

OS PRINCIPAIS AVANÇOS CIENTÍFICOS DOS NANOSSISTEMAS LIPOSSOMAIS COM EFEITOS NO SISTEMA CARDIOVASCULAR, NOS ÚLTIMOS 10 ANOS

MICHELY LAIANY VIEIRA MOURA¹
THAIS CRUZ RAMALHO²
ALDENORA MARIA XIMENES RODRIGUES³
HERCÍLIA MARIA LINS ROLIM⁴

RESUMO

As doenças cardiovasculares (DCV) são consideradas a principal causa de morte prematura em todo o mundo: mais pessoas morrem anualmente de DCV do que qualquer outra causa, contribuindo para o aumento dos custos com assistência médica. Diante disso, a nanotecnologia surge como uma alternativa para o tratamento de diversas doenças, inclusive as cardiovasculares. Como exemplo, os lipossomas são excelentes plataformas para liberação de fármacos hidrofóbicos e hidrofílicos, pois facilita a entrega da droga através sangue. A presente revisão teve como objetivo analisar a produção científica de artigos que abordaram a temática dos nanossistemas lipossomais com ação no sistema cardiovascular nos dez últimos anos (período de janeiro de 2008 a agosto de 2018). Foram analisados os artigos nas bases de dados Pubmed, ScienceDirect, Scielo e BVS utilizando palavras de busca como: *liposome and cardiovascular system* e *liposome and cardioprotective*, e seus correspondentes em português: *lipossomas e sistema cardiovascular*, *lipossomas e cardioprotetor*. Foram encontrados 1.292 artigos, sendo 13 selecionados. Nos últimos 10 anos, a produção científica referente a preparações lipossomais que visem à promoção de efeitos cardiovasculares tem sido crescente, apresentando resultados de melhoramento das atividades farmacológicas de substâncias encapsulados em lipossomas convencionais e lipossomas peguilados com promissora ação cardioprotetora.

Palavras-chave: Lipossomas. Sistema cardiovascular. Cardioproteção.

¹ Mestre pelo Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas - Universidade Federal do Piauí, Teresina – PI. Email: michelylaiany@gmail.com

² Graduada em Farmácia pela Universidade Federal do Piauí, Teresina – PI. Email: thaiscramalho@gmail.com

³ Docente/Pesquisadora do Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas – Universidade Federal do Piauí, Teresina – PI. Email: aldenora.amxr@gmail.com

⁴ Docente/Pesquisadora do Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas e Laboratório de Nanossistemas Farmacêuticos – NANOSFAR – Universidade Federal do Piauí, Teresina – PI. Email: hercilia.rolim@gmail.com

1 INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV) são um grupo de distúrbios do coração e vasos sanguíneos, nas quais são incluídas doenças coronarianas (ataques cardíacos), doença cerebrovascular (AVC), pressão arterial elevada, doença arterial periférica, doença cardíaca reumática, cardiopatia congênita e insuficiência cardíaca (WHO, 2011). Essas doenças são a principal causa de morte prematura em todo o mundo: mais pessoas morrem anualmente de DCV do que qualquer outra causa, e isto também contribui substancialmente para o aumento dos custos com assistência médica (WHO, 2007; 2011). Todos os anos cerca de 17 milhões de pessoas morrem por DCV no mundo. Esses óbitos compreendem aproximadamente 29% de todas as mortes, e cerca de 80% ocorrem em países de baixa e média renda, muitas vezes em pessoas com menos de 60 anos de idade (NDINDJOCK et al., 2011).

Diante destas estatísticas, novos recursos terapêuticos são essenciais para o sucesso do tratamento e melhoria da sobrevida dos pacientes. Desta forma, a nanotecnologia surge como uma alternativa para o tratamento de diversas doenças, inclusive as cardiovasculares. A nanotecnologia está relacionada às estruturas, propriedades e processos envolvendo materiais com dimensões numa escala nanométrica, nessas dimensões os materiais apresentam novas propriedades como o aumento de força, resistência e condutibilidade elétrica (SPUCH; NAVARO, 2011; DORNELAS et al., 2008). A nanotecnologia aplicada à área das ciências farmacêuticas é um setor que se encontra em grande desenvolvimento, sobretudo, para caracterização e aplicação de sistemas terapêuticos à escala nanométrica (DELGADO, 2013).

