquêmico quanto no hemorrágico, é agudo e de caráter abrupto. Outra característica relevante é a predominância do AVC do tipo isquêmico em relação ao subtipo hemorrágico, decorrente da fisiopatologia e fatores de risco de ambos os acometimentos, onde ocorre, respectivamente, a obstrução de uma artéria gerando hipóxia tecidual e o rompimento de um vaso sanguíneo (KURIAKOSE; XIAO, 2020).

Portanto, é de suma importância entender as vertentes do tipo mais comum, ou seja, o AVC isquêmico. Segundo Kuriakose (2020), antes de entender a fisiopatologia da doença, é importante conhecer a anatomia, mais precisamente a vascularização encefálica, composta pelas carótidas internas, artérias vertebrais e suas ramificações. Esse esquema anatômico é representado pelo Polígono de Willis (Figura 1).

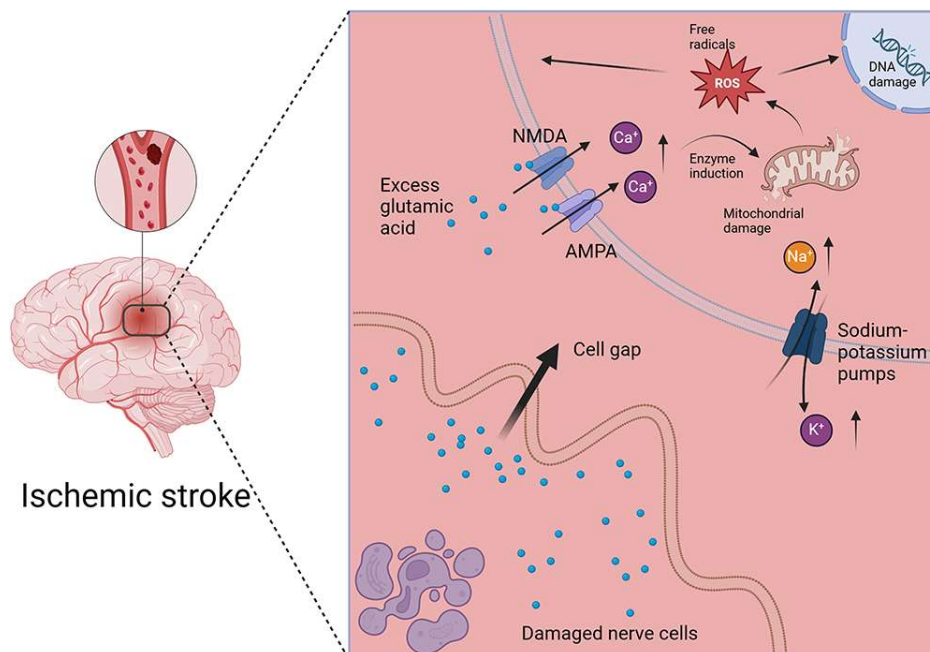
**Figura 1: Imagem do Polígono de Willis**



Fonte: MOORE, K. 2022.

Em relação à fisiopatologia, é importante destacar a necessidade de nutrição, oxigenação e glicose para os tecidos, a fim de que a unidade morfológica funcional do encéfalo, o neurônio, exerça as atividades metabólicas necessárias para a homeostase corporal (KURIAKOSE; XIAO, 2020). Assim, quando ocorre um processo oclusivo nas artérias responsáveis pelo transporte nutritivo através do sangue, é desencadeado um fenômeno chamado de hipóxia (Figura 2), cujas consequências incluem infarto tecidual na área afetada, seguido por necrose e fibrose (CORREAPAZ, 2021). Portanto, este episódio de baixa perfusão sanguínea promove achados anatomopatológicos como edema cerebral, neuroinflamação e morte neuronal (CORREA-PAZ, 2021). Por isso, é essencial um rápido diagnóstico e tratamento desta condição comum em emergências neurológicas.

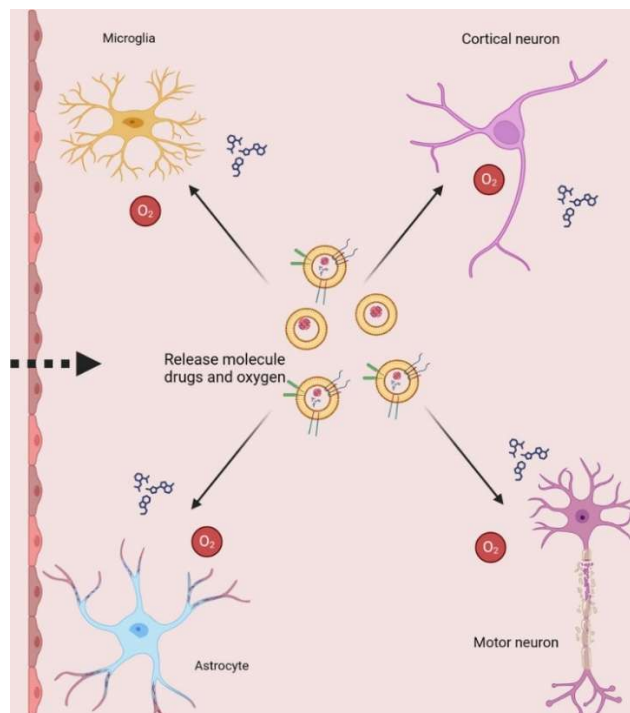
**Figura 2: Fisiopatologia do AVC isquêmico**



Fonte: ZHANG, Q., et al, 2024.

Diante do quadro clínico de AVC, o tempo é crucial tanto para um diagnóstico rápido quanto para uma conduta terapêutica imediata. No diagnóstico, são utilizadas diversas escalas, como a de Cincinnati e NIHSS; entretanto, esses métodos não esclarecem o subtipo do AVC, sendo indispensável o uso de exames de imagem, como a Tomografia de Crânio (TC) e a Ressonância Magnética (RM). Contudo, a utilização desses aparelhos requer o uso de contraste endovenoso, cuja eficácia é reduzida por fatores como a barreira hematoencefálica, que regula a entrada de substâncias do sangue para o SNC (Figura 3).

**Figura 3: Mecanismo regulador da BHE**



Fonte: Adaptado de ZHANG, Q., et al, 2024.

