



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Maria Daniela Góis Ferreira

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “A importância dos nanossistemas no direcionamento cerebral de fármacos antipsicóticos” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação do Tenente Coronel Farmacêutico Paulo Santos, da Dra. Ana Catarina Nunes Ribeiro e da Professora Doutora Patrícia Sofia Cabral Pires apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2022



UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

Maria Daniela Góis Ferreira

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada "A importância dos nanossistemas no direcionamento cerebral de fármacos antipsicóticos" referentes à Unidade Curricular "Estágio", sob a orientação do Tenente Coronel Farmacêutico Paulo Santos, da Dra. Ana Catarina Nunes Ribeiro e da Professora Doutora Patrícia Sofia Cabral Pires apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2022

Eu, Maria Daniela Góis Ferreira, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2017269801, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “A importância dos nanossistemas no direcionamento cerebral de fármacos antipsicóticos” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 6 de setembro de 2022.

Maria Daniela Góis Ferreira

(Maria Daniela Góis Ferreira)

Agradecimentos

À minha família por todo apoio e carinho. Pelo orgulho que depositaram no percurso que escolhi traçar, sem eles não nada disto teria sido possível.

Ao meu namorado, por todo amor e confiança. Por nunca ter desistido de mim, por limpar as minhas lágrimas e me fazer seguir em frente.

À amiga Isa, pela amizade de longa data, por toda a ajuda e sábios conselhos. Por sempre acreditar em mim e me ensinar a lutar pelos meus sonhos.

Ao amigo Eduardo pelo apoio nos primeiros dias em Coimbra e pela amizade.

À minha segunda família RAJA, por todos os momentos inesquecíveis. Por tudo o que me ensinaram, pela companhia, amizade, pelos choros e gargalhadas. Por tornarem estes 5 anos nos melhores anos da minha vida.

À amiga Carina, por estar presente em todos os momentos, pela amizade e por ouvir todos os meus desabaços.

A toda a equipa da Farmácia Militar de Coimbra pela boa disposição, amabilidade e conhecimentos transmitidos. Fizeram de mim uma melhor pessoa e profissional.

Aos colaboradores das Estabilidades pelo excelente acolhimento, ensinamentos, simpatia e por tornarem esta experiência tão enriquecedora.

Aos docentes da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra por fornecerem as bases para a minha futura profissão.

À Professora Doutora Patrícia Sofia Cabral Pires pela disponibilidade e auxílio na elaboração desta monografia.

A ti Coimbra, não te digo adeus porque te levo sempre comigo.

Índice

Parte I - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Lista de abreviaturas	9
I. Introdução	10
I.1. Laboratório nacional do medicamento: Farmácia Militar de Coimbra.....	10
2. Análise SWOT	12
2.1. Pontos fortes.....	12
2.1.1. Equipa e ambiente	12
2.1.2. Presença de outros estagiários	13
2.1.3. Fornecimento de produtos de apoio e de DM aos Deficientes das Forças Armadas.....	13
2.1.4. Relação e proximidade geográfica com o CSMC e LAC	14
2.1.5. Aquisição de dispositivos médicos e reagentes requeridos pela FH.....	14
2.2. Pontos fracos.....	14
2.2.1. Falta de ações de formação	14
2.2.2. Irrealização de manipulados.....	15
2.3. Oportunidades	15
2.3.1. Vacinação das Forças Armadas no CSMC.....	15
2.4. Ameaças	15
2.4.1. Redução das horas semanais de consultas de especialidade no CSMC.....	15
2.4.2. Apenas um distribuidor grossista (Cooprofar)	16
2.4.3. Falta de orçamento para a compra de medicamentos e outros produtos de saúde.....	16
3. Casos clínicos.....	16
4. Conclusão	19
Referências bibliográficas	21
Anexo.....	24

Parte II - Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica

Lista de abreviaturas	27
I. Introdução	28
I.1. Bluepharma®	28
I.1.1. Setor das Estabilidades.....	28

2. Análise SWOT.....	29
2.1. Pontos fortes.....	30
2.1.1. Acolhimento e Programa de Tutores.....	30
2.1.2. Integração na equipa das Estabilidades.....	30
2.1.3. Metodologia Kaizen™.....	31
2.1.4. Formação Contínua.....	32
2.1.5. Subsídio de Alimentação.....	32
2.2. Pontos fracos.....	32
2.2.1. Falta de espaço.....	32
2.3. Oportunidades.....	33
2.3.1. Variedade de funções desempenhadas no setor das Estabilidades.....	33
2.4. Ameaças.....	33
2.4.1. Estágio em Indústria Farmacêutica não creditado.....	33
3. Conclusão.....	34
Referências bibliográficas.....	35

Parte III - Monografia

Resumo.....	37
Abstract.....	38
Lista de abreviaturas.....	39
1. Introdução.....	41
1.1. Nanossistemas.....	43
1.1.1. Nanopartículas baseadas em polímeros.....	44
1.1.2. Nanotransportadores lipídicos.....	45
1.1.3. Sistemas de transporte nanométricos vesiculares lipídicos.....	47
1.1.4. Nanossuspensões.....	48
2. Objetivo.....	48
3. Métodos.....	48
3.1. Seleção sistemática da bibliografia.....	48
4. Resultados.....	49
4.1. Antipsicóticos de 2ª geração.....	49
4.1.1. Quetiapina.....	49
4.1.2. Risperidona.....	50
4.1.3. Olanzapina.....	53
4.1.4. Asenapina.....	57

4.1.5. Lurasidona	58
4.1.6. Zotepina.....	59
4.1.7. Amissulprida.....	60
4.1.8. Clozapina.....	61
4.2. Antipsicóticos de 3ª geração.....	62
4.2.1. Aripiprazol.....	62
5. Discussão final.....	63
5.1. Tamanho da partícula/gotícula.....	63
5.2. Índice de polidispersão.....	63
5.3. Potencial Zeta	64
5.4. Eficiência de encapsulação	64
5.5. Parâmetros farmacocinéticos	64
6. Conclusões e perspectivas futuras.....	65
Referências bibliográficas.....	67

PARTE I

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Farmácia Militar de Coimbra do Laboratório Nacional do Medicamento



Sob a orientação do Tenente Coronel Farmacêutico Paulo Santos

Lista de Abreviaturas

ADM - Assistência na Doença aos Militares das Forças Armadas

COVID- 19 - do inglês, Coronavirus disease-2019

CSMC - Centro de Saúde Militar de Coimbra

DFA's - Deficientes das Forças Armadas

DM - Dispositivos Médicos

FCE - Farmácia Central do Exército

FFUC - Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

FH - Farmácia Hospitalar

FMC - Farmácia Militar de Coimbra

I&D - Investigação e Desenvolvimento

IASFA - Instituto de Ação Social das Forças Armadas

LAC - Laboratório de Análises Clínicas

LMPQF - Laboratório Militar de Produtos Químicos e Farmacêuticos

LNM - Laboratório Nacional do Medicamento

MGF - Medicina Geral e Familiar

MICF - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MSRM - Medicamento Sujeito a Receita Médica

PCHC - Produtos Cosméticos e de Higiene Corporal

SNS - Sistema Nacional de Saúde

SWOT- do inglês, *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

I. Introdução

Em Portugal, a prática farmacêutica remonta a 1449, época em que os farmacêuticos eram conhecidos como boticários. Estes tinham como principal função a preparação oficial de medicamentos ou substâncias medicamentosas. Por esta razão, as farmácias eram denominadas Farmácias de Oficina. Todavia, com o surgimento da Indústria Farmacêutica, as farmácias deixaram de preparar medicamentos, orientando cada vez mais a sua atividade para a comunidade, passando assim a designar-se de Farmácia Comunitária ⁽¹⁾.

Atualmente, as Farmácias Comunitárias dispõem de um leque de serviços centrados no doente como a cedência, indicação, revisão da terapêutica, farmacovigilância, seguimento farmacoterapêutico, determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos, administração de vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação e educação para a saúde ⁽²⁾. Desta forma, estas estruturas tornaram-se aliados essenciais do Sistema Nacional de Saúde (SNS), contribuindo para a melhoria dos resultados clínicos, económicos e humanísticos do doente, através da utilização de medicamentos ⁽¹⁾⁽³⁾.

No âmbito, da unidade curricular, “Estágio Curricular”, do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC), realizei o estágio na Farmácia Militar de Coimbra (FMC) do Laboratório Nacional do Medicamento (LNM), no período decorrido entre 10 de janeiro e 29 de abril de 2022, sob orientação do Tenente-Coronel Farmacêutico Paulo Santos e restante equipa.

O presente relatório tem como objetivo o desenvolvimento de uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*) relativa ao estágio que realizei na FMC do LNM.

I.1. Laboratório nacional do medicamento: farmácia militar de Coimbra

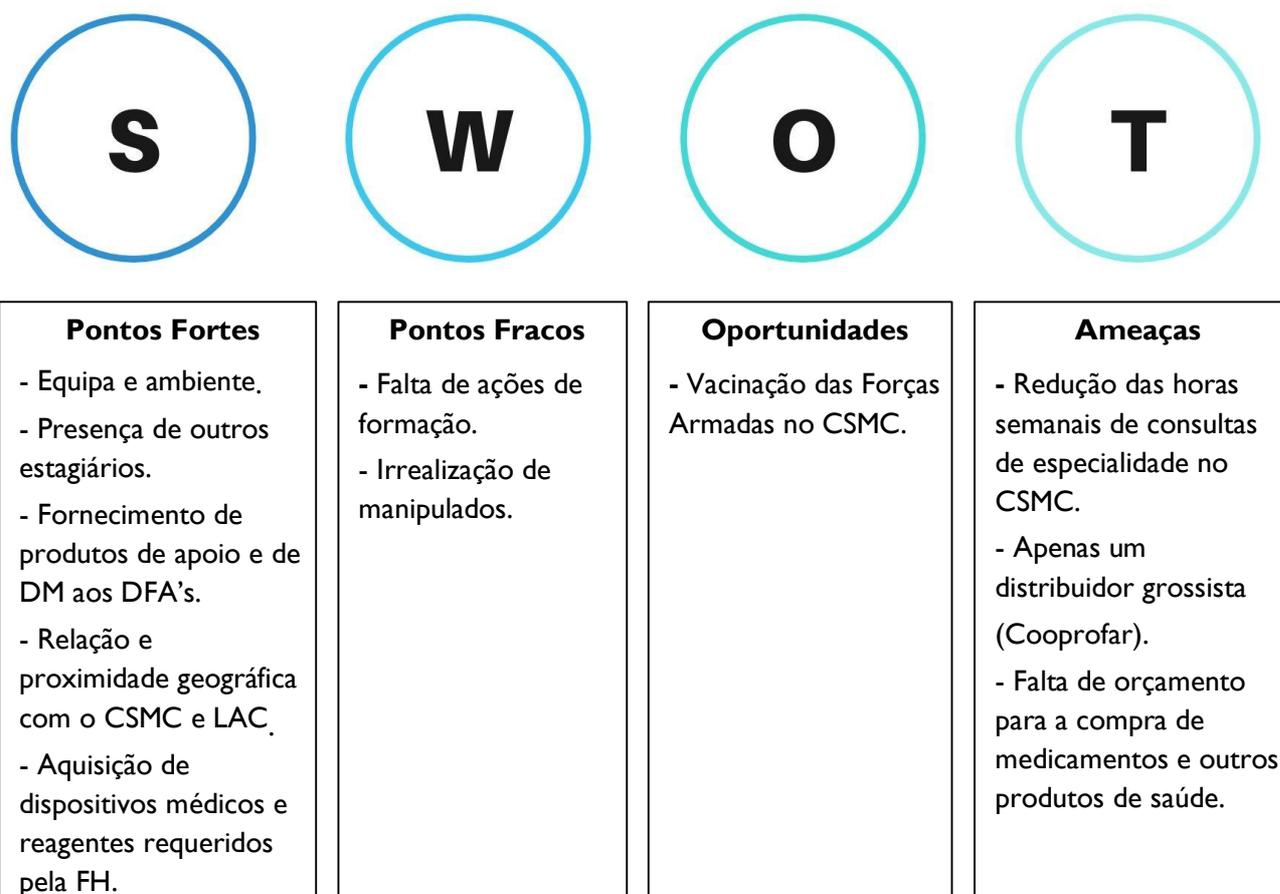
Da Farmácia Central do Exército (FCE) ao Laboratório Militar de Produtos Químicos e Farmacêuticos (LMPQF) e mais recentemente, a LNM, 104 anos de história compõem uma das estruturas mais importantes do Exército português. Em 1918, foi criada a FCE, necessidade invocada pela 1ª Guerra Mundial, com o intuito de possibilitar o apoio logístico farmacêutico e sanitário aos militares portugueses. Mais tarde, em 1947, com o fim da 2ª Guerra Mundial, a FCE passou a designar-se LMPQF, cuja principal missão era a manipulação e fabrico de medicamentos, como a penicilina e outros antibióticos, e produtos químicos necessários ou requeridos pelos serviços de saúde militar, ficando então conhecido como o “pai” da indústria farmacêutica nacional. Com o passar do tempo, outras necessidades surgiram, fazendo com que a atividade do LMPQF evoluísse, aquando da Guerra do Ultramar, voltou ao esforço,

instalando Delegações junto dos Hospitais Militares nos territórios ultramarinos, e assim, durante 13 anos, manteve ininterruptamente o reabastecimento de medicamentos e de artigos de material sanitário, sendo este o único canal de todas as unidades do Exército, Marinha e Força Aérea. Deste modo, ganhou a divisa, que ainda hoje representa, “Semper et ubique” (“Sempre e em todo o lado”) ⁽⁴⁾. Passados 47 anos, muitos foram os feitos e obstáculos ultrapassados pelo LMPQF, contribui para a criação da Ordem dos Farmacêuticos e elaboração IV Farmacopeia Portuguesa, deu resposta a crises nacionais, como por exemplo, a produção de Oseltamivir para fazer face à pandemia de gripe A, de isoniazida em xarope para um surto de tuberculose num infantário do Norte e ainda, de medicamentos abandonados ou órfãos, que deixaram de ser produzidos pela indústria farmacêuticas pelo seu baixo custo ou procura, como a metadona (programa de substituição opiácea), pasta de cocaína (analgésico usado em cirurgias de otorrino) e histidina de cobre (doença de Menkes) ⁽⁵⁾. Em 2021, o LMPQF passou a LNM, mudando não só o nome como algumas das suas funções e atribuições, nomeadamente, a gestão da reserva estratégica do medicamento, em estreita ligação com o Ministério da Saúde e o Infarmed ⁽⁶⁾.