Os carreadores de escala nanométrica têm mostrado bons resultados na encapsulação de fármacos insolúveis, fotossensíveis e citotóxicos. Os lipossomas são considerados excelentes plataformas para liberação de fármacos hidrofóbicos (carreados junto à bicamada lipídica) e hidrofílicos (veiculados na fase aquosa), em particular apresentam tempo elevado no sangue facilitando a entrega da droga, de forma eficiente, para o seu sítio alvo-específico (BOZZUTO; MOLINARI, 2015; ANCHIÊTA-JUNIOR et al., 2014; MORENO et al., 2014; BATISTA et al., 2007).

Os lipossomas são vesículas envoltas por bicamada concêntrica de fosfolípidios unilamelares ou multilamelares relativamente impermeável que envolve internamente um compartimento aquoso. Eles apresentam grande flexibilidade

estrutural e tamanhos variam de 50 nm até algumas dezenas de micrômetros. São bons carreadores de fármacos, pois, são biocompatíveis, baixa toxicidade, pode liberar drogas hidrofílicas e lipofílicas, protege suas cargas de degradação por enzimas plasmáticas e transporta sua carga através das membranas biológicas até atingir o órgão alvo-específico (MORENO et al., 2014; SPUCH; NAVARO, 2011). Conforme a interação que os lipossomas exercem com os sistemas biológicos podem ser classificados como convencionais, de longa circulação (peguilados) e sítio-específicos. Os lipossomas de longa circulação, também chamados *stealth* ou furtivos, contêm na sua superfície carboidratos hidrofílicos (ex.: polímeros de polietilenoglicol) o que dificulta o reconhecimento e opsonização pelo sistema retículo endotelial, aumentando o tempo de meia-vida das vesículas em torno 8-10 vezes quando comparados aos lipossomas convencionais, no entanto, deve-se levar em consideração fatores como, tamanho, comprimento do polímero, densidade e carga geral de superfície. (MORENO et al., 2014; SCHIENER et al., 2014; SANTOS, 2010).

A utilização de nanossistemas apresenta como propriedades favoráveis a elevada biocompatibilidade, baixa imunogenicidade, manutenção dos níveis plasmáticos em concentrações constantes e eficiente proteção de fármacos. São constituídos por materiais naturais e tendem a ter uma meia-vida de circulação curta, como resultado da fagocitose (PSARROS et al, 2014). Com a finalidade de melhorar a circulação sanguínea e direcionamento específico para a célula, a superfície do lipossoma pode ser modificada, principalmente por inclusão de polímeros, peptídeos ou anticorpos (SCHIENER et al, 2014). Embora estas vantagens sejam significativas, existem desvantagens de uma possível toxicidade, ausência de biocompatibilidade dos materiais utilizados e o elevado custo de obtenção dos nanotransportadores comparados com as formulações farmacêuticas convencionais (DELGADO, 2013).

A partir disso, a presente revisão teve como objetivo analisar a produção científica de artigos que abordaram a temática dos nanossistemas lipossomais com ação no sistema cardiovascular nos dez últimos anos, adotando os seguintes critérios de análise: quantificar os artigos de acordo com os anos de suas publicações, os tipos de lipossomas utilizados e as substâncias encapsuladas para uso no sistema cardiovascular.