A aplicação da nanotecnologia no Acidente Vascular Cerebral Isquêmico (AVCI), vai além de perspectivas terapêuticas e tem sido explorada no diagnóstico, especialmente por meio do desenvolvimento de NPs como agentes de contraste para ressonância magnética (DILNAWAZ *et al.*, 2018). De acordo com Dilnawaz (2018), essas NPs revestidas têm mostrado potencial para o rastreamento de células envolvidas na recuperação do AVC, proporcionando uma abordagem promissora para melhorar o diagnóstico precoce e a monitoração da eficácia do tratamento, contribuindo significativamente para a prática clínica e os resultados clínicos dos pacientes com AVC.

Atualmente, o alteplase, um ativador do plasminogênio tecidual recombinante (rt-PA), é o único agente trombolítico aprovado pelas diretrizes da American Heart Association (AHA) para o tratamento emergencial do AVC isquêmico agudo. No entanto, apesar de sua eficácia, esse fármaco apresenta limitações, como uma janela terapêutica estreita e risco de hemorragia, o que impulsiona pesquisas por alternativas, como a tenecteplase.

Conforme Kuriakose (2020), “a eficiência dos fármacos trombolíticos depende de fatores como a idade do coágulo, a especificidade do agente trombolítico para a fibrina e a presença e meia-vida de anticorpos neutralizantes”.

Por isso, o uso do alteplase exige critérios rigorosos, incluindo o tempo limite para administração, o que muitas vezes dificulta seu emprego imediato e eficaz. Esses desafios destacam os obstáculos no tratamento e diagnóstico do AVC, reforçando a necessidade de estratégias complementares, como a nanotecnologia.

A nanotecnologia é um campo multidisciplinar que integra ciência e engenharia para criar materiais ou sistemas em escala nanométrica com diversas aplicações, incluindo a produção de bens de consumo, fabricação de automóveis, cosméticos e produtos militares (DILNAWAZ, 2018). Nesse sentido, a implementação da nanotecnologia na medicina tem sido revolucionária desde a década de 1980 (CONTERA, 2020). Segundo Dilhawaz (2018), o termo 'nanomedicina' foi criado para as aplicações da nanotecnologia no tratamento, diagnóstico e monitoramento de doenças relacionadas à saúde humana". Nesse contexto, segundo Correa-Paz (2021), para serem considerados nanomateriais, devem medir cerca de 100 nanômetros, enquanto na nanomedicina, a definição é mais flexível e pode incluir, por exemplo, um nanofármaco com 200 nanômetros ou mais.

A nanomedicina, um campo interdisciplinar que combina nanotecnologia e medicina, tem emergido como uma ferramenta promissora para aprimorar a eficácia terapêutica e reduzir os efeitos adversos dos medicamentos (DAVIS *et al.*, 2008). Este campo tem sido impulsionado pelo desenvolvimento de sistemas de entrega de medicamentos baseados em nanomateriais, oferecendo vantagens únicas, como controle preciso da liberação de fármacos, aumento da biodisponibilidade e aprimoramento na distribuição tecidual (BLANCO; SHEN; FERRARI, 2015).

As plataformas nanotecnológicas oferecem uma entrega aprimorada de medicamentos, aproveitando características como solubilidade em água, alta área superficial, controle de tamanho de partícula, biocompatibilidade e liberação controlada (DILNAWAZ *et al.*, 2018). Tais propriedades podem resultar em uma resposta terapêutica mais eficaz e redução dos efeitos colaterais associados à administração convencional de fármacos.

Lipossomas e outros nanocarreadores têm sido amplamente investigados como estratégias para melhorar a farmacocinética dos medicamentos (BOBO *et al.*, 2016). Por exemplo, lipossomas carregados com rt-PA demonstraram uma

dissolução de coágulos mais eficiente em comparação com rt-PA isolado, destacando suas propriedades vantajosas, como biodegradabilidade, compatibilidade biológica e baixa imunogenicidade (DILNAWAZ *et al.*, 2018).

Estudos recentes ressaltam o potencial da nanomedicina para promover a neuroproteção após AVC (DILNAWAZ *et al.*, 2018). O uso de nanopartículas permite desenvolver medicamentos encapsulados, reduzindo doses terapêuticas e efeitos colaterais, além de superar a barreira hematoencefálica para direcionar a região neuronal afetada. Essa abordagem oferece novas perspectivas para o tratamento do AVC. Além disso, a nanomedicina tem sido empregada para superar barreiras biológicas que limitam a absorção e distribuição de fármacos no organismo (CORREA-PAZ, 2021). Nanocarreadores funcionalizados com ligantes específicos têm mostrado potencial para facilitar a penetração em tecidos-alvo ou atravessar barreiras biológicas, como a barreira hematoencefálica, abrindo novas possibilidades para o tratamento de condições cerebrovasculares, como o AVC isquêmico (CORREA-PAZ, 2021).

Além das melhorias na farmacocinética dos fármacos, a nanomedicina oferece oportunidades para a personalização do tratamento (DILNAWAZ; ACHARYA; SAHOO, 2018). A capacidade de modular as propriedades dos nanocarreadores permite adaptar a entrega de medicamentos às necessidades individuais de cada paciente (DREADEN *et al.*, 2012), levando a terapias mais eficazes, com menos efeitos colaterais, e melhores resultados clínicos e qualidade de vida para os pacientes.

### **3. METODOLOGIA**

#### **3.1 Tipo de estudo:**

Trata-se de uma revisão sistemática conduzida com base nas diretrizes do protocolo PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). Como referencial metodológico, foi adotada a estratégia P.I.C.O., a fim de garantir uma abordagem estruturada e reprodutível.

#### **3.2 Coleta de dados:**

A busca foi realizada na base de dados PubMed Central, por meio da combinação de termos do vocabulário controlado MeSH com palavras-chave

relevantes, utilizando operadores booleanos para refinar os resultados. O termo central da pesquisa foi "Tissue Plasminogen Activator", associado aos descritores "Nanotechnology", "Ischemic Stroke" e "Pharmacokinetics", utilizando o operador OR.