A FMC, é uma das 7 farmácias do LNM, abriu em 1918, junto ao antigo Hospital Militar Regional n.º 2, atual Centro de Saúde Militar de Coimbra (CSMC), com a necessidade de se estender a atividade a todo o território nacional, tornando o reabastecimento farmacêutico mais rápido, eficaz e menos oneroso.

Com um lema tão forte como “O Homem Vale pelo que Vale aos outros”, este estabelecimento é constituído por uma equipa de 4 elementos, com um extraordinário profissionalismo, altruísmo, que todos os dias contribui para a melhoria da saúde e bem-estar do utente.

2. Análise SWOT



2.1. Pontos Fortes

2.1.1. Equipa e ambiente

Na FMC trabalha uma equipa que demonstra grandes competências, quer na vertente técnico-científica como nas relações interpessoais e que apesar de trabalharem num ambiente de interajuda, têm funções específicas (Tabela I).

Tabela I - Funções da equipa da FMC.

Tenente-Coronel Paulo Santos	Diretor da Direção Técnica de I&D
Dr. Victor Rodrigues	Diretor Técnico
D. Celeste Casquilho	Assistente Técnica
Sr. Vítor Nogueira	Assistente Técnico

Desde o meu primeiro dia, na FMC, que toda a equipa demonstrou uma boa disposição e amabilidade, isto fez com que a minha integração fosse mais rápida e que tivesse uma maior

facilidade no esclarecimento de dúvidas. Além disso, depositaram grande confiança em mim, concedendo-me liberdade e autonomia na realização das variadas tarefas, o que veio a ser fulcral na minha aprendizagem e desempenho como estagiária. É de realçar, o papel preponderante da direção técnica, que me proporcionou um ambiente constante de aprendizagem e melhoria, não só a nível profissional como pessoal, ensinando-me metodologias de trabalho, organização, comunicação e autonomia que me serão úteis no exercício de qualquer profissão.

2.1.2. Presença de outros estagiários

Durante o período de estágio, estiveram presentes outros 3 estagiários, em momentos diferentes. Assim, tive a oportunidade de integrar e transmitir os conhecimentos que já tinha adquirido aos 2 estagiários que iniciaram o seu estágio posteriormente. As suas presenças contribuíram para o desenvolvimento do meu espírito crítico e autónomo, fazendo com que desempenhasse as demais tarefas com maior confiança. Gerou-se, assim, uma partilha de conhecimentos e um espírito de entreatajuda entre toda a equipa que foram fulcrais para o nosso crescimento enquanto futuros farmacêuticos.

2.1.3. Fornecimento de produtos de apoio e de DM aos Deficientes das Forças Armadas

Uma das missões do LNM é o apoio farmacêutico aos beneficiários do subsistema de saúde, ADM (Assistência na Doença aos Militares das Forças Armadas), gerido pelo Instituto de Ação Social das Forças Armadas (IASFA). Dos beneficiários titulares da ADM, temos os Deficientes das Forças Armadas (DFA's) que estão abrangidos pela Portaria n.º 1034/2009 de 11 de setembro. Um DFA é um cidadão português que no cumprimento do serviço militar e na defesa dos interesses da Pátria adquiriu uma diminuição na capacidade geral de ganho e possibilidades de trabalho para angariar meios de subsistência, em resultado de acidente e/ou doença. Estes são ressarcidos pelo subsistema de todos os gastos com cuidados de saúde, por isso, têm direito a uma comparticipação de 100% em medicamentos e dispositivos médicos, desde que apresentem prescrição médica na FMC ^{(7) (8)}.

Para mim foi um privilégio e alegria fazer parte desta nobre missão, a FMC através do fornecimento de medicamentos, fraldas, resguardos, pensos, aparelhos auditivos, próteses membros inferiores e superiores, entre outros dispositivos médicos, permite que ex-militares voltem a ter uma vida ativa com qualidade, ajudando estes a restabelecer a saúde física e mental.

2.1.4. Relação e proximidade geográfica com o CSMC e LAC

A FMC situa-se na Rua Vandelli, junto ao CSMC e ao laboratório de análises clínicas (LAC), posto isto, a maioria dos utentes que a frequentam são aqueles que têm consulta no CSMC ou que lá trabalham. Esta contiguidade permite que os utentes tenham um acesso imediato aos medicamentos, sem terem de se deslocar para longe.

Além disso, possibilita a partilha de conhecimento entre o farmacêutico, médico e analista clínico, sendo uma mais-valia para estes profissionais de saúde e para os seus utentes, permitindo a otimização da terapêutica e a melhoria dos cuidados prestados aos utentes. Exemplificando, aquando de uma dúvida ou falta de preenchimento de algum campo de uma prescrição manual, dúvidas relativas à terapêutica dos utentes, posologia prescrita, entre outras, o Diretor Técnico facilmente contacta o médico e é esclarecida a dúvida. No decorrer do meu estágio presenciei um atendimento em que a médica tinha indicado na posologia a partição de um comprimido orodispersível, o farmacêutico contactou com a médica e alertou para esta situação.

Durante os 4 meses de estágio tive a oportunidade de observar a importância do trabalho em equipa entre os vários profissionais de saúde e o que esforços conjuntos podem criar.

2.1.5. Aquisição de dispositivos médicos e reagentes requeridos pela FH

A FMC é responsável pelo fornecimento de medicamentos, dispositivos médicos e reagentes à Farmácia Hospitalar (FH) do CSMC, que, por sua vez, os vai distribuir pelo LAC e medicina dentária (Anexo I).

Deste modo, tive a possibilidade de contactar com vários dispositivos médicos, como material dentário, pensos com ação terapêutica, gazes impregnadas, cateteres urinários, entre outros, e com os reagentes de análises. Isto permitiu-me aprofundar o meu conhecimento nestas áreas, o que será uma mais-valia para o meu futuro.

2.2. PONTOS FRACOS

2.2.1. Falta de ações de formação

As formações efetuadas por entidades externas são fundamentais para a atualização e aprofundamento do conhecimento acerca de novos produtos lançados no mercado, permitindo assim, a partilha de informações e ferramentas úteis para otimizar o aconselhamento farmacêutico. Infelizmente, estas formações não são divulgadas junto da FMC o que fez com que não tivesse a oportunidade de participar. Contudo, esta situação foi

colmatada com os conhecimentos transmitidos pela direção técnica, sempre que surgia alguma dúvida da minha parte facultava uma explicação mais pormenorizada, mostrava apresentações que tivera referentes aos produtos e indicava as ferramentas para um bom aconselhamento.

2.2.2. Irrealização de manipulados

Medicamentos manipulados são “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico” ⁽⁹⁾. Atualmente, a FMC não reúne as condições necessárias para a realização desta prática, sendo que esta só é realizada na sede em Lisboa. Assim, não tive a oportunidade de desenvolver, nem aplicar os conhecimentos adquiridos nas unidades curriculares, como Farmácia Galénica.

2.3. OPORTUNIDADES

2.3.1. Vacinação das Forças Armadas no CSMC

Decorreu, no dia 25 de janeiro de 2022, a vacinação com a dose de reforço contra a COVID-19, no CSMC. Foram chamados para a toma da 3ª dose da Vacina COMIRNATY® os Militares e servidores Civis das Forças Armadas que concluíram o esquema de vacinação primário, sem história de infeção por SARS-COV-2 prévia.

A preparação da Vacina COMIRNATY®, para administração nesse dia, foi realizada pelo Tenente-Coronel Farmacêutico Paulo Santos. Por esse motivo, tive a oportunidade de visualizar o planeamento antecipado da sessão vacinal, quais os equipamentos e medicamentos necessários, como por exemplo, Adrenalina a 1:1 000 (1 mg/mL), Glucagon (EV) para tratamento inicial da anafilaxia, broncodilatadores, corticosteroides, anti-histamínicos, e ainda a diluição da vacina descongelada com soro fisiológico e respetiva preparação das doses para administração ⁽¹⁰⁾.

2.4. AMEAÇAS

2.4.1. Redução das horas semanais de consultas de especialidade no CSMC

Com o passar do tempo vários médicos especialistas do CSMC foram-se reformando e sem a contratação de novos médicos, as consultas de especialidade foram diminuindo. Atualmente, o CSMC apenas possui consulta aberta das 9h ao 12h30 de Medicina Geral e Familiar (MGF) e esporadicamente, consultas de médicos especialistas de Fisiatria, Ortopedia, Dermatologia, Oftalmologia, Urologia, Pneumologia, Psiquiatria e Cardiologia. Isto veio

influenciar negativamente a FMC no sentido em que o número de utentes que a visitam diminuiu.

2.4.2. Apenas um distribuidor grossista (Cooprofar)

Sendo o LNM do Estado, a escolha do distribuidor grossista das farmácias, que o integram, é realizada através da abertura de um concurso público, mediante apresentação de várias propostas, sendo o critério de adjudicação o mais baixo preço. Aquando da realização do meu estágio, o distribuidor grossista que tinha sido adjudicado, era a Cooprofar, não sendo possível a aquisição de medicamentos e de produtos cosméticos e de higiene corporal (PCHC) a outro fornecedor. Esta restrição é uma ameaça para a FMC, pois caso o utente necessite de um produto que esteja esgotado ou rateado na Cooprofar, a FMC não tem forma de o adquirir. Além disso, só eram entregues encomendas uma vez por dia, no período da manhã, levando a que o utente apenas tivesse acesso ao medicamento no dia seguinte. Consequentemente, os utentes ficavam insatisfeitos com esta situação, acabando por dificultar o atendimento e prejudicando a relação farmacêutico-utente existente. Todavia a equipa da FMC remediou esta situação através da compra de medicamentos diretamente às indústrias farmacêuticas.

2.4.3. Falta de orçamento para a compra de medicamentos e outros produtos de saúde

Devido ao chumbo do Orçamento do Estado para 2022 e às eleições antecipadas, no decorrer do meu estágio na FMC o Orçamento do Estado ainda não tinha sido aprovado, o que fez com que a farmácia não tivesse orçamento para a compra de medicamentos e outros produtos de saúde em falta no *stock*. Isto desencadeou uma insatisfação e incompreensão por parte dos utentes que tiveram de recorrer a outras farmácias para adquirir o que necessitavam. Contudo, esta situação foi colmatada com o esforço por parte da equipa para conseguir compromissos para a compra dos medicamentos mais requeridos e urgentes.

3. Casos Clínicos

Caso Clínico I

Utente do sexo masculino com cerca de 30 anos, dirigiu-se à FMC solicitando um produto que melhorasse o sintoma de tosse da namorada que foi diagnosticada há pouco tempo com COVID-19. Questionei o tipo de tosse que a sua namorada tinha, se era seca ou com expetoração, ao que o utente não soube especificar. Para além disso, perguntei se ela tinha

patologias associadas, tomava alguma medicação e o utente referiu que “não possui outras doenças e está a tomar ben-u-ron[®] 500 mg para a febre”. Uma vez que o utente não soube especificar qual o tipo de tosse optei por aconselhar a toma do xarope Grintuss, indicado para tosse seca e produtiva. Este tem na sua composição o Mel, a Tanchagem (*Plantago major*) que são demulcentes, estes vão formar uma fina camada protetora ao nível dos recetores sensoriais da mucosa faríngea, protegendo-a do contacto com substâncias irritantes. O complexo molecular de Resinas, Polissacáridos e Flavonoides de Grindélia (*Grindelia robusta*) associam a atividade antiespasmódica e expetorante, aliviando a contração muscular e fluidificando as secreções bronquiais, favorecendo assim a sua eliminação. Recomendei a toma de 2 colheres doseadoras, 2 a 4 vezes ao dia, efetuando a última toma antes de dormir e ainda, alertei para o facto de que o prazo de validade do xarope após abertura ser de 3 meses.

Caso Clínico II

Uma utente com cerca de 50 anos, dirigiu-se à FM e solicitou o Urispás. Questionei o porquê de querer este medicamento, ao que a utente respondeu “preciso porque estou com uma infeção urinária, tenho uma vontade urgente e constante, algum desconforto a urinar e um grande peso na bexiga.” Além disso, perguntei se existiam sintomas de maior gravidade, como sangue na urina ou febre ao que a utente respondeu que se sentia assim há um dia por isso, ainda não tinha esses sintomas. Quando interroguei sobre o seu histórico de infeções urinárias, referiu que já teve duas vezes nos últimos meses, diagnosticadas pela sua médica de família⁽¹¹⁾. Acrescentou ainda que a médica de família lhe receitava o Urispás e que ajudava imenso. Informei que não podia ceder o Urispás porque é um medicamento sujeito a receita médica (MSRM) e que este não iria tratar a infeção urinária, mas sim, os sintomas de disúria, urgência miccional, nictúria, dor suprapúbica e incontinência⁽¹²⁾. Alertei que deveria ir à médica de família pois, apenas a toma de um antibiótico iria resolver a situação. Ainda referi algumas medidas não farmacológicas adjuvantes no tratamento e prevenção de infeção urinária como: ingestão abundante de água; urinar depois das relações sexuais; manter uma higiene íntima adequada, utilizando, por exemplo, o Lactacyd[®]; comer alimentos ricos em vitamina C, para acidificar a urina e torná-la desfavorável ao crescimento e proliferação das bactérias causadoras de infeção; evitar pensos diários, roupa interior sintética e apertada.

Uma vez que esta sofre de infeções urinárias recorrentes, aconselhei o suplemento alimentar Cysticlean[®]. Este tem na sua composição arando vermelho (*Vaccinium macrocarpon*) que impede a aderência das bactérias, como *E.coli*, ao urotélio para evitar nova infeção urinária. Recomendei à utente que tomasse 1 cápsula por dia, ao deitar⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾.

Caso Clínico III

Utente do sexo masculino com cerca de 70 anos dirige-se à farmácia queixando-se de descamação, gretas, dor e alguma comichão entre os dedos dos pés. Questionei se era diabético ou se tinha onicomicose, ao que o utente afirmou que não, acrescentando, “não é uma situação recorrente, foram os meus netos que me pegaram”. Solicitei se poderia se dirigir ao gabinete da farmácia para uma análise visual ao pé. Finda a análise, constatei que se tratava *Tinea pedis* interdigital, não complicada e localizada, vulgarmente conhecida como “pé de atleta”. Aconselhei a aplicação do Canesten Unidia[®], um creme com 10 mg/g bifonazol, um antifúngico cutâneo de rápida ação e efeito prolongado, que também pode ser aplicado nos netos. Expliquei que a aplicação do creme deve ser realizada, com os pés lavados e bem secos, 1 vez por dia, de preferência à noite, antes de deitar, aplicando uma camada fina na área cutânea afetada e friccionando ligeiramente, durante 3 semanas ⁽¹⁶⁾. Salientei que era importante continuar o tratamento mesmo que haja a diminuição dos sintomas para que não ocorra uma recorrência. Além disso, recomendei, de forma a reduzir o risco de reinfeção, medidas não farmacológicas como: evitar a partilha de objetos de higiene pessoal com outras pessoas e a utilização de calçado oclusivo; trocar de meias diariamente; secar cuidadosamente os pés, incluindo os espaços interdigitais, após tomar banho e ainda, evitar coçar a pele e lavar as mãos após tocar a área infetada. Além disso, indiquei que se o utente suasse muito dos pés deveria colocar pós desidratantes nos pés e pós com ação antifúngica nos sapatos ^{(17) (18)}. Por fim, referi que caso a infeção não melhorasse era aconselhado ir ao médico de família ou ao dermatologista.