2 METODOLOGIA

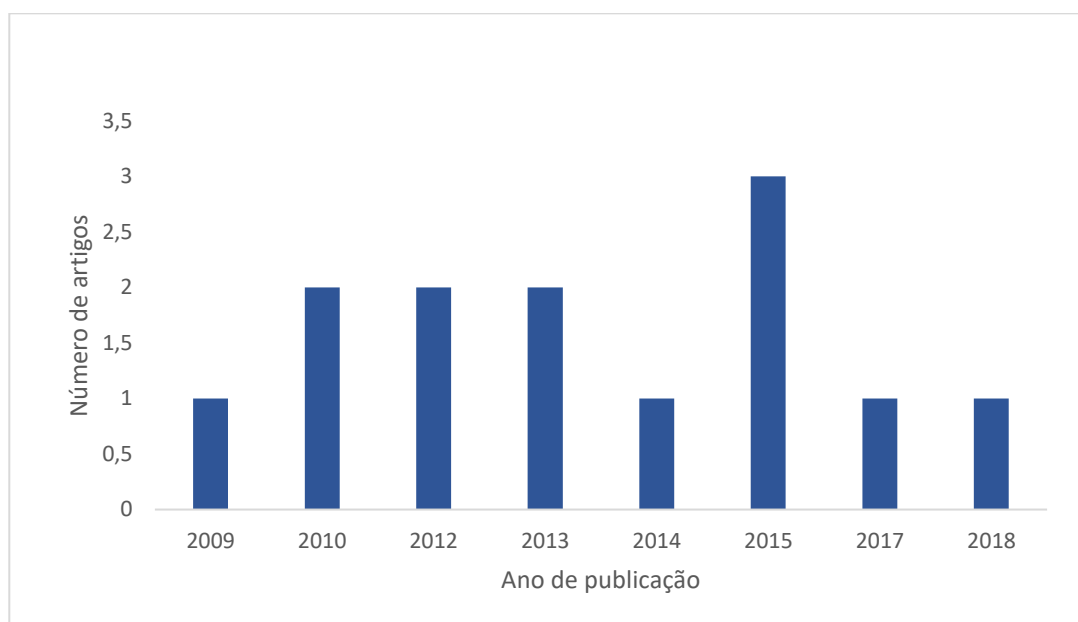
A realização dessa revisão bibliográfica foi possível por meio da busca de artigos originais e obtidos na íntegra. Inicialmente foi realizada uma consulta por índice, na forma permutada, no banco de DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), isso permitiu a seleção das palavras de busca. Em seguida, foram analisados os artigos nas bases de dados eletrônicas PubMed, Science Direct, Scielo e BVS. As palavras de busca foram *liposome and cardiovascular system* e *liposome and cardioprotective*, e seus correspondentes em português: *lipossomas e sistema cardiovascular*, *lipossomas e cardioprotetor*.

Utilizando como critério de inclusão a seleção de artigos que apresentassem alguma correlação, no título ou no resumo, com os objetivos propostos pela revisão. Foram considerados os artigos na língua inglesa e portuguesa que foram publicados nos últimos dez anos (janeiro de 2008 a agosto de 2018). Os critérios para exclusão foram: artigos que não possuíam no conteúdo do título ou do resumo, resultados que relatassem a ação no sistema cardiovascular (ação cardioprotetora) dos lipossomas, além dos artigos publicados em idiomas diferentes dos anteriormente citados, os artigos publicados a mais de dez anos, ou repetidos em mais de uma base, além dos que não foram obtidos na íntegra ou que eram de revisão de literatura e de origem não experimental, bem como dissertações, teses, resumo em anais, sites de notícias, livros e capítulos.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após realizada a busca e seleção dos artigos nas bases citadas, foi possível perceber que os relatos de estudos sobre o uso de nanossistemas lipossomais voltados para o sistema cardiovascular apresentam-se em crescimento, com especial destaque a partir de 2009. O Gráfico 1 mostra uma comparação dos números de artigos de acordo com os anos de publicações. O ano de 2015 apresentou o maior número de publicações, com 3 artigos. Entretanto, nos anos de 2017 e 2018, teve apenas um artigo publicado.

Gráfico 1- Relação dos números de artigos publicados, sobre o uso de nanossistemas lipossomais voltados para o sistema cardiovascular, entre os anos de 2009 a 2018.



Fonte: Elaborada pelo autor, 2018.