Os critérios de elegibilidade incluíram ensaios clínicos randomizados, estudos de coorte prospectivos e revisões sistemáticas publicados nos últimos cinco anos, no idioma inglês ou português, com texto completo disponível. Foram considerados estudos com pacientes diagnosticados com AVC isquêmico ou modelos animais pertinentes. As intervenções de interesse incluíram o uso de nanotecnologia na administração de alteplase, sendo comparadas a terapias convencionais ou placebo. Os desfechos analisados envolveram parâmetros farmacocinéticos e marcadores clínicos de eficácia e segurança.

### **3.2.1 Estratégia PICO:**

A formulação da pergunta de pesquisa seguiu a estratégia PICO (Paciente, Intervenção, Comparação e Desfecho), visando orientar de forma estruturada a seleção e análise dos estudos, sendo: P – pacientes com AVC isquêmico ou modelos animais com isquemia cerebral; I – uso de nanotecnologia para administração de alteplase; C – terapias convencionais ou placebo; O – desfechos farmacocinéticos, eficácia clínica e efeitos neuroprotetores. Essa abordagem permitiu refinar os critérios de busca e selecionar evidências científicas pertinentes à temática da nanotecnologia no tratamento do AVC isquêmico.

### **3.3 Análise dos dados:**

A seleção dos estudos foi realizada de forma independente por dois pesquisadores, conforme protocolo predefinido, garantindo consistência na triagem. As discordâncias foram resolvidas com auxílio de um terceiro revisor. Os dados extraídos foram organizados na plataforma Zotero 6.0.36, incluindo informações sobre características metodológicas, intervenções utilizadas e resultados obtidos, permitindo uma análise comparativa fundamentada. A heterogeneidade metodológica dos estudos inviabilizou a realização de metanálise.

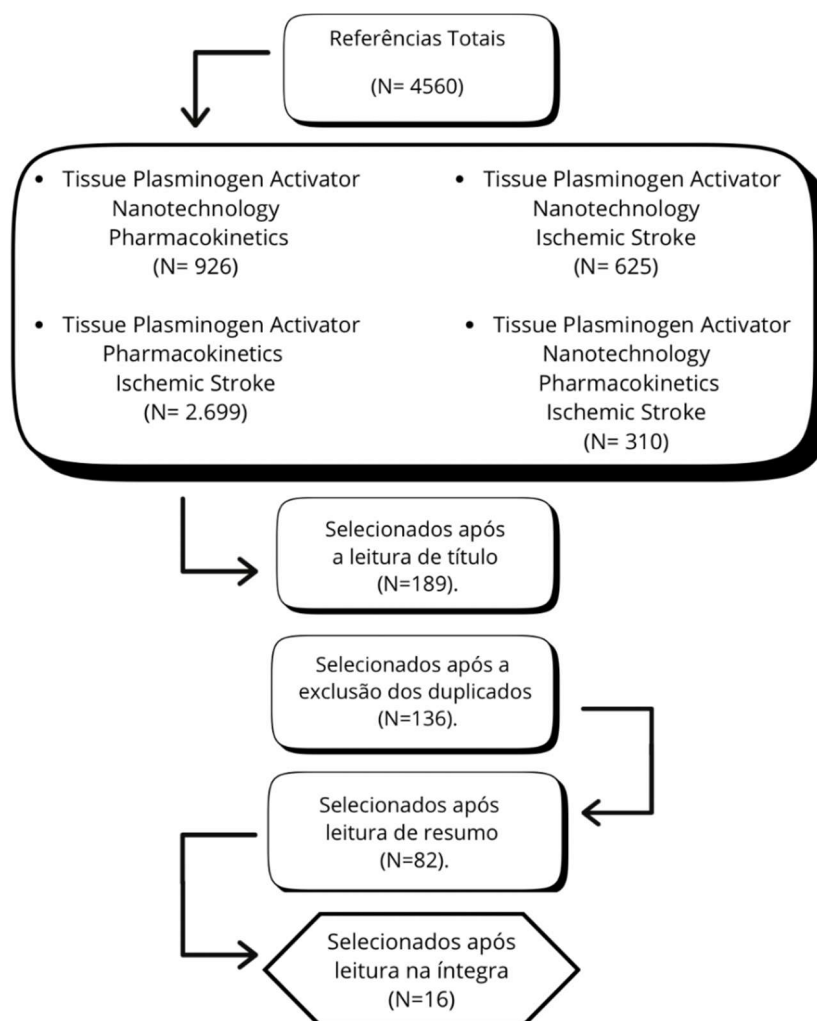
### **3.4 Aspectos éticos:**

Toda a revisão respeitou as diretrizes éticas aplicáveis à pesquisa documental, utilizando apenas material de domínio público devidamente referenciado. Não houve envolvimento direto com seres humanos, o que isenta a necessidade de submissão a comitê de ética. Ainda assim, foram observadas normas de integridade científica e propriedade intelectual.

## **4. RESULTADOS**

A síntese dos dados foi realizada de forma quantitativa, com descrição dos principais achados. O processo de seleção dos artigos foi representado conforme o fluxograma PRISMA (Figura 4). Inicialmente, foram identificados 4.560 estudos na base de dados PubMed. Após a remoção de duplicatas e a triagem por título e resumo, 82 estudos foram selecionados para leitura na íntegra. Destes, 26 artigos foram incluídos, pois demonstraram como a nanotecnologia auxilia a farmacocinética do rt-PA a superar as barreiras terapêuticas, das quais se destacam a curta meia-vida plasmática, a travessia da BHE, a janela terapêutica restrita e o risco aumentado de hemorragia sistêmica (Figura 5). As estratégias nanotecnológicas propostas nos estudos visam contornar esses entraves por meio do encapsulamento do rt-PA em diferentes sistemas de liberação, capazes de promover maior estabilidade, liberação controlada e direcionamento ativo ao local do trombo.