Caso Clínico IV

Uma utente de 42 anos, sexo feminino, dirigiu-se à FMC solicitando algo para aliviar os sintomas recentes de congestão nasal, rinorreia e cefaleia, pois estava constipada. Questionei se tinha febre e se sofria de alguma doença respiratória, asma ou rinite alérgica, ao que me respondeu “não tenho febre, nem doença respiratória”. Para além disso, pedi para especificar a localização da cefaleia, se era unilateral, supraorbitária, e também se a rinorreia era mucopurulenta, a utente referiu que não. Após perceber que se tratava de uma situação de rinite aguda, indiquei a toma de paracetamol 500 mg, de 8 em 8 horas, para tratamento sintomático da cefaleia e a lavagem das cavidades nasais com o spray nasal Marimer[®], solução de água do mar hipertónica e esterilizada, para descongestionar o nariz e eliminar as secreções nasais. Recomendei a utilização deste produto enquanto estivesse congestionada, 1 pulverização em cada narina, 1 a 3 vezes por dia ⁽¹⁹⁾. Por último, aconselhei a ingestão de

muitos líquidos, uma dieta equilibrada e que evitasse assoar o nariz com demasiada força pois aumentava o risco de disseminação da infeção para o ouvido. Por fim referi que se não houvesse melhoria dos sintomas ao fim de 5 dias ou agravamento deveria ir a uma consulta médica de MGF ou otorrino.

Caso Clínico V

Uma jovem militar, de 30 anos, dirigiu-se à FMC muito preocupada, solicitando algo para resolver o “rabinho assado” da sua filha com 9 meses. Explicou que era um eritema vermelho vivo com descamação e pápulas que abrangia as nádegas, pregas cutâneas e grandes lábios e que apesar de já ter experimentado várias pomadas protetoras como Mitosyl[®], Halibut[®] e Bepanthen Baby[®], a assadura não melhorava, sendo que a bebé já estava assim há mais de 3 dias. Questionei se esta mudava a fralda à filha frequentemente e se a deixava todos os dias sem fralda durante algum tempo, ao que a utente respondeu que sim. Ainda informou que lavava o rabinho da bebé com água morna e líquido de lavagem com pH próximo do fisiológico, suave, sem corantes e aditivos, não usava toalhitas nem pó talco, suspeitando que a assadura fosse devido à diarreia, sintoma da gripe A que teve. Após perceber que se tratava de um caso de dermatite irritativa da fralda complicada pela infeção por *Candida albicans*, aconselhei a utilização do creme Canesten[®], composto por clotrimazol 10 mg/g, durante 1 semana, 2 a 3 vezes ao dia ⁽²⁰⁾. Referi também a importância de continuar a colocar em cada muda da fralda, juntamente com o creme antifúngico, uma quantidade generosa de pomada com óxido de zinco ou dexpanthenol, para isolar a pele fragilizada das agressões da urina, das fezes e da fricção das fraldas, salientando que era importante a bebé não usar fralda, tanto quanto possível ⁽²¹⁾ ⁽²²⁾. Por fim, indiquei se não houvesse melhoria, deveria ir a uma consulta de MGF ou Pediatria.

4. Conclusão

A Farmácia Comunitária é, muitas vezes, o primeiro lugar onde muitos cidadãos, por exemplo, sem médico de família ou que não conseguem marcar uma consulta, se deslocam em busca de aconselhamento sobre questões relacionadas com a sua saúde. Após a realização deste estágio, pude concluir que o Farmacêutico, devido ao espaço de excelência que é a Farmácia Comunitária, é o interlocutor da educação para a saúde e prevenção de doença, o elo de contacto entre os cidadãos e o sistema de saúde. É um profissional que está em constante aprendizagem e melhoria, com foco primordial no utente e nas suas necessidades.

Este estágio curricular, na FMC foi uma etapa muito importante para o enriquecimento, consolidação e aplicação de todos os conhecimentos que adquiri ao longo destes 5 anos de formação intensiva do MICF. Considero que a variedade de serviços prestados, por esta farmácia muito especial, me deu uma perspetiva mais ampla do papel do farmacêutico como agente de saúde pública, assim como me possibilitou adquirir conhecimentos específicos em diversas áreas.

Por fim, faço um balanço positivo deste estágio, pois tive a oportunidade de contactar com as inúmeras valências necessárias para o funcionamento de uma farmácia, nomeadamente, atendimento ao balcão, aprovisionamento, armazenamento e gestão de stocks, participação em rastreios, entre outras. Da FMC levo boas memórias e bons ensinamentos que me serão úteis para o meu futuro enquanto futura Farmacêutica.

Referências Bibliográficas

1. ORDEM DOS FARMACEUTICOS - **A Farmácia Comunitária**. [Acedido a 27 de março de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>
2. SANTOS, H.J.; CUNHA, I.N.; COELHO, P.V.; CRUZ, P.; BOTELHO, R.; FARIA, G.; MARQUES, C.; GOMES, A. - **Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária (BPF)**. Conselho Nacional de Qualidade, Ordem dos Farmacêuticos. 3ª edição (2009).
3. FIGUEIREDO, I. V; CARAMONA, M. M.; FERNANDEZ-LLIMOS, F.; CASTEL-BRANCO, M. M. - **Resultados de serviços farmacêuticos centrados no doente implementados em Portugal**. Acta Farmacêutica Portuguesa. Vol. 3, nº 1 (2014), p. 15-22. [Acedido a 2 de abril de 2022]. Disponível na Internet: <https://actafarmacaceutica.portuguesa.com/index.php/afp/issue/view/5>
4. AOFA - **Laboratório Militar de Produtos Químicos e Farmacêuticos**. [Acedido a 2 de abril de 2022]. Disponível na Internet: http://www.aofa.pt/rimp/Livro_LM_Final.pdf
5. GRAÇA, S. – **O LABORATÓRIO DE TODOS OS PORTUGUESES**. Revista da Ordem dos Farmacêuticos 122. ISSN 087-7554 (2018). [Acedido a 2 de abril de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/publicacoes/revista-da-ordem-dos-farmaceuticos/rof-122/>
6. PRESIDÊNCIA DO CONSELHO DE MINISTROS - **Decreto-Lei n.º 13/2021, de 10 de fevereiro**. Diário da República eletrónico. [Acedido a 2 de abril de 2022]. Disponível na Internet: <https://dre.pt/dre/detalhe/decreto-lei/13-2021-156974201>
7. MINISTÉRIOS DAS FINANÇAS E DA ADMINISTRAÇÃO PÚBLICA E DA DEFESA NACIONAL – **Portaria n.º 1034/2009, 11 de setembro**. Diário da República eletrónico. [Acedido a 5 de abril de 2022]. Disponível na Internet: <https://dre.pt/dre/detalhe/portaria/1034-2009-489736>
8. REPÚBLICA PORTUGUESA - Defesa Nacional - **Deficientes das Forças Armadas**. [Acedido a 5 de abril de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.defesa.gov.pt/pt/adesaeeu/dfa>
9. INFARMED - Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento - **Medicamentos Manipulados**. Lisboa: INFARMED, 2005. ISBN 9728425-66-X.

10. DGS – Campanha de Vacinação contra a COVID-19. Vacina COMIRNATY®. Norma 021/2020. [Acedido a 7 de abril de 2022]. Disponível na Internet: https://www.sip-spp.pt/media/ilmffvrz/vacina-comirnaty-norma-021_2020-20_08_2021.pdf
11. PEREIRA, S – **Prevenção das Infecções Urinárias Recorrentes**. Urologia em Medicina Familiar, Associação Portuguesa de Urologia, 2012. [Acedido a 20 de abril de 2022]. Disponível na Internet: https://cistitizambon.com/assets/documents/prevencao_das_infeccoes_urinarias_recorrentes.pdf
12. INFARMED, I.P – **Urispás, 200 mg, comprimidos revestidos – Resumo das Características do Medicamento**. [Acedido a 20 de abril de 2022]. Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
13. BALLESTER, F. S.; VIDAL, V. R.; ALCINA, E. L.; PEREZ, C. D.; FONTANO, E. E.; BENAVENT, A. M. O.; GARCÍA, A. M.; SOBRÓN, M. A. - **Cysticlean® a highly pac standardized content in the prevention of recurrent urinary tract infections: An observational, prospective cohort study**. BMC Urology. ISSN 14712490. 13 (2013).
14. PINA, A.; FIGUEIREDO, A. R.; CAMPOS, A.; FERREIRA, C. P.; LOPES, I.; ALVES, N. F.; RIBEIRO, I. - **Arando na profilaxia das infecções urinárias recorrentes: Revisão baseada na evidência**. Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar, Vol. 27, nº 5 (2011) p. 452–7. [Acedido a 16 de abril de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.rpmgf.pt/ojs/index.php/rpmgf/article/view/10888>
15. DMAC-ASSOCIATION - **DMAC Supports Efficacious Dosage Guidelines for PACs in Dietary Supplements and Cranberry PAC-Based Herbal Medicines** [Acedido a 22 de abril de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.dmac-asso.org/dmac-supports-efficacious-dosage-guidelines/>
16. INFARMED, I.P - **Canesten Unidia 10 mg/g creme – Resumo das Características do Medicamento**. [Acedido a 16 de abril de 2022]. Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
17. SIMÓN, A – **Pé de atleta**. Centro de Informação do Medicamento, Ordem dos Farmacêuticos, 2022. [Acedido a 16 de abril de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/publicacoes/e-publicacoes/pe-de-atleta/>

18. TOMAZ, D - **Será fungo?** Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar, Vol. 27 n° 1 (2011), p.96-108. [Acedido a 16 de abril de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.rpmgf.pt/ojs/index.php/rpmgf/article/view/10825>
19. INFARMED, I.P – **Marimer Nariz entupido e Constipação – Folheto Informativo do Dispositivo Médico.** [Acedido a 2 de maio de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/pesquisa-dispositivos>
20. INFARMED, I.P – **Canesten 10 mg/g creme – Resumo das Características do Medicamento.** [Acedido a 27 de abril de 2022]. Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
21. ROCHA, N.; SELORES, M. - **Dermatite das fraldas.** Revista do Hospital de Crianças Maria Pia, Nascer e Crescer, Vol. 13, n° 3 (2004) p. 206-214. [Acedido a 27 de abril de 2022]. Disponível na Internet: <https://repositorio.chporto.pt/handle/10400.16/637>
22. KLUNK, C.; DOMINGUES, E.; WISS, K - **An update on diaper dermatitis.** Clinics in Dermatology. ISSN 18791131. 32:4 (2014) 477-487.

Anexo

Anexo I. Requisições de material da FH ao LNM/FMC

*Requição de Coimbra em 15/12/22
18186 em 15/12/22*

HOSPITAL MILITAR REGIONAL N.º 2

pl VISTO
(DIR/CHEF (SERVIÇO))
[Signature]

Requisição Interna de:
- Medicamentos
- Material médico-cirúrgico/
- "Kits" e reagentes para Análises Clínicas

SERVIÇO DE: *Análises Clínicas Abbott* REQUISIÇÃO N.º *16, 22*

PRODUTO REQUISITADO	CÓDIGO	QTD REQ	QTD FORN	PREÇO UN	PREÇO TOT
<i>Lactate Dehydrogenase</i>		<i>1</i>			
<i>ref-2856-22</i>					
<i>Anti-HBcII reag ref 8244-25</i>		<i>1</i>			
<i>Ftu ref 7K65-29</i>		<i>1</i>			
<i>Syphilis reag ref-8D06-32</i>		<i>1</i>			
<i>A-HCV reag ref 6037-27</i>		<i>1</i>			
<i>HBsAg reag ref-2622-25</i>		<i>1</i>			
<i>HIVAg/Ab reag ref-4827-27</i>		<i>1</i>			
					
<i>Núcleo Assistência Base JVA 39007493</i>					

Data *15/12/22*
O Requirente
[Signature]

O Fornecedor (SFH)

Data ___/___/___
O Portador

CENTRO SAÚDE MILITAR COIMBRA

S. Farmácia



*Medicina
DENTARIA
REV. DO
COIMBRA
2022/02/11*

Hospital Militar Regional

Ao: LMPQF / Sucursal de Coimbra

Pedido/Enc. N° 06 /2022

• MEDICAMENTOS

• MATERIAL DE PENSO E DISPOSITIVOS MED.

N.º da req. ao LMPQF ___/___

Designação do produto	Código	Forma Farm.	Quant. Req.	Quant. Forn.	Preço p/ Uni €
ADMIRA FUSION A4			2 CX		
COMPÓSITO FLOW A3			1 CX		
TUBO 46 LR	REF: 75 N - 1146 VH - 1 SIA		20 UN		
TUBO 26 UL	REF: 65 N - 1126 VH - 1 SIA		20 UN		
TUBO 16 UR	REF: 65 N - 1116 VH - 1 SIA		10 UN		
TUBO 36 LL	REF: 75 N - 1136 VH - 1 SIA		10 UN		
LINGUAL RETENTION WIRE 60"	REF: F30 - 60 226P SIA		1 CX		
CHAIN LONG CLEAR	REF: E90 - CHAA7LT SIA		1 CX		
CHAIN LONG GREEN	REF: E90 - CHAA7LDG SIA		1 CX		
CHAIN SHORT GREEN	REF: E90 - CHAA7NDG SIA		1 CX		
ELASTOMERIC LIGATURES GREY	REF: E90 - LIBB50G SIA		1 EMB		
ELASTOMERIC LIGATURES	REF: E90 - LIBB50MX SIA		1 EMB		
PLIERS ORGANIZER	REF: E90 - BOX D SIA		1 UN		
INTRAORAL ELASTICS 3\16"	REF: E90 - 500 102 SIA		1 CX		
INTRAORAL ELASTICS 5\16"	REF: E90 - 500 104 SIA		1 CX		
INTRAORAL ELASTICS 3\8"	REF: E90 - 500 105 SIA		1 CX		
EXTRAORAL CHEEK RETRATOR PED.	REF: E90 - 603229 SIA		2 CX		
EXTRAORAL CHEEK RETRATOR ADU.	REF: E90 - 603230 SIA		2 CX		

Nota: A Secção de Farmácia do CSMC envia requisição posterior.