Esse crescimento está relacionado a uma forte tendência em utilizar a nanotecnologia como um sistema de entrega de fármacos para tratamento de doenças cardiovasculares, devido esses nanocarreadores serem constituídos principalmente por substâncias de origem natural. Segundo Godin et al. (2010), a nanomedicina cardiovascular apresenta potencial para detectar e tratar algumas das principais causas de morte e incapacidade nos países desenvolvidos, incluindo a aterosclerose, trombose e infarto do miocárdio.

Tabela 1- Artigos encontrados e selecionados de acordo com os descritores para as bases de dados.

| Descritores | Número de publicações | | | | |
|--|-----------------------|----------------|--------|-----|-------|
| | Pubmed | Science Direct | Scielo | BVS | Total |
| <i>Liposome and Cardiovascular System ou lipossomas e sistema cardiovascular</i> | 551 | 326 | 0 | 18 | 895 |
| <i>Liposome and Cardioprotective ou lipossomas e cardioprotetor</i> | 191 | 201 | 0 | 5 | 397 |

| | | | | | |
|-------|-----|-----|---|----|------|
| Total | 742 | 527 | 0 | 23 | 1292 |
|-------|-----|-----|---|----|------|

Fonte: Elaborada pelo autor, 2018.

Na busca bibliográfica foram encontrados 1.292 artigos nas bases de dados analisados e todos estes se encontravam na língua inglesa, sendo que nenhum artigo foi encontrado na língua portuguesa. Deste total, apenas 13 foram selecionados, pois atenderam aos objetivos e critérios de inclusão desta revisão. Como mostra na Tabela 1, o número maior de publicações de artigos foi encontrado na base de dados Pubmed, com 742 artigos, seguido do ScienceDirect (527 artigos). Entretanto, na base de dados Scielo não foi encontrado nenhum artigo.

Do total de 13 artigos selecionados nessa revisão, cinco artigos relataram sobre uso de lipossomas peguilados, sete artigos sobre utilização de lipossomas convencionais, e um artigo apresentou lipossomas pH-gradiente. Destes artigos, foram descritos nas Tabelas 2 e 3, cinco artigos de cada um dos tipos de lipossomas (peguilados e convencionais). O tipo lipossomal utilizado para uma determinada finalidade está diretamente relacionado à sua composição e estrutura, exemplo disso são lipossomas que possuem carga neutra ou positiva que se acumulam espontaneamente em tecido cardíaco infartado. Desta forma, os lipossomas podem ser usados para liberação passiva de fármacos em tecidos isquêmicos para fins diagnósticos e terapêuticos, particularmente no infarto do miocárdio (TORCHILIN, 1995; VERMA et al., 2005).

O artigo que trata dos lipossomas pH-gradiente foi apresentado no estudo de Forster; Luciani; Leroux (2012), que investigaram a capacidade que os lipossomas de pH-gradiente apresentam para sequestrar Verapamil e Diltiazem e reverter os seus efeitos cardiotoxícos. A ação foi monitorada pela ação desintoxicante em modelo animal em quadro de intoxicação aguda oral. Esse tipo de lipossomas mostrou uma terapia promissora de intoxicações à base dos bloqueadores dos canais de cálcio graves, e sua capacidade inigualável para reverter a cardiotoxicidade, em um modelo vivo de intoxicação oral.

Tabela 2- Descrição dos artigos que relataram a presença de lipossomas peguilados de acordo com os respectivos títulos, autores, anos de publicação e resumos.