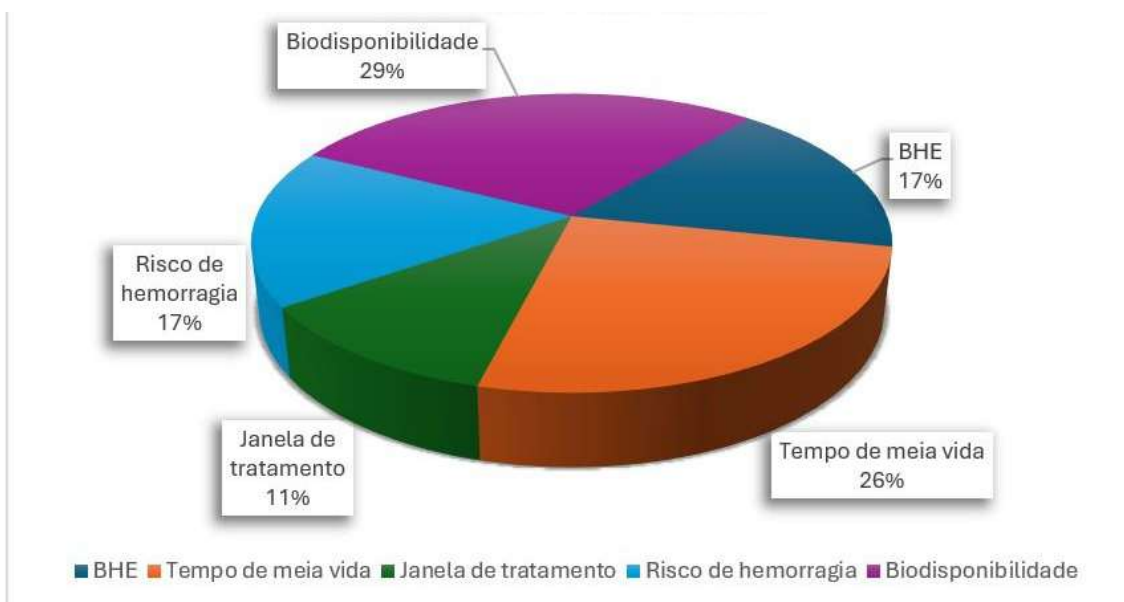
**Figura 4: Fluxograma PRISMA adaptado**



Fonte: Adaptado de *Fluxograma PRISMA*, 2020.

Entre as abordagens analisadas, observou-se o uso de diversos tipos de NPs, incluindo nanopartículas poliméricas como as baseadas em ácido poli(lático-co-glicólico) (PLGA), lipossomas, nanopartículas lipídicas sólidas e NPs magnéticas (Figura 6). Em alguns estudos, essas partículas foram funcionalizadas com ligantes específicos, como peptídeos alvo de fibrina ou anticorpos monoclonais, com o intuito de melhorar a adesão seletiva às regiões trombóticas e otimizar a biodistribuição do rt-PA. Esse direcionamento ativo permitiu redução significativa na dose sistêmica necessária para obtenção de efeitos trombolíticos eficazes, o que, por sua vez, se associou a menores taxas de complicações hemorrágicas em modelos *in vivo*.

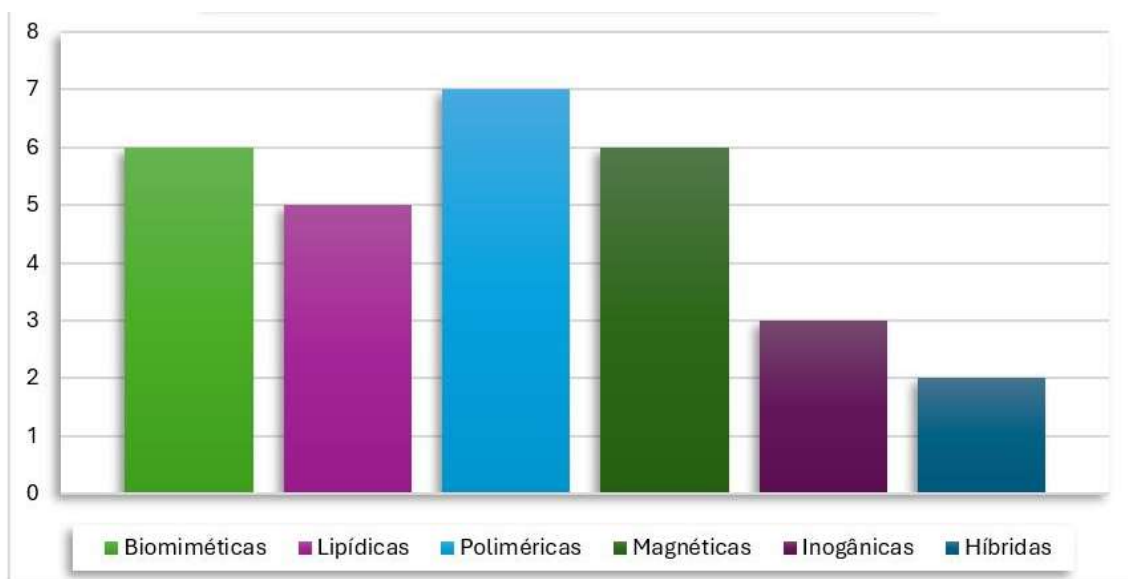
**Figura 5: Desafios enfrentados pelo rt-PA**



Fonte: Dados adaptados dos artigos incluídos na revisão<sup>1-16</sup>.

Em relação aos parâmetros farmacocinéticos, os estudos relataram aumento da meia-vida plasmática do rt-PA, elevação da concentração do fármaco no sítio de ação e redução do clearance sistêmico. Estes achados foram mais expressivos nos modelos que empregaram sistemas com liberação sustentada ou sensíveis a estímulos específicos, como pH, temperatura, campos magnéticos externos e biomarcadores de coagulação. Comparado à administração convencional de rt-PA, os sistemas nanotecnológicos promoveram um perfil farmacocinético mais favorável, com potencial para ampliar a janela terapêutica e permitir intervenções mais seguras mesmo após o período de 4,5 horas tradicionalmente recomendado.