CSMC 09/02/2022

O SFH:

Entregue por:

Recebido por:

Solo MC

PARTE II

Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica

Bluepharma[®]



Sob orientação da Dra. Ana Catarina Nunes Ribeiro

Lista de Abreviaturas

AIM - Autorização de Introdução no Mercado

FFUC - Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

HPLC - Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (do inglês, *High Performance Liquid Chromatography*).

MICF - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

OoS - Fora de Especificação (do inglês, *Out of Specification*)

SOP - Procedimento Operativo Normalizado (do inglês, *Standard Operating Procedure*)

SWOT - do inglês, *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

I. Introdução

De uma preparação officinal, nas farmácias, evolui-se para uma produção de medicamentos em grande escala, com intuito de suprir as necessidades da sociedade. O crescimento da Indústria Farmacêutica potenciou a descoberta de novos medicamentos, para doenças até então incuráveis, aumentando a qualidade e esperança média de vida da população ⁽¹⁾. O Farmacêutico é um profissional de saúde com competências para executar todas as tarefas que respeitam ao medicamento e outras tecnologias da saúde, desde o desenvolvimento e preparação de formas farmacêuticas até ao registo, fabrico e controlo de medicamentos e dispositivos médicos, que são atividades realizadas na Indústria Farmacêutica ⁽²⁾. No âmbito, da unidade curricular, “Estágio Curricular”, do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC), realizei o meu segundo estágio no departamento de Estabilidades da empresa farmacêutica Bluepharma[®] ⁽³⁾. O estágio decorreu entre 2 de maio e 29 de julho de 2022 em regime de turnos, sob orientação da Dra. Ana Catarina Nunes Ribeiro. Assim, o presente relatório tem como finalidade a realização de uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*) do meu percurso no estágio curricular.

I.1. Bluepharma[®]

A Bluepharma[®] é uma empresa farmacêutica sediada em São Martinho do Bispo, Coimbra, que foi adquirida à multinacional alemã, Bayer, em fevereiro de 2001. Em 20 anos cresceu de uma unidade industrial com 58 pessoas para um grupo farmacêutico com 20 empresas e mais de 750 colaboradores. Abriu escritórios em 3 países (Angola, Moçambique e EUA) e exportou, em 2021, 88% da sua produção para mais de 40 países.

A missão desta Indústria é a investigação e o desenvolvimento de medicamentos de elevado valor acrescentado e a contínua aposta na qualidade e inovação dos seus processos de produção e comercialização ⁽⁴⁾.

I.1.1. Setor das Estabilidades

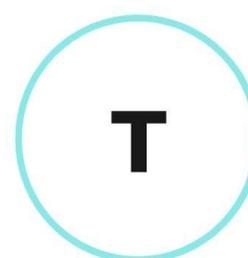
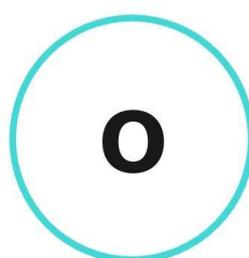
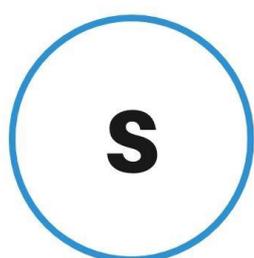
No meu estágio, dentro dos diferentes departamentos que integram a Bluepharma[®], fui alocada nas Estabilidades.

Os estudos de estabilidade constituem uma parte importante do desenvolvimento de um novo produto farmacêutico, bem como da monitorização do produto na sua fase de comercialização. A zona climática na qual o produto será comercializado condiciona o

delineamento do estudo de estabilidade, nomeadamente, a condição de temperatura e humidade de armazenamento das amostras. A nível mundial, estão identificadas 4 zonas climáticas, I (Moderada), II (Subtropical), III (Quente (seca)) e IV (Tropical).

Durante o desenvolvimento de um novo medicamento é necessário efetuar estudos de estabilidade formais, de forma que o fabricante conheça as características do produto e o modo como estas são influenciadas pelas condições ambientais. Através dos resultados obtidos nestes estudos formais, o fabricante propõe o prazo de validade e define as condições de armazenamento e materiais de acondicionamento às entidades competentes. Uma vez concedida a autorização de introdução no mercado (AIM), o fabricante assume o compromisso de continuar a realização dos estudos de estabilidades, designados de estudos de estabilidade *on-going*. Para a realização destes estudos, é selecionado no mínimo um lote, por produto, tipo de material de embalagem primário/origem de substância ativa/ zona climática para ser testado, pelo menos, anualmente e até ao fim do prazo de validade mais longo do produto^{(5) (6)}.

2. Análise SWOT



Pontos Fortes	Pontos Fracos	Oportunidades	Ameaças
<ul style="list-style-type: none">- Acolhimento e Programa de Tutores.- Integração na equipa das Estabilidades.- Metodologia <i>Kaizen</i>TM.- Formação Contínua.- Subsídio de Alimentação.	<ul style="list-style-type: none">- Falta de espaço.	<ul style="list-style-type: none">- Variedade de funções desempenhadas no setor das Estabilidades.	<ul style="list-style-type: none">- Estágio em Indústria Farmacêutica não creditado.

2.1. Pontos Fortes

2.1.1. Acolhimento e Programa de Tutores

No meu primeiro dia de estágio na Bluepharma® ocorreu uma sessão de acolhimento para os novos estagiários com David Almeida da equipa de Recursos Humanos. Foi-nos apresentada a história da Indústria, o organograma da empresa e os principais projetos desenvolvidos pela mesma. Foi evidenciado o espírito de equipa entre os colaboradores dos diversos departamentos que é fomentado através das diversas atividades extralaborais realizadas pela empresa, como por exemplo, o BlueFun. Esta sessão permitiu conhecer mais acerca da empresa em que ia estagiar.

Além disso, a Bluepharma® desenvolveu um “programa de tutores” que consiste na atribuição de um colaborador experiente a cada estagiário para dar a conhecer as instalações, a equipa, e também acompanhar na primeira refeição na cantina. A minha tutora, desde o meu primeiro dia, demonstrou boa disposição e amabilidade, o que facilitou a minha integração e fez com que tivesse um maior à vontade para o esclarecimento de dúvidas.

Deste modo, esta Indústria demonstrou estar muito bem preparada para receber os estagiários, senti-me acolhida na equipa desde o primeiro dia.

2.1.2. Integração na equipa das Estabilidades

Durante os 3 meses de estágio tive a oportunidade de acompanhar o trabalho da minha tutora. Desde o primeiro dia percebi que era uma função com grande responsabilidade e exigência, uma vez que é nela que se inicia todo o circuito do setor das estabilidades.

Em primeiro lugar, são elaborados os protocolos de estabilidade. Após a aprovação dos protocolos e formação a todos os membros do departamento, são preparados e colocados os lotes de medicamentos nas câmaras climáticas consoante a zona climática na qual o produto será comercializado. Mais tarde, caso seja um estudo de estabilidade formal, as amostras são retiradas das câmaras em tempos específicos para realizar ensaios em condições de longo termo e acelerada, e se aplicável em intermédia, como demonstra a tabela seguinte (Tabela I).

Tabela I- Frequência teste de estabilidade formais ⁽⁵⁾ ⁽⁶⁾.

Condições	Tempos de saída câmaras climáticas
Condição de longo termo	- A cada 3 meses durante o 1º ano. - A cada 6 meses durante o 2º ano. - Anualmente até ao final do prazo de validade.
Condição intermédia	- A cada 3 meses durante o 1º ano.
Envelhecimento acelerado	- 0, 3 e 6 meses.

Por outro lado, se for um estudo *on-going* as amostras deverão ser retiradas durante o mês previsto na calendarização realizada. A cada tempo, é removida uma amostra representativa do “início”, “meio” e “fim” do processo de fabrico, de forma em que cada análise haja material representativo de todo o lote fabricado. Por fim, é realizado o consumo dos lotes retirados das câmaras no sistema informático e são abertos os diários, onde vão ser anexados os resultados dos testes.

2.1.3. Metodologia *Kaizen*TM

A metodologia *Kaizen*TM é um modelo de gestão de origem japonesa, em que o termo “*Kaizen*” significa mudar (“Kai”) para melhor (“Zen”), estando implementada em todos os departamentos da Bluepharma[®] por uma equipa especializada, Bluelean, que realiza várias ações de melhoria contínua. Esta metodologia assenta em 5 pilares fundamentais: criar valor para o cliente de forma a melhorar a sua experiência; eliminar atividades que não acrescentam valor; melhorias onde a ação acontece; envolvimento dos colaboradores através da organização das equipas e definição de objetivos; gestão visual, que faz com que os processos sejam visíveis e à prova de erro ⁽⁷⁾.

Nas Estabilidades, são realizadas diariamente as reuniões *Kaizen*TM, durante 15 minutos, onde cada colaborador expõe as tarefas que está a desempenhar e também os problemas e dúvidas que surgiram aquando da sua realização. A implementação desta ideologia é de extrema importância pois fomenta a partilha de ideias e resolução de problemas, assim como permite avaliar o desempenho dos colaboradores e promover melhorias a longo prazo. Enquanto estagiária, tive a oportunidade de estar presente nas reuniões *Kaizen*TM, o que possibilitou não só uma melhor compreensão da dinâmica, organização e dos objetivos do departamento, mas também das funções desempenhadas por cada colaborador e do seu ritmo de trabalho.

2.1.4. Formação Contínua

A Bluepharma[®] investe imenso na formação dos seus estagiários, de modo a garantir que têm as bases necessárias para, posteriormente, exercer funções. No primeiro dia de estágio é fornecida uma folha que menciona vários Procedimentos Operativos Normalizados (SOPs) para leitura, que são muito importantes para uma familiarização com os novos conceitos, termos técnicos e metodologias utilizadas no departamento. Também foram realizadas, ao longo do estágio, várias ações de formação, seguidas de um questionário sujeito a aprovação. Primeiramente, são formações mais gerais sobre o modo de funcionamento da indústria e ferramentas utilizadas, como por exemplo, a formação “Melhoria Contínua” que abordava a metodologia *Kaizen*TM, “Segurança e Saúde no Trabalho”, “Veeva Vault: Sistema documental”, entre outras, seguidas de formações mais direcionadas para o departamento onde estava a estagiar como “Estudos de Estabilidade”, “*Investigation of Laboratorial Failures*”, “Boas Práticas de Pesagem”, “Ensaio de Dissolução-Da teoria ao equipamento”, “Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC) – Equipamentos e *Troubleshooting*”, etc., e ainda uma formação prática, “Trabalho em Sistema de Contenção”. Em suma, estas formações permitiram adquirir conhecimentos que foram muito úteis durante o meu estágio e certamente, serão fundamentais para o meu futuro enquanto farmacêutica.

2.1.5. Subsídio de Alimentação

Foi cedido a todos os estagiários um cartão de refeição, onde era depositado mensalmente, o valor do subsídio de alimentação, para além disso, tínhamos direito a uma refeição diária na cantina da empresa. Isto foi uma mais-valia pois ajudou a suportar as despesas de alimentação.

2.2. Pontos Fracos

2.2.1. Falta de espaço

Sendo a Bluepharma[®] uma empresa que se encontra em expansão, é expectável que o número de colaboradores de cada setor aumente e que o espaço seja cada vez menor. Todavia, esta situação será resolvida com a transferência de alguns departamentos para a nova unidade industrial de Eiras.

2.3. Oportunidades

2.3.1. Variedade de funções desempenhadas no setor das Estabilidades

Para além de acompanhar o trabalho da minha tutora, tive a oportunidade de aprender um pouco mais sobre as outras funções realizadas neste setor, com os restantes colaboradores.

Após a retirada das amostras das câmaras climáticas, os analistas têm 30 dias para a realização dos ensaios de avaliação das possíveis alterações físicas e químicas, de acordo com os métodos de análise descritos nos protocolos analíticos. De entre os vários ensaios que são realizados, tive a oportunidade de: executar o teste da massa média de um fármaco potente, na cabine de contenção; visualizar o método de determinação do teor de água (Karl Fischer), desagregação, dissolução, o doseamento do conteúdo de substância ativa e determinação das impurezas por HPLC.

Adicionalmente, tive a oportunidade de aprender um pouco do trabalho de duas colaboradoras da documentação. Seguidamente aos analistas completarem a realização de todas as análises físicas e químicas e as anexarem ao respetivo diário, as colaboradoras da documentação vão verificar os dados/resultados das análises, de modo a assegurar que está tudo conforme. Esta primeira verificação deve estar concluída até 45 dias após a data de saída das câmaras climáticas, senão há a abertura de um desvio ao procedimento. Depois, são elaborados os relatórios dos estudos de estabilidade formais e *on-going*.

Os relatórios dos estudos formais vão incluir uma indicação acerca do prazo de validade proposto ou do cumprimento das condições de estabilidade previamente estudadas. Também são referidas as condições adequadas para armazenamento do produto medicamentoso, com base na avaliação da sua estabilidade.

Todavia nos relatórios *on-going* estão compilados os resultados de todas as análises que foram realizadas naquele lote até à data, depois é verificado se este se mantém dentro das especificações, nas condições de armazenamento testadas para o prazo de validade estipulado. Caso seja um lote crítico, recorre-se, à análise de tendências, de forma a identificar precocemente se os resultados do próximo tempo de análise, estarão fora da especificação (OoS).

2.4. Ameaças

2.4.1. Estágio em Indústria Farmacêutica não creditado

O estágio em Indústria Farmacêutica não se inclui nas áreas científicas abrangidas pela unidade Estágio Curricular do MICF, logo é exigido ao estudante que opta por realizar estágio em outra área do medicamento, sem ser Farmácia Hospitalar, um mínimo de 810 horas totais

de Farmácia Comunitária à semelhança de quem opta por apenas realizar um estágio nesta área ⁽⁸⁾. Deste modo, apesar ter sido uma opção minha e uma mais-valia a realização deste estágio, pois permitiu-me contactar com a realidade de uma Indústria, só finalizei o estágio no final de julho, tendo apenas o mês de agosto livre. Assim, foi necessário um maior esforço da minha parte para conseguir conciliar a escrita da tese e dos relatórios com uma boa rentabilidade nos estágios, o que pode ser um fator desencorajador, fazendo com que muitos dos estudantes não escolham estagiar em Indústria Farmacêutica.