| Título | Autores e Ano de publicação | Resumo |
|--|------------------------------------|--|
| Prolonged targeting of ischemic/reperfused myocardium liposomal adenosine ugments cardioprotection in rats | by TAKAHAMA H. et al., 2009. | Objetivo: Investigar se adenosina lipossomal apresenta efeitos cardioprotetores mais eficazes e efeitos colaterais menores quando comparado à adenosina livre. Conclusão: Uma infusão com lipossomas peguilados potencializou os efeitos cardioprotetores da adenosina contra a isquemia/lesão de reperfusão e reduziu seus efeitos hemodinâmicos desfavoráveis. Os lipossomas são promissores para o desenvolvimento de novos tratamentos para o infarto agudo do miocárdio. |
| Reduced cardiovascular alterations of tartar emetic administered in long-circulating liposomes in rats | MACIELI, N. R. et al., 2010 | Objetivo: Comparar os parâmetros cardiovasculares, os marcadores cardiotoxícos em ratos submetidos ao tratamento com tártaro emético (ácido tartárico), encapsulado em lipossomas de longa circulação. Conclusão: A capacidade do sistema lipossomal assegurar um perfil de cardiotoxicidade reduzida para ácido tartárico quando em comparação com o fármaco livre na mesma dose, mostrou que a distribuição do fármaco foi marcadamente modificado por este nanocarreador. |
| Prolonged cardioprotective effect of pyridostigmine encapsulated in liposomes | VIDAL, A. T. et al., 2010 | Objetivo: Investigar a capacidade de piridostigmina encapsulada em lipossomas de longa circulação para proteger contra alterações induzidas por estimulação simpática no ECG (eletrocardiograma) em ratos. Conclusão: Os resultados do presente estudo confirmam a ação cardioprotetora da piridostigmina e sugerem que o fármaco lipossomal pode ser uma alternativa terapêutica potencial para prevenir perturbações cardiovasculares decorrentes da hiperatividade simpática. |

The use of PEGylated liposomes to prolong the circulation lifetime of salvianolic acid B

ZHANG, L. et al., 2012

Objetivo: Lipossomas convencionais e lipossomas PEG-derivadas contendo ácido salviânico B (Sal B) foram preparados e suas propriedades farmacocinéticas e físico-químicas foram investigadas. Adequação de lipossomas como transportadores para Sal B para prolongar a meia-vida deste fármaco foi avaliada. Conclusão: Lipossomas peguilados foram capazes de transportar de forma mais eficiente, proteger e conservar o Sal B no ambiente biológico quando comparado aos lipossomas convencionais. Assim, o tratamento de doenças cardiovasculares e doenças cerebrovasculares poderá ser conseguido com uma dose menor de Sal B e menor risco de efeitos colaterais pelo uso lipossomas peguilados como nanocarreadores do Sal B.

Increase liposomes cardioprotective activity of pyridostigmine.

SOUZA, A. C. M. et al., 2015

Objetivo: Este estudo teve como objetivo investigar a atividade cardioprotetora da piridostigmina (PIR) veiculada em lipossomas multilamelares convencionais administrados por via subcutânea. Conclusão: Ambas as formulações uma consistindo de dioleil fosfatidilcolina (DOPC) e colesterol (CHOL) e a outra consistindo de diasteroilfosfatidilcolina (DSPC) e CHOL atenuaram o aumento da PA em 12 a 24 horas, respectivamente. Como o prolongamento do QT é um preditor de morte súbita e o PIR foi capaz de prevenir o seu prolongamento após a estimulação simpática, pode-se sugerir que a piridostigmina lipossomal administrada por via subcutânea tenha atividade cardioprotetora.

Fonte: Elaborada pelo autor, 2018.

A encapsulação de substâncias em lipossomas permite sua distribuição corporal diferenciada, podendo apresentar maior estabilidade, diferentes interações com células hospedeiras e patogênicas (BLUME; CEVIC, 1990). Os artigos descritos na Tabela 2 trata de utilização de lipossomas peguilados como forma de encapsulação dos fármacos. Esses estudos apresentam resultados em comum por apresentar um sistema lipossomal que potencializa os efeitos cardioprotetores dos fármacos quando

comparados com a forma livre, além de reduzir seus efeitos colaterais desfavoráveis, apresentando assim, como formas promissoras para o desenvolvimento de novos tratamentos para doenças cardiovasculares (TAKAHAMA et al., 2009).

A aplicação de lipossomas para doenças ainda é limitada. Conforme mostra no estudo de Takahama et al. (2009), os lipossomas revestidos com polietileno o glicol (PEG) prolonga seu tempo de permanência na circulação, e dessa forma, as drogas entregues em lipossomas PEGilados são capazes de exibir seu máximo efeitos-benefício sobre o dano miocárdico após o infarto do miocárdio. Na área infartada, foram encontrados numerosos lipossomas em ratos que receberam lipossomas, mas não nos que receberam soro fisiológico (grupo controle). Portanto, sugere que nanopartículas como lipossomas podem ser um sistema de distribuição de medicamentos para segmentação do miocárdio danificado com agentes cardioprotetores.