**Figura 6: Tipos de nanopartículas**

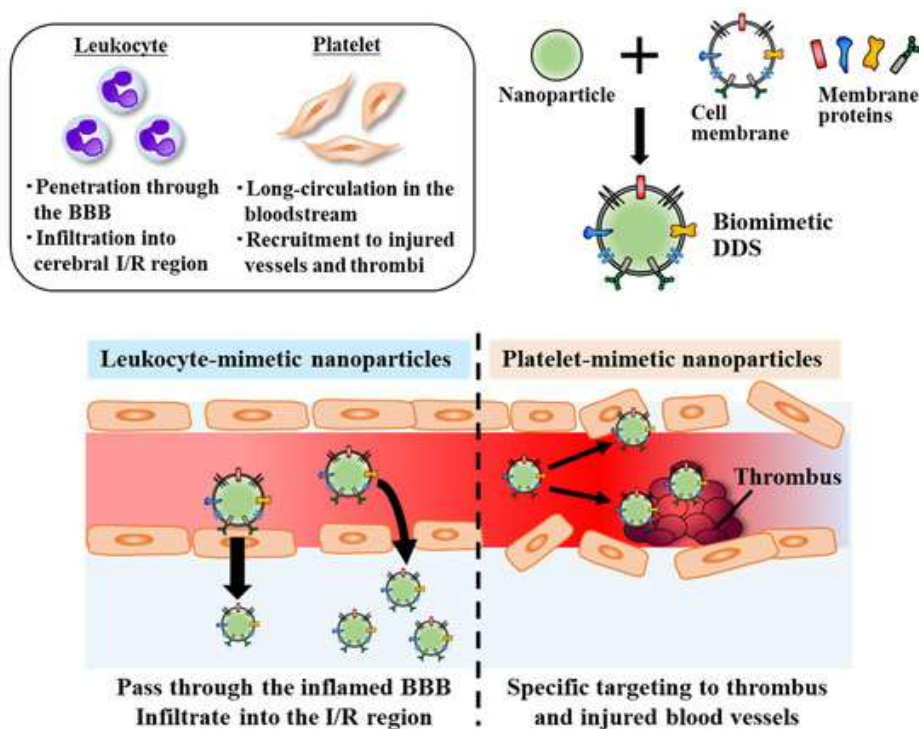


Fonte: Dados adaptados dos artigos incluídos na revisão<sup>1-16</sup>.

Além dos aspectos farmacocinéticos, alguns artigos relataram evidências de efeitos neuroprotetores atribuídos às formulações nanotecnológicas. Esses efeitos foram observados em modelos animais de AVC isquêmico e incluíram a minimização ou anulação da liberação de Espécies Reativas de Oxigênio (ERO), atenuação da resposta inflamatória, preservação da integridade da barreira hematoencefálica e melhor desempenho funcional em testes comportamentais. Em alguns casos, tais benefícios foram associados ao uso de nanopartículas híbridas contendo, além do rt-PA, agentes antioxidantes ou anti-inflamatórios co-encapsulados.

O uso de nanocarreadores tem revolucionado a terapia do AVC isquêmico ao superar as limitações farmacocinéticas do rt-PA. Estes sistemas inteligentes combinam estratégias inovadoras para otimizar a ação trombolítica, embora ainda enfrentem desafios significativos. As nanopartículas biomiméticas, inspiradas em estruturas biológicas como membranas de plaquetas ou leucócitos, mimetizam células para evitar a fagocitose pelo sistema imune e direcionar-se especificamente ao trombo, contornando parcialmente a Barreira Hematoencefálica (BHE) - um dos principais obstáculos na terapia do AVC (Figura 7).

**Figura 7: Partículas biomiméticas**



Fonte: FUKUTA, T., et al, 2022.

As partículas magnéticas avançadas, com núcleos de óxido de ferro ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) revestidos com sílica ou ouro, oferecem múltiplas vantagens: o revestimento de sílica previne a agregação em fluidos biológicos, a funcionalização com ouro adiciona propriedades fotoativas, e permitem direcionamento magnético externo de alta precisão. Já os lipossomas ecogênicos inteligentes, que encapsulam rt-PA de forma eficiente e respondem a múltiplos estímulos (pH, enzimas, ultrassom), representam um dos sistemas mais promissores, especialmente quando combinados com microbolhas magnéticas ( $\text{MMB-SiO}_2$ ) para controle espacial e temporal da liberação.

Entre os desafios críticos, a dificuldade de ultrapassar a BHE permanece como um dos maiores obstáculos, sendo abordada através de soluções como conjugação com peptídeos TAT, sistemas biomiméticos baseados em vesículas de leucócitos e controle preciso da liberação. Problemas de estabilidade e atividade farmacológica são resolvidos com encapsulamento em PLGA, sistemas de conjugação não covalentes (avidina-biotina) e revestimentos com PEG. A dualidade segurança-eficácia vem sendo melhorada por sistemas "duplo-

estímulo", liberação controlada por múltiplos gatilhos e formulações como nanogéis de quitosana.

Em resumo, a nanotecnologia oferece ferramentas poderosas para transformar o tratamento do AVC isquêmico, com sistemas cada vez mais sofisticados de entrega de rt-PA. Embora desafios como a seletividade para a penumbra isquêmica e a compatibilidade com a BHE persistam, as soluções emergentes demonstram potencial para superar essas limitações, como detalhado no (Quadro 1) a seguir que sistematiza e sintetiza os avanços mais recentes.

### Quadro 1 - Resultados da pesquisa

(Continua)

| Título do Artigo                                                                                                              | Tipo de nanopartículas                         | Desafios enfrentados                                               | Mecanismo de ação                                                                  | Autor, ano e país                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| Advances in Nano-Functional Materials in Targeted Thrombolytic Drug Delivery                                                  | Biomiméticos, poliméricas e magnéticas (MNPs). | BHE, tempo de meia vida e risco de hemorragia                      | Encapsulamento, que permite o transporte pela BHE, e liberação gradual do fármaco. | REN, T., et al, 2024.<br>China.    |
| Advances in the research of nano delivery systems in ischemic stroke                                                          | Biomiméticas.                                  | BHE, janela terapêutica, biodisponibilidade e risco de hemorragia. | Direcionamento do fármaco até o trombo.                                            | LI, Y., et al, 2022.<br>China.     |
| Application and Utility of Liposomal Neuroprotective Agents and Biomimetic Nanoparticles for the Treatment of Ischemic Stroke | Inorgâncias, lipídicas e poliméricas.          | BHE e biodisponibilidade,                                          | Direcionamento até o trombo e proteção do fármaco contra degradação enzimática.    | FUKUTA, T., et al, 2022.<br>Japão. |