3. Conclusão

O setor das Estabilidades é de extrema importância pois garante que, ao longo de todo o ciclo de vida do medicamento, este apresenta segurança, eficácia e qualidade. Este estágio na Bluepharma[®] deu-me a oportunidade de conhecer a realidade de uma indústria e de enriquecer, consolidar e aplicar os conhecimentos adquiridos no MICF, para a realização das mais diversas tarefas desempenhadas neste setor.

Foi um privilégio ter tido o acompanhamento das Estabilidades, uma equipa com grande competência, profissionalismo e empenho, onde prepondera o dinamismo e entereza. Para além disso, estiveram sempre dispostos para me transmitir os seus conhecimentos, o que foi crucial para a minha progressão.

Em suma, faço um balanço positivo deste estágio, pois tive a oportunidade de contactar com as inúmeras funções realizadas em todo o circuito do setor das Estabilidades, desde a realização dos protocolos de estabilidade até à elaboração de relatórios para enviar aos clientes. Da Bluepharma[®] levo boas memórias e ensinamentos que me serão úteis no futuro.

Referências Bibliográficas

1. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Indústria Farmacêutica**. [Acedido a 30 de agosto de 2022]. Disponível na Internet: <https://ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/industria-farmaceutica/>
2. ASSEMBLEIA DA REPÚBLICA - **Lei n.º 131/2015, de 4 de setembro**. [Acedido a 30 de agosto de 2022]. Disponível em: <https://files.dre.pt/lis/2015/09/17300/0701007048.pdf>
3. UNIVERSIDADE DE COIMBRA - **Estágio Curricular**. [Acedido a 30 de agosto de 2022]. Disponível na Internet: https://apps.uc.pt/courses/PT/unit/86966/20001/2021-2022?%20common_core=true&type=ram&id=1172
4. BLUEPHARMA - **A BLUEPHARMA. EMPRESA**. [Acedido a 31 de agosto de 2022]. Disponível em: <https://www.bluepharmagroup.com/pt/sobre-nos/empresa>
5. ICH - **Q1A (R2) Stability Testing of new Drug Substances and Products**. [Acedido a 31 de agosto de 2022]. Disponível na Internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q-1-r2-stability-testing-new-drug-substances-products-step-5_en.pdf
6. CARVALHO, F. G.; MORENO, S. A. - **Estudos de estabilidade e prazos de validade de produtos farmacêuticos**. Boletim do Centro de Informação do Medicamento, Ordem dos Farmacêuticos, 2012. [Acedido a 31 de agosto de 2022]. Disponível na Internet: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/bc.101_estudos_de_estabilidade_e_prazos_de_validade_de_produtos_farmaceuticos_novos_farmacos_antiepilepticos_e_anticonvulsivantes_15802110335a12f052bf551.pdf
7. KAIZEN™ INSTITUTE - **O que é o KAIZEN™**. [Acedido a 31 de agosto de 2022]. Disponível em: <https://pt.kaizen.com/o-que-e-kaizen#glossary>
8. UNIVERSIDADE DE COIMBRA - **Despacho n.º 11765/2018, de 7 de dezembro**. Diário da República eletrónico. [Acedido a 31 de agosto de 2022]. Disponível em: <https://dre.pt/dre/detalhe/despacho/11765-2018-117279378>

PARTE III

Monografia

“A importância dos nanossistemas no direcionamento cerebral
de fármacos antipsicóticos”

Sob orientação da Professora Doutora Patrícia Sofia Cabral Pires

Resumo

Os fármacos antipsicóticos orais são o tratamento de primeira linha utilizado em perturbações psicóticas, como a esquizofrenia e a perturbação afetiva bipolar. Todavia, apresentam inúmeros efeitos adversos que, muitas das vezes, se sobrepõem à sua eficácia terapêutica, o que resulta numa não-adesão por parte do doente. O desenvolvimento de novas estratégias para a entrega dos antipsicóticos, no sistema nervoso central, tem sido um constante desafio devido, sobretudo, à permeabilidade seletiva da barreira hematoencefálica. No entanto, estudos *in vivo* farmacocinéticos e farmacodinâmicos recentes demonstraram que a administração intranasal dos antipsicóticos, comparativamente à administração oral ou intravenosa, é mais vantajosa, na medida em que possibilita um direcionamento cerebral, através da via olfativa e dos nervos trigémeos, reduzindo os efeitos secundários sistémicos e maximizando a eficácia terapêutica. Para além disso, revelaram que a utilização de nanopartículas poliméricas e lipídicas sólidas, transportadores lipídicos nanoestruturados, nanoemulsões, nanoemulgéis, nanossuspensões, niossomas, *Spanlastics* e micelas poliméricas mistas, é uma estratégia promissora, uma vez que, apresentam um tamanho de partícula/gotícula reduzido, ideal para administração intranasal, estabilidade e elevada eficiência de encapsulação. Contudo, é fundamental continuar a investigação neste ramo, nomeadamente, através da realização de mais estudos a longo termo, que incluam dados mais homogéneos.

Palavras-chave: administração intranasal; antipsicóticos; direcionamento cerebral; nanossistemas; perturbações psicóticas.

Abstract

Orally administered antipsychotic drugs are the first line treatment in the management of psychotic disorders, such as schizophrenia and bipolar disorder. Nevertheless, adverse drug reactions hinder clinical outcomes, resulting in patient non-compliance. The design and implementation of adequate formulation strategies for enhancing drug delivery and targeting to the brain has been a significant challenge, mainly due to the restrictive properties of the blood-brain barrier. However, recent pharmacokinetic and pharmacodynamic *in vivo* assays confirmed that there is evidence of the advantage of the intranasal route, when compared to oral and intravenous administration, as it allows the possibility of direct nose-to-brain transport, via neuronal olfactory and trigeminal pathways, reducing systemic side effects and maximizing therapeutic outcomes. In addition, the formulation of polymeric and solid lipid nanoparticles, nanostructured lipid carriers, nanoemulsions, nanoemulgel, nanosuspensions, niosomes, *Spanlastics* and polymeric mixed micelles, is a promising approach, since they had minimum particle size, ideal for nose to brain delivery, stability, and high encapsulation efficiency. Nevertheless, it is essential to continue research in this field, conducting more long-term studies with greater uniformity.

Keywords: antipsychotics; brain targeting; intranasal drug delivery; nanosystems; psychotic disorders.

Lista de abreviaturas

%DTE - do inglês *Drug Targeting Efficiency*

%DTP - do inglês *Direct Transport Percentage*

A/O - Água-em-Óleo

A/O/A - Água-em-Óleo-em-Água

AMS - Amissulprida

AMS-NE - Nanoemulsão de Amissulprida

AMS-NG - Nanoemulgel de Amissulprida

AP - Antipsicótico

ARP - Aripiprazol

ARP-NE - Nanoemulsão de Aripiprazol

ARP-NG - Nanoemulgel de Aripiprazol

ASP - Asenapina

ASP-NE - Nanoemulsão de Maleato de Asenapina

ASP-NG - Nanoemulgel de Maleato de Asenapina

AUC - Área Sob a Curva

BHE - Barreira Hematoencefálica

BHT - Butilhidroxitolueno

C GLY NLS - Nanopartícula Lipídica Sólida de Monoestearato de Glicerilo Revestida com Tween[®] 80

C PCL NPP - Nanopartícula de Policaprolactona Revestida com Tween[®] 80

CH-NLS - Nanopartícula Lipídica Sólida de Quitosano

CMC - Concentração Micelar Crítica

CZP - Clozapina

CZP-NSP - Nanossuspensão de Clozapina

EE - Eficiência de Encapsulação

FDA - *Food and Drug Administration*

FF - Forma Farmacêutica

FRT - Retração das Patas Dianteiras

GC-NLC - Transportador Lipídico Nanoestruturado Revestido de Quitosano-glicol

GI - Gastrointestinal

GLY NLS - Nanopartícula Lipídica Sólida de Monoestearato de Glicerilo

HPMC - Hidroxipropilmetilcelulose

HRT - Retração das Patas Traseiras

IM - Intramuscular
IN - Intranasal
IPD - Índice de Polidispersão
IV - Intravenosa
LDL - Lipoproteínas de Baixa Densidade
LRD - Lurasidona
LRD-MPM - Micela Polimérica Mista de Lurasidona
LRD-NLC - Transportador Lipídico Nanoestruturado de Lurasidona
MP - Micela Polimérica
MPM - Micela Polimérica Mista
MRT - do inglês, *Mean Residence Time*
NE - Nanoemulsão
NG - Nanoemulgel
NLC - Transportador Lipídico Nanoestruturado
NLS - Nanopartícula Lipídica Sólida
NPP - Nanopartícula Polimérica
NS - Nanossistema
NSP - Nanossuspensão
O/A/O - Óleo-em-Água-em-Óleo
OLZ - Olanzapina
PBS - Tampão fosfato-salino
PCL - Policaprolactona
PLA - Ácido Polilático
PLGA - Ácido Polilático-co-glicólico
PVA - Álcool Polivinílico
PZ - Potencial Zeta
QTP - Quetiapina
RISP - Risperidona
RISP-NE - Nanoemulsão de Risperidona
SNC - Sistema Nervoso Central
TP-NLS - Nanopartícula Lipídica Sólida de Tripalmitina
TPGS - Succinato de D-alfa-tocoferol-polietilenoglicol 1000
ZTP - Zotepina
ZTP-NSP - Nanossuspensão de Zotepina

I. Introdução

As perturbações psicóticas são as doenças psiquiátricas mais graves, pois têm um grande impacto na vida dos doentes e das suas famílias. Nelas se incluem doenças como a esquizofrenia e a perturbação afetiva bipolar. Na última década, a prevalência destas perturbações tem vindo a aumentar, afetando 24 e 40 milhões de pessoas em todo o mundo, respetivamente. ⁽¹⁾ A esquizofrenia é uma doença crónica, com o início, mais comum, no final da adolescência e início da idade adulta. Caracteriza-se pela presença de sintomas positivos, como alucinações, delírios, alterações do pensamento e comportamentais (auto/hétero-agressividade, agitação, atitudes bizarras); negativos, como demência, dificuldade nas relações interpessoais, isolamento social, redução da amplitude e intensidade da expressão emocional, apatia, alogia, anedonia e falta de motivação e de iniciativa para a realização de atividades comuns do dia-a-dia; e cognitivos, como défices mais marcados a nível da memória verbal e de trabalho, da vigilância e atenção ⁽²⁾. Por sua vez, perturbação bipolar é também uma doença mental crónica, tipicamente caracterizada por episódios recorrentes de depressão (sentimentos de profunda tristeza e quebra de energia) ou mania/hipomania (períodos de humor em que as pessoas se sentem excessivamente aceleradas, anormalmente felizes ou irritáveis e muito enérgicas, em que há uma redução da necessidade de dormir) ⁽³⁾.

Ambas estas doenças são as mais prevalentes no que diz respeito aos transtornos psicóticos, logo a abordagem terapêutica de primeira linha são os fármacos antipsicóticos (AP). Tal como o nome indica, vão atuar ao nível dos sintomas psicóticos (delírios, alucinações, alterações comportamentais), através do antagonismo ou agonismo parcial dos recetores dopaminérgicos, sobretudo nos recetores do subtipo D2 na via mesolímbica do córtex cerebral. No entanto, também apresentam uma variedade de afinidades para outros recetores, como por exemplo, serotoninérgicos, colinérgicos M1, α 1 adrenérgicos, e histaminérgicos H1, que faz com que cada fármaco AP tenha uma ação e efeitos adversos singulares. Deste modo, os AP estão divididos em três grupos (Tabela 1) ^{(2) (4)}.

Tabela 1- Fármacos antipsicóticos.

AP típicos/1ª geração	AP atípicos/2ª geração	AP agonistas parciais da dopamina/3ª geração
- Haloperidol - Clorpromazina - Flufenazina - Perfenazina - Proclorperazina	- Quetiapina - Risperidona - Olanzapina - Asenapina - Lurasidona - Zotepina - Amisulprida - Clozapina	- Aripiprazol - Cariprazina ⁽³⁾ - Brexpiprazol ⁽³⁾

Estes fármacos estão comercializados, sobretudo, em formas farmacêuticas (FF) orais, mas também existem algumas apresentações parentéricas, de liberação imediata e prolongada. Quando os doentes não aderem ao regime terapêutico oral, ou quando esta via está comprometida (em caso de vômitos, náuseas, hipersalivação, dificuldades de deglutição, etc.), a administração da terapêutica AP é realizada através da via intramuscular (IM), sob a forma injetável de liberação prolongada⁽⁴⁾.

Durante muito tempo, a administração intranasal (IN) de fármacos esteve limitada ao tratamento de afeções nasais locais. Contudo, nos últimos anos percebeu-se que seria uma ótima via para a administração de fármacos para o Sistema Nervoso Central (SNC), uma vez que permite o direcionamento cerebral destes, através de 3 vias: a via sistêmica, também conhecida como via indireta, em que parte do fármaco vai diretamente para a circulação sistêmica e depois atravessa a barreira hematoencefálica (BHE); ou as vias diretas, evitando a passagem pela BHE, através da via olfativa e via dos nervos trigêmeos, vias neuronais (Figura 1)⁽⁵⁾⁽⁶⁾⁽⁷⁾⁽⁸⁾. Atualmente já existe um AP, a Loxapina, sob a forma de pó para inalação em recipiente unidose, denominado Adasuve[®] (9).

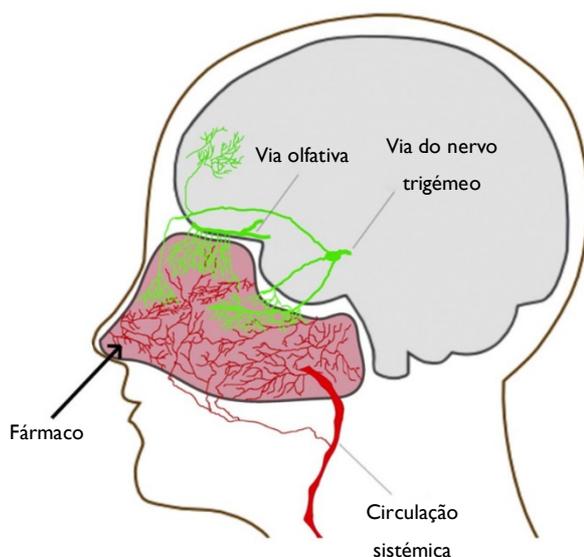


Figura 1- Vias neuronais e sistêmicas de transporte cerebral dos fármacos após administração intranasal. Adaptado de Katare, et al.⁽³⁷⁾

Todavia são inúmeras as desvantagens associadas à administração dos APs, apresentando efeitos adversos frequentes, severos e por vezes fatais, que diminuem a qualidade e esperança de vida do doente, reduzindo a adesão à terapêutica e, por conseguinte, o controlo da doença (Tabela 2)⁽¹⁰⁾ (4).