Tabela 3- Descrição dos artigos que relataram a presença de lipossomas convencionais, de acordo com seus respectivos títulos, autores, anos de publicação e resumos.

| Título | Autores e Ano de publicação | Resumo |
|--|-------------------------------|---|
| Stabilizing endothelium of donor hearts with fusogenic liposomes reduces myocardial injury and dysfunction | FENSTERER, T. F. et al., 2013 | Objetivo: Determinar a eficácia das vesículas lipídicas contendo fusogênicos (FLVs) em melhorar o efeito cardioprotetor de solução de preservação de órgãos St. Thomas (ST). Conclusão: O uso dos FLVs aumentou o efeito cardioprotetor do ST e reduziu a disfunção ventricular esquerda pós-isquêmica e dano miocárdico. O mecanismo de proteção parece estar relacionado com a estabilização da membrana da célula endotelial, devido à incorporação de lipídios derivados FLV. |

- Effects of liposomes with polyisoprenoids, potential drug carriers, on the cardiovascular and excretory system in rats
GAWRYS, O. et al., 2014
- Objetivo: Avaliar o efeito de lipossomas contendo derivado semissintético do álcool polisoprenóide (Apre-7) por injeções subcutâneas, em ratos normais Sprague-Dawley. Conclusão: Os lipossomas contendo Apre-7 não afetou o desenvolvimento, a maturação ou a função do sistema cardiovascular além de, não interferir a excreção renal em organismos vivos.
- Pharmacokinetic, Antitumor and Cardioprotective Effects of Liposome-Encapsulated Phenylaminoethyl Selenide in Human Prostate Cancer Rodent Models
KANG, J. Y. et al., 2015
- Objetivo: A cardiotoxicidade associada ao uso de doxorrubicina (DOX) e outros quimioterápicos limita seu potencial clínico. Este estudo determinou a atividade farmacocinética, antitumoral e cardioprotetora do fenil-2-aminoetil-selenido livre (PAESe) e na forma de lipossomal (SSL-PAESe). Conclusão: O tratamento com PAESe e SSL-PAESe exibiu atividade antitumoral em um modelo de xenoinxerto de próstata e diminuiu a cardiotoxicidade mediada pela DOX. Entretanto, a SSL-PAESe aumentou a meia-vida de circulação e a área sob o perfil de tempo de concentração de fármaco e diminuiu a depuração sistêmica total significativamente em comparação com a PAESe livre.
- Liposome encapsulated berberine treatment attenuates cardiac dysfunction after myocardial infarction
ALLIJN, I. E. et al., 2017
- Objetivo: A berberina é um alcalóide quaternário isoquinolínico de plantas que tem sido associado a propriedades anti-inflamatórias, anti-oxidativas e cardioprotetoras. O encapsulamento da berberina em lipossomas circulantes longos poderia melhorar sua disponibilidade e eficácia terapêutica, protegendo a função cardíaca contra o infarto do miocárdio *in vivo*. Conclusão: A encapsulação lipossomal aumentou a solubilidade da berberina em tampão, preservou a fração de ejeção após o infarto do miocárdio, aumentou a disponibilidade terapêutica e proteção da função cardíaca após o infarto do miocárdio.

Cyclic RGD
functionalized
liposomes
encapsulating
urokinase for
thrombolysis

ZHANG, N. et
al., 2018

Objetivo: A trombose, um evento crítico nos vasos sanguíneos, não só está associada a infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral, mas também representa morbidade e mortalidade consideráveis.
Conclusão: Neste estudo, os lipossomas funcionalizados RGD cíclicos (cRGD) foram preparados para encapsular a uroquinase, um fármaco trombolítico barato e amplamente utilizado na clínica, alcançou a melhor eficácia da trombólise.

Fonte: Elaborada pelo autor, 2018.