(Continua)

| <b>Título do Artigo</b>                                                                                                             | <b>Tipo de nanopartículas</b>                                                                                 | <b>Desafios enfrentados</b>                                   | <b>Mecanismo de ação</b>                                                                       | <b>Autor, ano e país</b>                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| Developing targeted antioxidant nanomedicines for ischemic penumbra: Novel strategies in treating brain ischemia-reperfusion injury | Biomiméticas (nanoplaquetas).                                                                                 | BHE e tempo de meia-vida,                                     | Entrega específica de plasminogênio.                                                           | HOU, Z., BRENNER, J., 2024.<br><br>China e Estados Unido |
| Innovations in Breaking Barriers: Liposomes as Near-Perfect Drug Carriers in Ischemic Stroke Therapy                                | Lipossomas.                                                                                                   | BHE e janela terapêutica.                                     | Transporte e entrega do rtPA.                                                                  | ZHANG, Q., et al, 2024.<br><br>China.                    |
| Magnetic Nanoparticles Mediated Thrombolysis-A Review                                                                               | MNPs                                                                                                          | Janela terapêutica, biodisponibilidade e risco de hemorragia. | Encapsulamento, transporte, liberação controlada e inibição de enzimas que degradam o fármaco. | ZHANG, B., JIANG, X., 2023<br><br>Estados Unidos         |
| Multiphysics Modelling and Simulation of Thrombolysis via Activated Platelet Targeted Nanomedicine                                  | Nanoveículas.                                                                                                 | Biodisponibilidade e risco de hemorragia.                     | Carreamento e aprimoramento rtPA.                                                              | GU, B., et al, 2022<br><br>Reino Unido.                  |
| Nanomaterials for stroke diagnosis and treatment                                                                                    | Nanopartículas de sílica (SiO <sub>2</sub> -MNP), nanoplaquetas, magnéticas (SPIONs), lipossomas e vesículas. | BHE e tempo de meia vida do rt-PA.                            | Transporte direcionado, encapsulamento, aprimoramento e liberação controlada.                  | LIU, Y., et al, 2024<br><br>China                        |

(Continua)

| <b>Título do Artigo</b>                                                                                                 | <b>Tipo de nanopartículas</b>                                                      | <b>Desafios enfrentados</b>              | <b>Mecanismo de ação</b>                                                                                 | <b>Autor, ano e país</b>                         |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Nanoparticles for Thrombolytic Therapy in Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis of Preclinical Studies | Poliméricas e carreadoras.                                                         | Biodisponibilidade e tempo de meia-vida. | Liberação controlada, proteção contra degradação precoce e impedimento da depuração hepática e renal.    | PREGO-DOMÍNGUE Z, J., et al, 2025<br><br>Espanha |
| Nanotechnology in Stroke: New Trails with Smaller Scales                                                                | Lipossomas, MNPs, poliméricas, nanoplaquetas, NPs de ouro e SiO <sub>2</sub> -MNP. | Tempo de meia-vida.                      | Direcionamento, encapsulamento e liberação controlada.                                                   | TOLJAN, K., et al, 2023<br><br>Estados Unidos    |
| New Approaches in Nanomedicine for Ischemic Stroke                                                                      | Lipossomas ecogênicos.                                                             | Biodisponibilidade.                      | Liberação de rt-PA mediante à estímulos internos e externos sendo eles químicos, mecânicos e magnéticos. | CORREA-PAZ, C., et al, 2021<br><br>Espanha       |
| Polymeric nanocarriers delivery systems in ischemic stroke for targeted therapeutic strategies                          | Fucoidana-dextrana (Fuco-SPs)                                                      | Biodisponibilidade.                      | Direcionamento e liberação do fármaco através da ligação à P-selectina.                                  | ZHU, L., et al, 2024<br><br>China                |

(Conclusão)

| <b>Título do Artigo</b>                                                                                                                                                            | <b>Tipo de nanopartículas</b>                                                                                                                       | <b>Desafios enfrentados</b>                                   | <b>Mecanismo de ação</b>                               | <b>Autor, ano e país</b>            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| Preparation of Peptide and Recombinant Tissue Plasminogen Activator Conjugated Poly (Lactic-Co-Glycolic Acid) (PLGA) Magnetic Nanoparticles for Dual Targeted Thrombolytic Therapy | Nanopartículas magnéticas de PLGA (PMNP)                                                                                                            | Biodisponibilidade e tempo de meia-vida.                      | Encapsulamento, direcionamento e liberação controlada. | CHEN, H., et al, 2020<br><br>Taiwan |
| Recent advances in nanomedicines for the treatment of ischemic stroke                                                                                                              | Biomiméticas (nanoplaque-tas) e poliméricas.                                                                                                        | Tempo de meia-vida e risco de sangramento                     | Direcionamento e liberação controlada.                 | LI, C., et al, 2021<br><br>Índia    |
| Targeted nano-delivery strategies for facilitating thrombolysis treatment in ischemic stroke                                                                                       | Microbolhas (MBs), lipossomas ecogênicos e termossensíveis, MNPs, MNPs de óxido de ferro, microrods magnéticos (MRs), microbolhas magnéticas (MMB). | Biodisponibilidade, tempo de meia-vida e risco de hemorragia. | Direcionamento e liberação controlada.                 | MA, H., et al, 2021<br><br>China    |
| Thrombus-Targeting Polymeric Nanocarriers and Their Biomedical Applications in Thrombolytic Therapy                                                                                | Nanopartículas de polissacarídeo.                                                                                                                   | Biodisponibilidade e tempo de meia-vida.                      | Direcionamento e liberação controlada.                 | GUAN, Q., et al, 2021<br><br>China  |

## 5. DISCUSSÃO

A presente revisão sistemática reuniu evidências robustas sobre o uso da nanotecnologia como estratégia promissora para otimizar a farmacocinética e os efeitos terapêuticos do rt-PA no tratamento do acidente vascular cerebral isquêmico (AVCi). Os principais achados apontaram que diferentes tipos de nanopartículas (NPs), como as poliméricas, lipídicas, magnéticas e biomiméticas, apresentam potencial para superar limitações tradicionais da terapia trombolítica, como a curta meia-vida plasmática, a janela terapêutica estreita e o risco elevado de hemorragia.