Tabela 2 - Efeitos adversos clinicamente significativos dos antipsicóticos.

Efeitos extrapiramidais	acatisia, pseudoparkinsonismo, catalepsia, discinesia tardia
Efeitos anticolinérgicos	boca e olhos secos, prisão de ventre, retenção urinária, défice cognitivo, problemas de memória, etc.
Efeitos hematológicos	neutropenia, leucopenia e agranulocitose
Síndrome maligno dos neurolépticos	estado mental alterado, rigidez muscular, hipertermia e hiperatividade autonómica, suores e incontinência urinária.
Síndrome metabólico	aumento de peso, hiperglicemia/diabetes <i>mellitus</i> , alteração metabolismo dos lípidos
Efeitos cardiovasculares	prolongamento do intervalo QT, hipotensão ortostática
Efeitos endócrinos	hiperprolactinemia

Adicionalmente, a via oral apresenta uma rápida eliminação dos fármacos, extenso metabolismo pré-sistémico gastrointestinal (GI) e hepático, interações com alimentos e outros medicamentos, e extensa ligação às proteínas plasmáticas e distribuição extravascular, em particular nos tecidos ricos em lípidos (tecido adiposo, hepático, pancreático e renal), o que faz com que chegue uma quantidade reduzida de fármaco ao cérebro para exercer ação terapêutica, sendo necessário a toma de elevadas doses de fármaco, várias vezes ao dia ⁽¹¹⁾. Por outro lado, a via IM, para além de ser uma via de administração invasiva, implica mais tempo para se atingir o estado estacionário, se ocorrer um efeito adverso este se mantém durante muito tempo (mesmo após a suspensão da terapêutica), e em alguns APs é necessária a administração conjunta com a FF oral durante as primeiras semanas, para garantir que são atingidas as concentrações plasmáticas terapêuticas e a tolerabilidade ao princípio ativo. Por fim, o Adasuve[®] está restrito a uso hospitalar, sob a supervisão de um profissional de saúde, devido à sua novidade e às suas características farmacológicas. Para além disso, não tem indicação para um regime terapêutico continuado, mas sim para “SOS”, no controlo rápido da agitação ligeira a moderada, causando como efeitos adversos broncospasmo, disgeusia e sedação/sonolência ⁽⁹⁾.

Deste modo, é necessário o desenvolvimento de novas estratégias para a administração mais eficaz dos APs.

1.1. Nanossistemas

Os nanossistemas (NSs) são estruturas, com uma dimensão inferior a 1 µm, que apresentam inúmeras vantagens, tornando-os os veículos ideais para a entrega dos APs, como por exemplo:

1. Elevada estabilidade química e biológica, uma vez que protegem os fármacos da degradação química e metabólica;
2. Reduzida toxicidade e imunogenicidade;
3. Constituídos por polímeros biocompatíveis, biodegradáveis e não tóxicos, como por exemplo, a albumina, dextrano, quitosano, ácido polilático (PLA), ácido polilático-co-glicólico (PLGA) e policaprolactona (PCL);
4. Tamanho de partícula reduzido, que permite ultrapassar barreiras biológicas, como a BHE;
5. Aumentam a solubilidade de fármacos pouco solúveis;
6. Reduzem o metabolismo GI e de primeira passagem hepático, aumentando assim a biodisponibilidade dos fármacos;
7. Controlam a libertação do fármaco na biofase, de modo a garantir concentrações plasmáticas constantes, com flutuações mínimas num longo período de tempo, diminuindo assim a dose de fármaco necessária e os efeitos secundários associados;
8. Capacidade de administração por qualquer via, como por exemplo a via oral, IN, intraocular ou parenteral ⁽¹²⁾ ⁽¹³⁾.

Existem vários tipos de NSs, constituídos por diferentes materiais biodegradáveis, tais como polímeros naturais e sintéticos, lípidos, fosfolípidos, compostos organometálicos, etc. Todavia só serão abordados os utilizados no direcionamento cerebral de fármacos AP.

1.1.1. Nanopartículas baseadas em polímeros

Micelas poliméricas

As micelas poliméricas (MP) são nanotransportadores obtidos a partir de polímeros anfifílicos, que se agregam espontaneamente em meio aquoso quando se encontram acima de uma determinada concentração, conhecida como concentração micelar crítica (CMC). As MPs são constituídas por um núcleo interior hidrofóbico e por uma camada exterior hidrofílica (Figura 2). De modo a otimizar as propriedades e a ultrapassar as desvantagens das MP simples, como a desagregação/dissociação aquando da dissolução, pode proceder-se à combinação de 2 ou mais polímeros anfifílicos distintos, originando as micelas poliméricas mistas (MPMs). As MPMs apresentam uma maior estabilidade e eficiência de encapsulação (EE). Vários copolímeros anfifílicos são utilizados na sua formulação, como por exemplo o succinato de D-alfa-tocoferol-polietilenoglicol 1000 (TPGS) e o Gelucire[®] 44/14, capazes de inibir

transportadores de efluxo, como a glicoproteína-P, aumentado assim a biodisponibilidade dos fármacos ⁽¹⁴⁾.

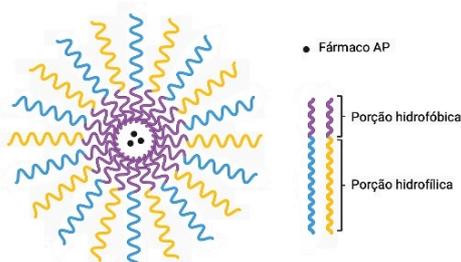


Figura 2 - Micelas poliméricas mistas.

Nanopartículas poliméricas

As nanopartículas poliméricas (NPPs) possuem um tamanho situado entre os 10 e os 1000 nm e dependendo do método de preparação pode-se obter dois tipos de estruturas, com diferente composição e organização estrutural: nanocápsulas ou nanoesferas. As nanocápsulas são sistemas reservatório, constituídos por um núcleo líquido de natureza lipídica, envolvido por uma fina membrana polimérica. Nestes NSs o fármaco encontra-se dissolvido no núcleo e/ou incluído ou adsorvido na membrana. Por outro lado, as nanoesferas não apresentam um núcleo diferenciado, sendo formadas por uma matriz polimérica densa onde o fármaco é disperso uniformemente (Figura 3) ⁽¹⁵⁾ ⁽¹⁶⁾.

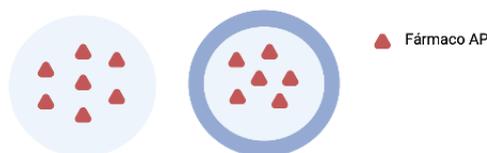


Figura 3 - Nanoesfera e nanocápsula.

1.1.2. Nanotransportadores lipídicos

Nanopartículas lipídicas sólidas

As nanopartículas lipídicas sólidas (NLSs), conhecidas comumente por lipoesferas, possuem um tamanho que varia entre os 50 - 1000 nm. Estas são constituídas por componentes lipídicos sólidos, tais como mono-, di- e triglicerídeos, ácidos gordos ou ceras, dispersos numa solução aquosa com surfactante(s), que vão estabilizar o sistema. Contudo, também apresentam algumas limitações, tais como EE insuficiente, perda do fármaco devido à transição dos lípidos para a fase cristalina durante o armazenamento, e são facilmente eliminados pelo sistema reticuloendotelial. De forma a ultrapassar as desvantagens associados às NLS, foi desenvolvida

uma nova versão de nanotransportadores lipídicos, os transportadores lipídicos nanoestruturados (NLCs). Estes são constituídos por lípidos líquidos incluídos numa matriz lipídica sólida não estruturada, que tornam as preparações mais estáveis, com uma menor tendência para sofrer cristalização, e uma maior EE (Figura 4). Contudo, o *uptake* por parte do sistema reticuloendotelial poderá continuar a ocorrer, levando a uma falência terapêutica, devido à reduzida quantidade de fármaco que irá chegar ao local de ação. Esta limitação pode ser colmatada através do revestimento das NSs com surfactantes como o Tween[®] 80, que vai adsorver à superfície da apolipoproteína E do plasma, promovendo assim o direcionamento cerebral dos fármacos, através da endocitose mediada pelos recetores das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) presentes na BHE⁽¹⁷⁾.

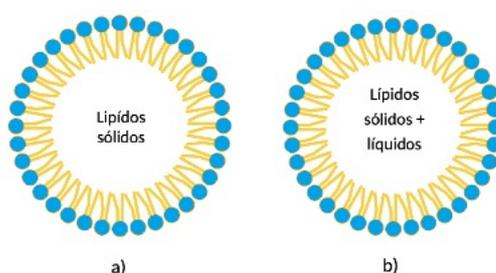


Figura 4 - Nanopartícula lipídica sólida (a) e transportador lipídico nanoestruturado (b).

Nanoemulsões e nanoemulgéis

As nanoemulsões (NEs) são NSs líquido-em-líquido com um diâmetro médio de gotícula que varia entre os 10 e os 200 nm. São dispersões bifásicas, óleo-em-água (O/A) ou água-em-óleo (A/O), ou trifásicas, água-em-óleo-em-água (A/O/A) ou óleo-em-água-em-óleo (O/A/O), às quais são adicionados surfactantes e co-surfactantes para reduzir a instabilidade termodinâmica, tensão interfacial e, por sua vez, a coalescência das gotículas. A quantidade e o tipo de co-/surfactante utilizado são fatores muito importantes para a formação de uma NE estável⁽¹⁸⁾. Nanoemulgel (NG) é uma NE, geralmente O/A, em que foi adicionado um agente gelificante à fase externa (Figura 5). Como exemplos temos o Carbopol[®] (carbómero), o poloxâmero 407 e a goma xantana, que a concentrações específicas são passíveis de transformar a fase aquosa num gel *in situ*, sob condições específicas de pH, temperatura e na presença de cátions (mono ou divalentes), respetivamente, aumentando assim a viscosidade do NS, permitindo um maior tempo de residência do fármaco na mucosa nasal e, conseqüentemente, uma maior biodisponibilidade cerebral^{(19) (20)}.

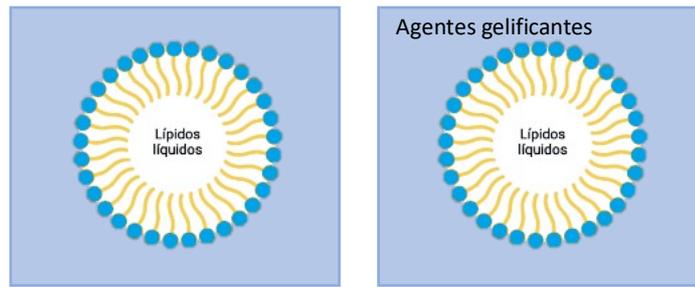


Figura 5 - Nanoemulsão O/A e Nanoemulgel.

1.1.3. Sistemas de transporte nanométricos vesiculares lipídicos

Os lipossomas são vesículas esféricas coloidais constituídas por uma ou mais bicamadas fosfolipídicas anfílicas a delimitar um núcleo interno aquoso, que vão dos 20-1000 nm consoante o número de bicamadas. Estes destacam-se pela sua estrutura única que faz com que sejam capazes de internalizar fármacos com diferentes solubilidades: fármacos hidrofílicos no núcleo interno aquoso, hidrofóbicos na bicamada lipídica, e anfílicos na interface ⁽²⁰⁾. Os niossomas vão dos 10 -1000 nm e são estruturalmente semelhantes aos lipossomas, no sentido em que também são constituídos por uma bicamada anfílica, porém em vez de fosfolípidos são constituídos por surfactantes não iónicos. Esta alteração permitiu ultrapassar problemas relacionados com produção em grande-escala, esterilização e estabilidade física, pois estas são estruturas multilamelares mais estáveis, económicas, biodegradáveis e de fácil preparação ⁽²¹⁾. Por sua vez, os *Spanlastics* são estruturas nanovesiculares, com um tamanho que ronda os 180-450 nm, resultantes da modificação dos niossomas, uma vez que também são constituídos por um surfactante não iónico, Span[®] 60 (monoestearato de sorbitano 60). Todavia, o que o difere é a presença de um *edge activator*, como por exemplo o álcool polivinílico (PVA) ou o Tween[®] 80, que vão ajudar a reduzir o tamanho, tensão interfacial e conferir elasticidade às suas paredes, permitindo assim a deformação da vesícula. Esta deformação dá a estas vesículas a vantagem de aumentar a sua EE e a permeação através das diferentes membranas fisiológicas (Figura 6) ^{(22) (23)}.

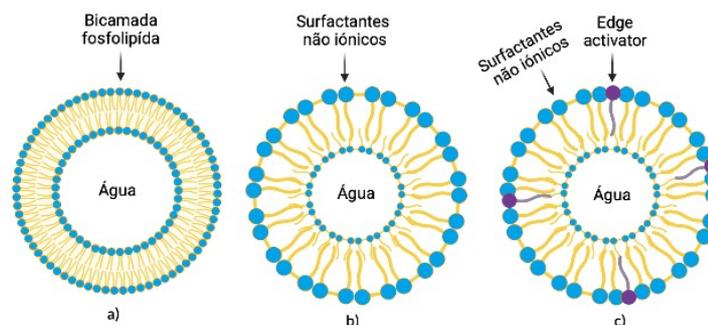


Figura 6 - Lipossoma (a); Niossoma (b) e Spanlastics (c).

1.1.4. Nanossuspensões

As nanossuspensões (NSPs) são dispersões coloidais em que as nanopartículas de fármaco (sólidas) se encontram em suspensão num líquido, com um tamanho de partícula que varia entre 1-1000 nm. Estas são de fácil preparação e aumentam a permeação e velocidade de dissolução de fármacos hidrofóbicos no local de ação, aumentando a sua eficácia terapêutica (18).