Conforme os artigos descrito na Tabela 3, os resultados mostram que o encapsulamento de fármacos em lipossomas proporciona liberação controlada do fármaco, uma vez que esta aumenta a sua biodisponibilidade e seu tempo de permanência na circulação por manter os níveis séricos do fármaco constante, além disso, favorece maior proteção ao medicamento contra a degradação extracelular, reduz a frequência de administração e a duração do tratamento, além de melhorar a seletividade em relação ao alvo (MAGALHÃES; MOSQUEIRA, 2010).

De acordo com Allijn, et al. (2017), a encapsulação lipossomal além de aumentar a solubilidade da berberina em tampão, também preservou a fração de ejeção após o infarto do miocárdio. Desta forma, a entrega de lipossomas carregados com berberina, melhorou significativamente a sua disponibilidade terapêutica, além de ser um protetor da função cardíaca contra remodelação adversa após o infarto do miocárdio. Analisando as referências, ficou provado através de pesquisa que os carreadores lipossomais são uteis para a redução de danos e proteção cardiovascular.

4 CONCLUSÃO

A produção científica de preparações lipossomais que visem à promoção de efeitos no sistema cardiovascular nos últimos 10 anos tem sido crescente, apresentando bons resultados referentes ao melhoramento das atividades farmacológicas de substâncias encapsulados em lipossomas convencionais e peguados com promissora ação cardioprotetora.

Além disso, o uso dos lipossomas proporcionou uma melhor liberação do fármaco encapsulado, aumento da biodisponibilidade e o tempo de permanência na

circulação em níveis séricos constante. Desta forma, podemos concluir que esse tipo de nanopartículas podem ser considerados um sistema de distribuição de medicamentos para segmentação do miocárdio danificado com agentes cardioprotetores.

Portanto, a partir desses dados, reforçam a hipótese da utilização da nanotecnologia como instrumento de enorme potencial para detectar e tratar algumas das principais causas de morte e incapacidade nos países desenvolvidos, incluindo a aterosclerose, trombose e infarto do miocárdio; assim como, na produção de novas alternativas terapêuticas para o tratamento e prevenção de diversas patologias.

REFERÊNCIAS

- ALLIJN, I. E. et al. Liposome encapsulated berberine treatment attenuates cardiac dysfunction after myocardial infarction. **Journal of Controlled Release**, v. 247, n. 10, p. 127-133, 2017.
- ANCHIÊTA-JUNIOR, J. J. L. et al. Nanoencapsulação de um peptídeo isolado de anuros: citotoxicidade in vitro em células tumorais humanas. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 35, n. 1, p. 119-125, 2014.
- BATISTA, C. M.; CARVALHO, C. M. B.; MAGALHÃES, N. S. Lipossomas e suas aplicações terapêuticas: Estado da arte. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 43, n. 2, p.167–179, 2007.
- BLUME G.; CEVIC G. Liposomes for the sustained drug release in vivo. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 1029, n.1, p. 91-97, 1990
- BOZZUTO, G.; MOLINARI, A. Liposomes as nanomedical devices. **International Journal of Nanomedicine**, v. 10, p. 975–999, 2015.
- DELGADO, J. M. F. **Preparação e caracterização de nanotransportadores (nanocápsulas, nanoesferas, lipossomas e transportadores lipídicos nanoestruturados) sem substância ativa**. 2013. 117f. Dissertação (Mestrado em Tecnologia Biomédica) – Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2013.
- DORNELAS, C. B. et al. Avaliação de derivados poliméricos intercalados em montmorilonita organofílica na preparação de novos materiais de uso farmacêutico. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, vol. 18, n. 3, p. 222-229, 2008.
- FENSTERER, T. F. et al. Stabilizing endothelium of donor hearts with fusogenic liposomes reduces myocardial injury and dysfunction. **Journal of surgical research**. v. 182, n. 2, p. 331-338, 2013.
- FOSTER, V.; LUCIANI, P.; LEROUX, J-C. Treatment of calcium channel blocker-induced cardiovascular toxicity with drug scavenging liposomes. **Biomaterials**, v. 33, n.13, p. 3578-3585, 2012.
- GAWRYZ, O. et al. Effects of liposomes with polyisoprenoids, potential drug carriers, on the cardiovascular and excretory system in rats, **Pharmacological Reports**, v. 66, n. 2, p. 273–278, 2014.
- GODIN, B. et al. Emerging applications of nanomedicine for the diagnosis and treatment of cardiovascular diseases. **Trends in Pharmacological Sciences**, v.31, n. 5, p. 199-2005, 2010.
- KANG, J. Y. et al. Pharmacokinetics, antitumor and cardioprotective effects of liposome-encapsulated phenylaminoethyl selenide in human prostate cancer rodent models. **Pharmaceutical Research**, v. 32, n. 3, p. 852-862, 2015.
- MACIEL, N. R. et al. Reduced cardiovascular alterations of tartar emetic administered in long-circulating liposomes in rats. **Toxicology Letters**, vol. 199, n. 3, p. 234–238, 2010.