Esses resultados estão em consonância com os achados de Zhang et al. (2024), que demonstraram que lipossomas funcionalizados com rt-PA apresentaram maior eficácia na travessia da barreira hematoencefálica (BHE) e controle da liberação do fármaco. Da mesma forma, estudos como o de Ren et al. (2024) evidenciaram que nanopartículas biomiméticas são eficazes na redução da dose sistêmica necessária, o que pode minimizar os eventos adversos, como a transformação hemorrágica. Essa capacidade de liberação localizada e sustentada foi confirmada em modelos pré-clínicos, nos quais observou-se uma maior concentração do fármaco na região isquêmica com redução do clearance sistêmico.

Além disso, a atuação das NPs como plataformas neuroprotetoras, por meio do coencapsulamento de agentes antioxidantes ou anti-inflamatórios, reforça os achados de Hou e Brenner (2024), que destacam o papel das nanoplaquetas no controle do estresse oxidativo e na mitigação da lesão por reperfusão. Essa abordagem multifuncional — que alia trombólise e neuroproteção — se mostrou mais eficaz do que o uso isolado de rt-PA, especialmente em modelos experimentais que simulam a penumbra isquêmica.

Entretanto, a heterogeneidade dos estudos e a predominância de evidências pré-clínicas impõem limitações significativas quanto à translação desses resultados para a prática clínica. De acordo com Prego-Domínguez et al. (2025), apesar dos benefícios observados em modelos animais, a ausência de padronização metodológica e a variabilidade nos tipos de NPs dificultam a reprodutibilidade e a comparação direta entre os ensaios. Isso também foi

observado na presente revisão, que identificou uma ampla gama de materiais, estruturas e métodos de liberação utilizados.

Comparando com revisões anteriores, como a de Toljan et al. (2023), é possível perceber que há consenso quanto ao potencial das NPs em estender a janela terapêutica e ampliar a eficácia do rt-PA. No entanto, autores como Zhang e Jiang (2023) alertam para a necessidade de investigar os efeitos a longo prazo da exposição a nanopartículas magnéticas, incluindo toxicidade e reações imunológicas e aspectos que foram pouco abordados nos estudos selecionados.

Outro ponto relevante observado na presente revisão foi a aplicação de estratégias biomiméticas e multifuncionais, como as microbolhas magnéticas e nanogéis responsivos a estímulos (Correa-Paz et al., 2021). Essas tecnologias representam avanços significativos, uma vez que permitem maior controle espacial e temporal da liberação do rt-PA, possibilitando intervenções mais seguras em fases tardias do AVC.

Em suma, os dados analisados sugerem que a nanotecnologia representa uma abordagem promissora para otimizar a administração do rt-PA e ampliar sua segurança e eficácia. Entretanto, como destacado por Li et al. (2021), o caminho até a implementação clínica ainda exige uma sólida base de estudos translacionais, ensaios clínicos randomizados e regulamentações específicas para garantir sua viabilidade prática. O desenvolvimento de plataformas padronizadas, biocompatíveis e custo-efetivas poderá consolidar a nanotecnologia como um novo paradigma no tratamento do AVCi.

## **6. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

O presente estudo revisou sistematicamente os avanços da nanomedicina no tratamento do AVC isquêmico, com foco nos aspectos farmacocinéticos e no potencial neuroprotetores. A análise permitiu concluir que a nanotecnologia surge como uma ferramenta promissora para superar as barreiras farmacológicas tradicionais, como a baixa permeabilidade da BHE e a rápida depuração sistêmica dos fármacos. Nanopartículas NPs demonstraram capacidade de modular a farmacocinética de agentes terapêuticos, prolongando sua meia-vida e direcionando sua liberação para o tecido cerebral afetado, o que representa um avanço significativo em relação às terapias convencionais.

Quanto aos desafios do tratamento padrão, identificou-se que a janela terapêutica estreita e os efeitos colaterais sistêmicos continuam a limitar sua eficácia. Nesse contexto, as NPs como lipossomos e associações poliméricas mostraram potencial para minimizar esses obstáculos, especialmente através de funcionalizações com ligantes específicos como anticorpos e peptídeos os quais aumentam a precisão do direcionamento.

Sobre o potencial neuroprotetor, evidências apontam que nanotecnologias carreadoras de fármacos (como antioxidantes e agentes anti-inflamatórios) não apenas melhoram a biodisponibilidade, mas também reduzem a lesão por reperfusão e modulam vias de sinalização celular associadas à apoptose. No entanto, persistem desafios, como a heterogeneidade dos modelos experimentais e a necessidade de padronização de protocolos para tradução clínica segura.

## Referências

- BLANCO, E.; SHEN, H.; FERRARI, M. **Principles of nanoparticle design for overcoming biological barriers to drug delivery**. Nature biotechnology, v. 33, n. 9, p. 941-951, 2015.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Tempo precioso: minutos podem salvar vidas – 29/10, Dia Mundial do AVC (Acidente Vascular Cerebral)**. Biblioteca Virtual em Saúde MS, 2023. Disponível em: Acesso em: 14 jun. 2024.
- BOBO, D. *et al.* **Nanoparticle-based medicines: A review of FDA-approved materials and clinical trials to date**. Pharmaceutical Research, v. 33, n. 10, p. 2373-2387, 2016.
- CHEN, H.-A.; MA, Y.-H.; HSU, T.-Y.; CHEN, J.-P. **Preparation of peptide and recombinant tissue plasminogen activator conjugated poly(lactic-co-glycolic acid) (PLGA) magnetic nanoparticles for dual targeted thrombolytic therapy**. International Journal of Molecular Sciences, [S.l.], v. 21, n. 8, p. 2690, 2020. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/8/2690>. Acesso em: 18 maio 2025.
- CONTERA, S.; BERNARDINO DE LA SERNA, J.; TETLEY, T. D. **Biotechnology, nanotechnology and medicine**. Emerging topics in life sciences, v. 4, n. 6, p. 551– 554, 2020.
- CORREA-PAZ, C. *et al.* **New approaches in nanomedicine for ischemic stroke**. Pharmaceutics, v. 13, n. 5, p. 757, 2021.
- DAVIS, M. E. *et al.* **Nanoparticle therapeutics: an emerging treatment modality for cancer**. Nature Reviews Drug Discovery, v. 7, n. 9, p. 771-782, 2008.
- DREADEN, E. C. *et al.* **The golden age: gold nanoparticles for biomedicine**. Chemical Society Reviews, v. 41, n. 7, p. 2740-2779, 2012.
- DILNAWAZ, F.; ACHARYA, S.; SAHOO, S. K. **Recent trends of nanomedicinal approaches in clinics**. International journal of pharmaceutics, v. 538, n. 1–2, p. 263–278, 2018.
- EL HUSSEINI, N. *et al.* **Cognitive impairment after ischemic and hemorrhagic stroke: A scientific statement from the American heart association/American stroke association**. Stroke; a journal of cerebral circulation, v. 54, n. 6, 2023.