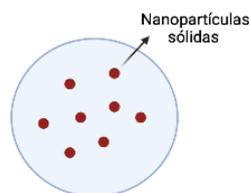


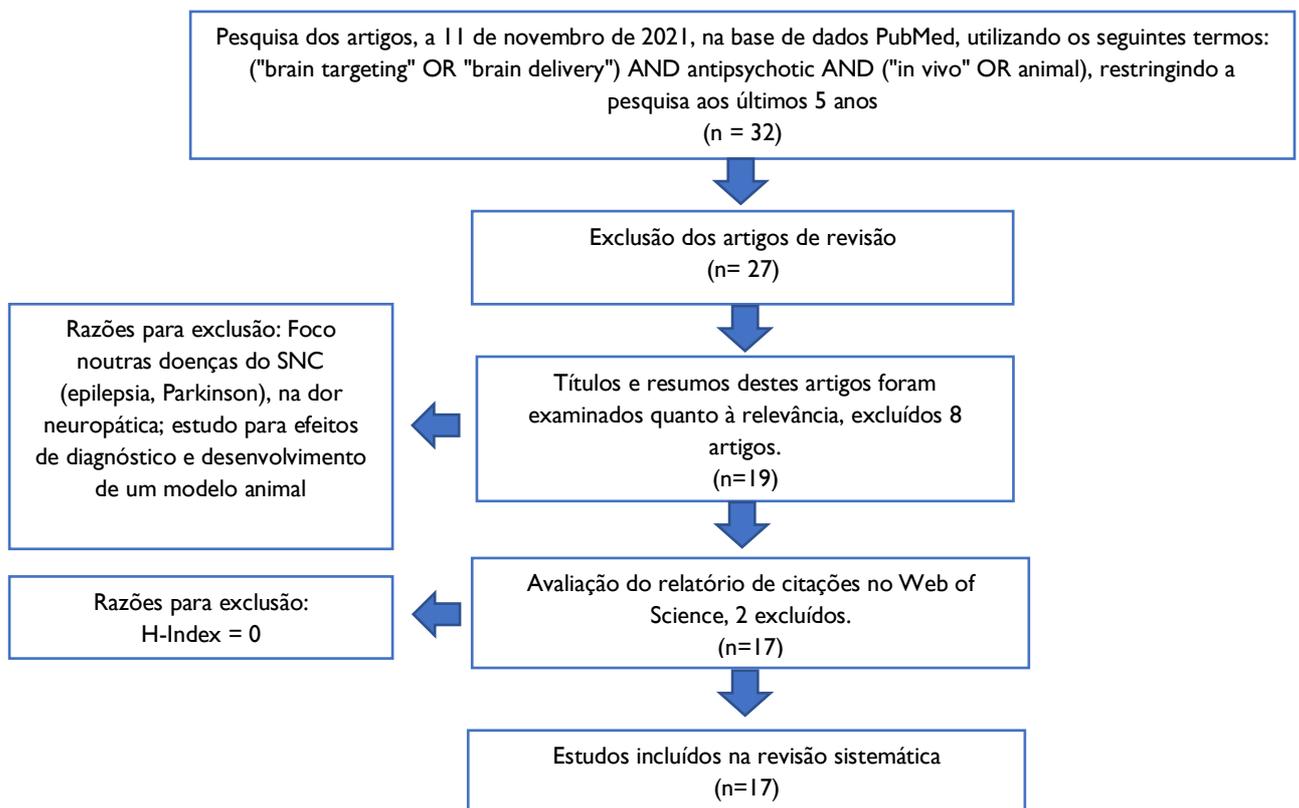
Figura 7 - Nanossuspensão.

2. Objetivo

A presente revisão tem como objetivo sumarizar e fazer uma análise crítica da mais recente literatura científica no que diz respeito à eficácia e segurança dos NSs no direcionamento cerebral de fármacos APs, nos últimos 5 anos.

3. Métodos

3.1. Seleção sistemática da bibliografia



4. Resultados

Num total de 17 artigos, 9 fármacos AP diferentes foram estudados. A maioria dos APs estudados pertencem ao grupo dos AP atípicos/2ª geração: quetiapina (QTP), risperidona (RISP), olanzapina (OLZ), asenapina (ASP), lurasidona (LRD), zotepina (ZTP), amissulprida (AMS) e clozapina (CZP). Existiu apenas um AP de 3ª geração, o aripiprazol (ARP). O fármaco AP mais estudado foi a OLZ, tendo sido incluído em 5 artigos científicos distintos.

Adicionalmente, foram abordados NSs para a entrega dos APs. Os nanotransportadores lipídicos foram o grupo de NSs mais estudado, compreendendo 11 artigos científicos. Dentro desse grupo NLS, NLC e NE foram os mais abordados (Tabela 3).

Tabela 3 - Frequência com que cada nanossistema é abordado.

Grupos de NSs	Nº de artigos científicos	Classes de NSs	Nº de artigos científicos	Ref.
Nanotransportadores lipídicos	11	NLS	3	(26) (27) (28)
		NLC	3	(29) (8) (32)
		NE/NG	5	(24) (25) (31) (5) (6)
Nanopartículas baseadas em polímeros	2	MPM	1	(33)
		NPP	1	(10)
Sistemas de transporte nanométricos vesiculares lipídicos	2	Niossoma	1	(30)
		Spanlastics	1	(23)
Nanossuspensões	2	NSP	2	(11) (34)

NLS: nanopartícula lipídica sólida; NLC: transportador lipídico nanoestruturado; NE: nanoemulsão; NG: nanoemulgel; MPM: micela polimérica mista; NPP: nanopartícula polimérica; NSP: nanossuspensão.

4.1. Antipsicóticos de 2ª geração

4.1.1. Quetiapina

4.1.1.1. Nanoemulsão óleo-em-água

Boche *et al.* avaliaram a possibilidade de melhorar a entrega da QTP através do desenvolvimento de uma NE para administração por via IN. Esta dispersão bifásica era constituída por: um óleo, Capmul® MCM (mono e diglicerídeos de cadeia média); um surfactante não-iónico, Tween® 80, com propriedades não irritantes para o tecido nasal; um co-surfatante/co-solvente, Transcutol® P, que permite a formação de uma NE estável, aumenta a solubilidade do princípio ativo, e que em combinação com o Tween® 80 forma uma

preparação nasal menos viscosa; e o segundo co-solvente, propilenoglicol (PG). A NE foi caracterizada quanto ao tamanho da gotícula (144 nm), índice de polidispersão (IPD) (0,193), potencial zeta (PZ) (-8,131 mV) e EE (91%). O valor de IPD determinado indica que as gotículas têm uma distribuição de tamanho uniforme. Também realizaram um estudo farmacocinético *in vivo*, em ratos, com administração intravenosa (IV) e IN da NE e da solução de fármaco puro. Observou-se que a concentração cerebral de QTP após a administração IN da NE foi superior à da solução IN, havendo uma maior biodisponibilidade cerebral. Além disso, o valor de T_{max} no tecido cerebral aquando da administração IN da NE foi inferior ao da administração IV, indicando que a velocidade de transporte cerebral da QTP foi superior com a NE IN. Adicionalmente, os valores reduzidos da área sob a curva (AUC) e C_{max} plasmáticos após a administração IN da NE são vantajosos, pois indicam que há a diminuição da distribuição extravascular do fármaco e por conseguinte, dos seus efeitos adversos. Por fim, determinou-se que o fármaco atinge o cérebro de forma eficaz e esse transporte é direto, uma vez que os valores de %DTE (267,98) e %DTP (63,63) após administração IN da NE foram superiores aos da solução IN (140,83 e 29,44, respetivamente), o que confirma a vantagem da administração IN da NE, que permite um direcionamento cerebral da QTP ⁽²⁴⁾.

4.1.2. Risperidona

4.1.2.1. *Spanlastics*

Abdelrahman *et al.* realizaram um estudo com o objetivo de investigar se uma nanovesícula de *spanlastics* era capaz de realizar o direcionamento cerebral da RISP, através da via nasal, e também de aumentar a sua biodisponibilidade. Esta estrutura nanovesicular era constituída por: um surfactante não iónico (Span[®] 60), etanol e um *edge activator* (PVA). O uso do PVA foi benéfico para a redução do tamanho da partícula e para conferir elasticidade à nanovesícula. Foi realizada a caracterização do sistema nanovesicular preparado, tendo este apresentado: um tamanho de partícula de 103,4 nm; IPD de 0,341; e um PZ de - 45,92 mV, que indicaram estabilidade física e uma possibilidade mínima de agregação dos *spanlastics* preparados. A EE reportada foi de 63,89 % e apresentou uma viscosidade relativamente elevada, ≈ 70 cPs, devido à presença de dois surfactantes viscosos, não sendo necessário adicionar agentes gelificantes. Adicionalmente, foi realizado um estudo farmacocinético *in vivo*, em ratos, tendo sido quantificada a RISP no plasma e também a sua distribuição até ao cérebro, após administração IN do *spanlastics*, e comparando com uma solução do fármaco IN. O sistema *spanlastics* apresentou uma C_{max} e T_{max} superiores à da solução no tecido cerebral, o que indica que foi atingida uma concentração cerebral superior, mas demorou mais tempo a ser atingida. Além

disso, os valores de %DTE (468,87 e 216,63, respectivamente) e de %DTP (79,25 e 55,22, respectivamente) também foram superiores, indicando uma partição elevada do fármaco até ao cérebro tanto pela via olfativa como através da BHE após absorção sistémica⁽²³⁾.

4.1.2.2. Nanoemulsão

Dorđević *et al.* desenvolveram duas NEs, RISP-P80 e RISP-LS75 para administração parentérica, com o objetivo de direcionar a RISP para o cérebro. Estas dispersões bifásicas eram constituídas por: triglicerídeos de cadeia média, óleo de soja purificado, lecitina de soja (Lipoid S 75, surfactante hidrofóbico), butilhidroxitolueno (BHT) (antioxidante), álcool benzílico (co-solvente), água destilada, oleato de sódio (solução tampão) e glicerol (agente isotónico). A diferença entre as duas NEs consistiu no surfactante hidrofílico utilizado, sendo que a RISP-P80 continha polissorbato 80 e RISP-LS75 não continha, apenas a lecitina de soja. A caracterização das NEs revelou que ambas as formulações apresentavam um tamanho de gotícula favorável (184 nm), distribuição de tamanho uniforme (IPD 0,11), carga superficial elevada, o que indica que as NEs são estáveis (PZ - 56 mV) e baixa viscosidade (5 cP). Os resultados dos estudos farmacocinéticos, em ratos, após administração intraperitoneal (i.p.) da RISP-P80, RISP-LS75 e da solução de RISP, demonstraram que os valores plasmáticos AUC e MRT são superiores quando são administradas as NEs, em comparação com a solução. Além disso, há uma *clearance* inferior e um aumento de 20% e 50% da biodisponibilidade plasmática com RISP-P80 e RISP-LS75, respectivamente, devido ao reduzido tamanho da gotícula (< 200 nm) e ao efeito dos surfactantes, que vão prolongar o tempo de circulação na corrente sanguínea e evitar o sistema reticuloendotelial. Contudo, apesar de as NEs terem apresentado C_{max} e MRT cerebrais inferiores aos da solução, deram origem a uma AUC cerebral superior, indicando um aumento da biodisponibilidade cerebral da RISP com estas NEs. Os valores de %DTE da RISP-P80 e RISP-LS75 (109 e 90%, respectivamente) indicaram que as concentrações plasmáticas, após administração i.p., das NEs e da solução foram iguais ou superiores às concentrações cerebrais, que foram justificadas pela baixa lipofilicidade da RISP e efluxo pela glicoproteína-P na BHE. É de salientar que RISP-P80 apresentou valores de C_{max} , MRT e %DTE superiores aos da RISP-LS75, o que indica que a adição de polissorbato 80 à formulação é vantajosa. Também foram realizados dois estudos farmacodinâmicos, o estudo da atividade locomotora basal e da atividade induzida pela anfetamina. Foram administradas, em ratos, por via i.p., as NEs ou solução de RISP, e 30 minutos depois placebo ou anfetamina. Passados 60 minutos, avaliaram a distância percorrida pelos ratos e o tempo em que estiveram ativos, com o objetivo de avaliar o potencial das NEs no tratamento de episódios agudos de psicose. Todos

os grupos que receberam RISP (RISP-P80, RISP-LS75 e solução de RISP) percorreram menos distância e passaram significativamente menos tempo ativos comparativamente com os ratos em que foi administrado o placebo, logo todas as formulações suprimem a atividade basal e antagonizam rapidamente e ao longo do tempo a atividade locomotora induzida pela anfetamina. A solução teve um efeito mais pronunciado que as NEs, mas a RSP-LS75 manteve o efeito antipsicótico por mais tempo. Contudo, o grupo em que foi administrado solução de RISP apresentou um efeito sedativo mais marcado comparativamente ao grupo em que foram administradas as NEs, o que pode indicar que as NEs apresentam um efeito sedativo mais suave, sem comprometer o seu efeito AP⁽²⁵⁾.

4.1.2.3. Nanopartícula lipídica sólida revestidas com quitosano

Qureshi *et al* formularam e otimizaram uma nanopartícula lipídica sólida de quitosano (CH-NLS), para administração IN. Obteve-se um tamanho de partícula reduzido (132,7 nm) e com um *drug content* (7,6%) e liberação de fármaco (80,7%) elevados. Esta foi constituída por: ácido oleico, ácido esteárico, água destilada e Tween[®] 80 (surfactante), e revestida por uma solução de quitosano. Para a realização dos estudos farmacocinéticos *in vivo*, foi administrada a CH-NLS IN e uma suspensão de RISP pela via IN e IV, aos ratos. A CH-NLS demonstrou valores de $C_{máx}$ e AUC cerebrais superiores e uma constante de eliminação inferior às suspensões de RISP IN e IV. Todavia, a CH-NLS apresentou um valor de $T_{máx}$ cerebral superior, de 1 min, enquanto as suspensões de 0,5 min, devido à liberação modificada do fármaco do NLS. Realizaram-se também dois estudos farmacodinâmicos: da catalepsia e da atividade locomotora. Nestes dois estudos foi injetado i.p., antes da administração das formulações, haloperidol, manifestando-se catalepsia, devido ao aumento da transmissão dopaminérgica. Após a administração IN da CH-NLS houve uma redução significativa da catalepsia, mais significativa que com a suspensão administrada por via IN ou IV. Adicionalmente, os grupos em que foi administrada a CH-NLS IN exibiram um aumento significativo da atividade locomotora, superior do que quando são administradas as suspensões IN e IV. Deste modo, concluíram que CH-NLS é um sistema de entrega ideal para o direcionamento cerebral da RISP⁽⁷⁾.