- MAGALHÃES, N. S. S; MOSQUEIRA, V. C. F. Nanotechnology applied to the treatment of malaria. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 62, n. 4, p. 560-575, 2010.
- MORENO, L. C. et al. Development and evaluation of liposomal formulation containing nimodipine on anxiolytic activity in mice. **Pharmacology, biochemistry and behavior**, v. 116, p. 64-8, 2014.
- NDINDJOCK, R. et al. Potential impact of single-risk-factor versus total risk management for the prevention of cardiovascular events in Seychelles. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 89, n. 4, p. 286-295, 2011.
- PSARROS, C. et al. Nanomedicine for the prevention, treatment and imaging of atherosclerosis. **Maturitas**, v. 73, n. 1, p. 52-60, 2012.
- SANTOS, J. S. **Nanopartículas: aplicações cosméticas e farmacêuticas**. São Paulo: Pharmabooks, 2010.
- SOUZA, A. C. M. et al. Increase liposomes cardioprotective activity of pyridostigmine. **Archives of Cardiovascular Diseases Supplements**, v. 7, n. 2, p. 149, 2015.
- SCHIENER, M. et al. Nanomedicine-based strategies for treatment of atherosclerosis. **Trends in Molecular Medicine**, v. 20, n. 5, p. 271-281, 2014.
- SPUCH, C.; NAVARO, C. Liposomes for targeted delivery of active agents against neurodegenerative diseases (Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease). **Journal of Drug Delivery**, v. 2011, p. 1-12, 2011.
- TAKAHAMA, H. et al. Liposomal amiodarone augments anti-arrhythmic effects and reduces hemodynamic adverse effects in an ischemia/reperfusion rat model. **Cardiovasc Drugs Ther**, v. 27, p. 125–132, 2013.
- TAKAHAMA, H. et al. Prolonged targeting of ischemic/ reperfused myocardium by liposomal adenosine augments cardioprotection in rats. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 53, n. 8, p. 709-17, 2009
- TORCHILIN, V. P. Targeting of drugs and drug carriers within the cardiovascular system. **Advance Drug Delivery Reviews**, v. 17, n.1, p. 75 - 101, 1995.
- VIDAL, A. T. et al. Prolonged cardioprotective effect of pyridostigmine encapsulated in liposomes. **Life Sciences**, v. 86, n.1, p. 17–23, 2010.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO. **Cardiovascular diseases (CVDs)**. Geneva: Fact sheet n° 317, 2011.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO. **Global health observatory data repository**. Geneva, 2007.
- VERMA, D. D. et al. ATP - Loaded liposomes effectively protect the myocardium in rabbits with an acute experimental myocardial infarction. **Pharmaceutical Research**, v. 22, n. 12, p. 2115-2120, 2005.
- ZHANG, L. et al. The use of PEGylated liposomes to prolong the circulation lifetime of salvianolic acid B. **Fitoterapia**, v. 83, n. 4, p. 678-689, 2012.

ZHANG, N. et al. Cyclic RGD functionalized liposomes encapsulating urokinase for thrombolysis. **Acta Biomaterialia**, v. 70, n. 1, p. 227-236, 2018.