- FUKUTA, T.; OKU, N.; KOGURE, K. **Application and utility of liposomal neuroprotective agents and biomimetic nanoparticles for the treatment of ischemic stroke**. *Pharmaceutics*, [S.l.], v. 14, n. 2, p. 361, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14020361>. Acesso em: 18 maio 2025.
- GRECO, A. *et al.* **Antithrombotic therapy for primary and secondary prevention of ischemic stroke**. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 82, n. 15, p. 1538–1557, 2023.
- GU, B.; HUANG, Y.; MANCHESTER, E.; HUGHES, A.; THOM, S.; CHEN, R.; XU, X. Y. **Multiphysics modelling and simulation of thrombolysis via activated platelet-targeted nanomedicine**. *Pharmaceutical Research*, [S.l.], v. 39, p. 41–56, 2022. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11095-021-03161-2>. Acesso em: 18 maio 2025.
- GUAN, Q.; DOU, H. **Thrombus-targeting polymeric nanocarriers and their biomedical applications in thrombolytic therapy**. *Frontiers in Physiology*, [S.l.], v. 12, art. 763085, 2021. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2021.763085/full>. Acesso em: 18 maio 2025.
- HOU, Z.; BRENNER, J. S. **Developing targeted antioxidant nanomedicines for ischemic penumbra: novel strategies in treating brain ischemia-reperfusion injury**. *Redox Biology*, [S.l.], v. 73, art. 103185, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2024.103185>. Acesso em: 18 maio 2025.
- KURIAKOSE, D.; XIAO, Z. **Pathophysiology and treatment of stroke: Present status and future perspectives**. *International journal of molecular sciences*, v. 21, n. 20, p. 7609, 2020.
- LI, C.; SUN, T.; JIANG, C. **Recent advances in nanomedicines for the treatment of ischemic stroke**. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, [S.l.], v. 11, n. 7, p. 1767-1788, 2021. ISSN 2211-3835. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211383520308194>. Acesso em: 17 maio 2025.
- LIU, Y. *et al.* **Nanomaterials for stroke diagnosis and treatment**. *iScience*, [S.l.], v. 27, n. 11, p. 111112, 2024.
- MA, H.; JIANG, Z.; XU, J.; LIU, J.; GUO, Z. N. **Targeted nano-delivery strategies for facilitating thrombolysis treatment in ischemic stroke**. *Drug Delivery*, [S.l.], v. 28, n. 1, p. 357-371, 2021. Disponível em:

<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10717544.2021.1879315>. Acesso em: 17 maio 2025.

MOORE, Keith L.; DALLEY, Arthur F.; AGUR, Anne M R. **Anatomia Orientada para Clínica**. Grupo GEN, 2022. E-book. ISBN 9788527734608. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788527734608/>. Acesso em: 29 mai. 2024.

NORRIS, Tommie L. **Porth - Fisiopatologia**. Grupo GEN, 2021. E-book. ISBN 9788527737876. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788527737876/>. Acesso em: 29 mai. 2024.

POWERS, W. J. *et al.* **Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke**. Stroke, Dallas, v. 50, n. 12, p. e344-e418, dez. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000211>. Acesso em: 29 mai. 2024.

PREGO-DOMÍNGUEZ, J. *et al.* **Nanoparticles for thrombolytic therapy in ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis of preclinical studies**. Pharmaceutics, [S.l.], v. 17, n. 2, p. 208, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics17020208>. Acesso em: 18 maio 2025.

QIN, C. *et al.* **Signaling pathways involved in ischemic stroke: molecular mechanisms and therapeutic interventions**. Signal transduction and targeted therapy, v. 7, n. 1, 2022.

REN, T. *et al.* **Advances in nano-functional materials in targeted thrombolytic drug delivery**. Molecules, [S.l.], v. 29, n. 10, p. 2325, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules29102325>. Acesso em: 18 maio 2025.

THALER, Alison I.; THALER, Malcolm S. **Neurologia Essencial**. Grupo A, 2023. E-book. ISBN 9786558821434. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9786558821434/>. Acesso em: 29 mai. 2024.

TOLJAN, K.; ASHOK, A.; LABHASETWAR, V.; HUSSAIN, M. S. **Nanotechnology in stroke: new trails with smaller scales**. Biomedicines, [S.l.], v. 11, n. 3, p. 780, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/biomedicines11030780>. Acesso em: 18 maio 2025.

ZHANG, B.; JIANG, X. **Magnetic nanoparticles mediated thrombolysis—a review.** IEEE Open Journal of Nanotechnology, [S.l.], v. 4, p. 109–132, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1109/OJNANO.2023.3273921>. Acesso em: 18 maio 2025.

ZHANG, Q. *et al.* **Innovations in breaking barriers: liposomes as near-perfect drug carriers in ischemic stroke therapy.** International Journal of Nanomedicine, [S.l.], v. 19, p. 3715–3735, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/IJN.S462194>. Acesso em: 18 maio 2025.

ZHANG, Y. *et al.* **Advances in the research of nano delivery systems in ischemic stroke.** Frontiers in Bioengineering and Biotechnology, [S.l.], v. 10, art. 984424, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.984424>. Acesso em: 18 maio 2025.

ZHAO, Y. *et al.* **Neuronal injuries in cerebral infarction and ischemic stroke: From mechanisms to treatment (Review).** International journal of molecular medicine, v. 49, n. 2, 2021.

ZHU, L.; ZHONG, W.; MENG, X.; YANG, X.; ZHANG, W.; TIAN, Y.; LI, Y. **Polymeric nanocarriers delivery systems in ischemic stroke for targeted therapeutic strategies.** Journal of Nanobiotechnology, [S.l.], v. 22, art. 424, 2024. Disponível em: <https://jnanobiotechnology.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12951-024-02673-4>. Acesso em: 18 maio 2025.