4.1.3. Olanzapina

4.1.3.1. Nanopartículas Lipídicas Sólidas de Monoestearato de Glicerilo Revestidas com Tween® 80

Joseph *et al.* efetuaram um estudo no qual desenvolveram NLS para o tratamento de episódios agudos de esquizofrenia. Foram desenvolvidos dois tipos de NLS, um constituído por monoestearato de glicerilo, água e poloxâmero 188 (surfactante) (GLY NLS), e outra tendo a mesma constituição, mas com um revestimento adicional de Tween® 80 (C GLY NLS), de forma a aumentar o direcionamento cerebral, atravessando a BHE por endocitose. Os resultados obtidos da caracterização dos NSs indicaram que a presença do Tween® 80 diminuiu ligeiramente o tamanho das partículas, C GLY NLS (157,42 nm) e GLY NLS (151,29 nm). Também apresentam valores de IPD (0,411 e 0,346, respetivamente), uma EE (72,96 e 74,51%, respetivamente), drug content (4,15 e 4,23%, respetivamente) e um PZ (-33,67 e -37,25, respetivamente). Os valores de PZ elevados indicam uma potencialmente boa estabilidade das formulações. As C GLY NLS exibiram uma ligeira diminuição do PZ, devido a terem adsorvido à superfície um surfactante não iónico. O estudo farmacocinético, realizado em ratos, permitiu verificar um aumento da eficácia devido à utilização da NLS. Neste estudo foram administradas pela via IV as C GLY NLS, as GLY NLS, e uma solução de OLZ. As C GLY NLS prolongaram o MRT da OLZ na circulação sistémica do animal, devido à libertação modificada do fármaco. Além disso, demonstraram uma biodisponibilidade plasmática superior comparativamente às restantes formulações administradas (maior MRT, AUC e $C_{máx}$, e clearance inferior). A nível cerebral, observaram uma elevada concentração de OLZ resultante do transporte destes NSs através da BHE, por vários mecanismos. As C GLY NLS também apresentaram uma biodisponibilidade cerebral superior (maior MRT, AUC e $C_{máx}$, e clearance inferior). Estes resultados indicam que este sistema direcionou, com sucesso, a OLZ para o cérebro, podendo aumentar a sua eficácia, de forma a tratar a esquizofrenia com uma dose reduzida. Foram ainda realizados dois estudos farmacodinâmicos, o estudo da inibição dos efeitos da apomorfina e do aumento do peso. No estudo da inibição dos efeitos da apomorfina os ratos foram divididos aleatoriamente em 4 grupos: o grupo 1 foi o grupo controlo; no grupo 2 administraram a solução de OLZ IV; nos grupos 3 e 4 foram administradas, por via IV, GLY NLS e C GLY NLS, respetivamente. De seguida, foi administrada a todos os grupos uma injeção subcutânea de apomorfina aos 30 minutos, 1, 4, 8, 12, 24 e 48 horas, de forma a induzir sintomas psicóticos. O efeito AP das NLSs (inibição do comportamento de “farejar contínuo”) foi mantido por 48h, enquanto a solução OLZ teve uma ação antipsicótica de apenas 8h. Comparando ambas NLSs, a C GLY NLS apresentou um “Sniffing score” inferior em todos os tempos, comparativamente à GLY NPS, demonstrando maior grau de inibição e por conseguinte, maior

eficácia. No estudo do aumento do peso, a cada grupo foi administrada diariamente NLSs e solução IV durante 28 dias, e o peso corporal foi medido dia sim, dia não. Ratos em que foram administradas as C GLY NLS e GLY NPS demonstraram um aumento de peso menor, comparativamente à solução de OLZ, mas a GLY NPS demonstrou uma inibição do aumento de peso em menor extensão que a NLS revestida com Tween® 80 (27).

4.1.3.2. Nanopartícula Lipídica Sólida de Tripalmitina

Natarajan *et al.* desenvolveram NLS com o objetivo de permitirem a utilização de uma dose mínima de fármaco, aumentarem a eficácia terapêutica e reduzirem os efeitos secundários associados à OLZ. Estas lipoesferas (TP-NLS) eram constituídas por: tripalmitina, estearil amina (indutor de carga positiva), Tween® 80 (surfactante) e água. As TP-NLS foram sujeitas a caracterização, tendo sido analisado o seu tamanho de partícula ($110,5 \pm 0,5$ nm), PZ ($+35,29 \pm 1,2$ mV), IPD (0,340) e EE (96,3 %). Foram utilizados ratos para o estudo farmacocinético, em que foi administrada por via IV uma suspensão de OLZ ou as TP-NLSs. Após a administração IV das TP-NLSs, a concentração plasmática de OLZ era superior à da suspensão e continuava constante ao fim de 6 h, enquanto na suspensão atingiu o seu mínimo após 3 h, demonstrando que há uma libertação prolongada da OLZ quando administrada através das TP-NLSs. Do mesmo modo, as TP-NLSs foram mais eficazes em aumentar a biodisponibilidade cerebral da OLZ, sendo esta 23 vezes superior à da suspensão, uma vez que após 24 horas da administração das TP-NLSs as concentrações cerebrais de fármaco foram superiores às obtidas com a suspensão e a *clearance* foi inferior (28).

4.1.3.3. Nanopartículas de policaprolactona revestidas com Tween® 80

Joseph *et al.* realizaram uma investigação com o objetivo de encapsular a OLZ em NPPs, de modo a minimizar os efeitos adversos extrapiramidais associados à sua administração. Foram preparadas duas NPPs, PCL NPP, sem revestimento de Tween® 80, e C PCL NPP, com revestimento de Tween® 80. A restante composição incluiu um polímero biocompatível, aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA), a PCL, e um outro surfactante, o poloxâmero 188. Os resultados dos estudos de caracterização demonstraram que PCL NPP e C PCL NPP têm um tamanho de partícula inferior a 100 nm, permitindo um potencialmente melhor direcionamento cerebral das NPPs (73,28 e 81,41 nm, respetivamente). Apresentaram também uma distribuição de tamanho relativamente uniforme, com um IPD de 0,231 e 0,312, uma elevada EE, de 78,77 e 76,92 %, e uma potencialmente elevada estabilidade física, com um PZ de $-32,46$ e $-27,81$ mV, respetivamente para as PCL NPP e C PCL NPP. Estudos

farmacocinéticos com administração IV de uma solução de OLZ e das NPPs, em ratos, mostraram que as PCL NPP e C PCL NPP apresentaram uma AUC e MRT plasmáticos muito superiores aos da solução. Os estudos de biodistribuição cerebral revelaram que a permeação da solução de OLZ IV foi reduzida e lenta. As NPPs apresentaram também uma $C_{\text{máx}}$ muito superior, atingida 1 hora após a administração. Salientando-se que a C PCL NPP apresentou valores de $C_{\text{máx}}$ e MRT superiores aos da PCL NPP. Deste modo, concluiu-se que PCL NPP e C PCL NPP aumentam a permeação do fármaco através da BHE. Para a realização do estudo farmacodinâmico de catalepsia os ratos foram divididos aleatoriamente em 4 grupos: grupo 1 era o controlo, em que foi administrada pela via IV uma solução de tampão fosfato-salino (PBS) pH 7,4; grupo 2, no qual foi administrada a solução de OLZ; grupo 3, no qual foram administradas as PCL NPP; e grupo 4, no qual foram administradas as C PLC NPP. Os animais em que foram administradas as PCL NPP IV demonstraram uma inibição significativa da catalepsia aos 60 e 120 min, e as C PLC NPP IV aos 30, 60, 120, 180 e 240 min, tendo ambas tido uma eficácia superior em comparação com o grupo em que foi administrada a solução. Logo, C PCL NPP IV demonstraram uma maior inibição da catalepsia nos ratos ⁽¹⁰⁾.

4.1.3.4. Transportador Lipídico Nanoestruturado

Gadhve *et al.* formularam NLCs de OLZ para administração por via IN (OLZ-NLCs). Os OLZ-NLC foram constituídos por Labrafil[®] M 1944 CS, lípido líquido, incluído numa matriz lipídica sólida composta por Compritol[®] 888 ATO, e incluindo também Gelucire[®] 44/14 e Tween[®] 80 (surfactantes). Partindo desta constituição principal, prepararam outra formulação diferente, adicionando polímeros, de modo a prolongar o tempo de residência na cavidade nasal: hidroxipropilmetilcelulose K4M (HPMC K4M) e o poloxâmico 407 (agente gelificante *in situ*) (OLZ-MNLC (P+H)). Nos ensaios de caracterização, as OLZ-NLCs revelaram um tamanho de partícula de 88,95 nm, IPD de 0,31, EE de 88,94%, *drug content* de 5,92% e um PZ de - 22,62 mV. Apenas determinaram o PZ da OLZ-MNLC (P+H) apresentando - 20,84 mV. No estudo farmacocinético *in vivo*, foram determinadas as concentrações plasmáticas e cerebrais de OLZ após administração IN OLZ-MNLC (P+H) e IV OLZ-NLC, em ratos, e os resultados demonstraram que a administração IN das OLZ-MNLC (P+H) aumentou significativamente a concentração cerebral de OLZ, quando comparada com a administração OLZ-NLC IV. Além disso, a administração das OLZ-NLC IV revelou uma maior acumulação de fármaco no local de administração e na circulação sistémica, havendo um maior risco de efeitos adversos hematológicos. Portanto, OLZ-MNLC (P+H) IN permite o direcionamento cerebral da OLZ. Foi também realizado um estudo *in vivo* de segurança, tendo sido

administrada uma dose baixa (1 mg/kg), média (2 mg/kg) e elevada (4 mg/kg) de OLZ-MNLC (P+H), durante 28 dias, a ratos. Os resultados do estudo revelaram que todos os parâmetros hematológicos estavam dentro do intervalo fisiológico normal, sendo que a formulação OLZ-MNLC (P+H) não causou agranulocitose nem leucopenia nos animais, uma vez que este NLC contém um polímero mucoadesivo que o vai reter por um período prolongado na cavidade nasal, diminuindo a quantidade de fármaco que passa para a corrente sanguínea e consequentemente o risco de efeitos adversos hematológicos. Ainda no âmbito dos ensaios de segurança, foi realizado um estudo histopatológico, para se avaliar o efeito da administração repetida, durante 28 dias, das mesmas doses baixa, média e elevada de OLZ-MNLC (P+H) na mucosa nasal. As imagens observadas ao microscópio não revelaram nenhuma alteração fisiológica, em comparação com o grupo controle. Apenas os animais em que foram administradas as doses elevadas (4 mg/kg) apresentaram uma ligeira degeneração tecidual, mas sem que houvesse alterações estruturais. Assim, a formulação OLZ-MNLC (P+H) apresentou-se como segura e eficaz⁽²⁹⁾.

4.1.3.5. Niossomas revestidos com quitosano

Khallaf *et al.* prepararam niossomas revestidos com quitosano, contendo OLZ, para o direcionamento cerebral do fármaco através da via IN. Estes foram compostos por um surfactante não iônico, Span 80, colesterol, e um revestimento de quitosano. A caracterização das nanovesículas demonstrou um tamanho de partícula de 250,1 nm e uma EE de 71,9%. Seguidamente, determinaram os parâmetros farmacocinéticos da OLZ, em ratos, após a administração de uma solução de OLZ por via IV e IN, e dos niossomas por via IN. Inicialmente, a solução de OLZ IV apresentou valores de $C_{máx}$ e AUC cerebrais superiores à das formulações INs, que pode ter sido devido ao elevado transporte da OLZ através da BHE, por difusão passiva, como resultado de uma elevada concentração plasmática de OLZ inicial resultante da administração IV. Contudo, com o passar do tempo, tanto os valores da $C_{máx}$ como da AUC e do MRT dos niossomas IN foram ficando significativamente superiores aos da solução OLZ IN e IV. Isto foi atribuído à libertação modificada do fármaco do NS e ao aumento tempo de residência do fármaco na cavidade nasal do rato devido às propriedades mucoadesivas do quitosano. Como os surfactantes não iônicos são os componentes maioritários dos niossomas, também foi realizado um estudo histopatológico, para observar se causaram efeitos tóxicos no local de aplicação das nanovesículas, a mucosa nasal. Todavia observou-se uma estrutura histológica sem sinais de irritação, edema, hemorragia ou necrose, sendo o NS considerado seguro para administração IN⁽³⁰⁾.

4.1.4. Asenapina

4.1.4.1. Transportador Lipídico Nanoestruturado revestido de quitosano-glicol

Singh *et al.* exploraram a via IN para o direcionamento cerebral de NLCs revestidos por quitosano-glicol (GC-NLC). Este nanotransportador lipídico foi composto por um lípido líquido (ácido oleico), um lípido sólido (monoestearato de glicerilo), água, (Tween[®] 80 e quitosano-glicol, que é o produto da conjugação do quitosano com o etilenoglicol. Este conjugado apresenta a vantagem de ser solúvel a pH fisiológico, enquanto o quitosano simples é apenas solúvel a pH ácido. A formulação foi caracterizada quanto ao tamanho partícula (184,2 nm), PZ (+18,83 mV) e EE (83,52 %). Os parâmetros farmacocinéticos plasmáticos e cerebrais após administração de uma solução de ASP por via IV e IN e das GC-NLC por via IN, foram determinados em ratos. Não houve diferenças significativas entre os valores de $C_{m\acute{a}x}$ e $T_{m\acute{a}x}$ plasmáticos após administração IN da solução de ASP e das GC-NLC, mas foram observadas grandes diferenças em relação à administração IV da solução, apresentando um valor de $C_{m\acute{a}x}$ superior, demonstrando que a administração IN diminui a exposição sistêmica. Com o intuito de verificar o potencial do GC-NLC IN no direcionamento cerebral da ASP, amostras de tecido cerebral foram analisadas, tendo sido observado que a concentração cerebral de ASP foi superior no grupo em que foi administrada GC-NLC IN, a todos os tempos de análise, sendo mensurável até 24 h, enquanto nos grupos em que foi administrada solução de ASP IV ou IN só foi quantificável por 12 h. Os autores justificaram os resultados obtidos com a hipótese de que a cadeia hidrofílica de quitosano-glicol e o Tween[®] 80 à superfície do GC-NLC protegem o fármaco tanto da degradação enzimática como do *uptake* pelos macrófagos. Adicionalmente, uma vez que a ASP é um fármaco que pode ser teratogênico no início da gravidez, foi realizado um estudo toxicológico embriológico e fetal, em ratos fêmea. Os ratos foram divididos em 4 grupos, sendo administrado aos primeiros 2 grupos a solução de ASP e GC-NLC IN e nos outros 2 ASP dispersa em água destilada e nanopartículas sem fármaco. No grupo exposto à solução de ASP houve uma diminuição substancial do número total de fetos vivos e do seu tamanho, porém no grupo exposto ao GC-NLC a percentagem de malformações fetais foi significativamente menor. Em geral concluiu-se então que a exposição dos ratos fêmea às GC-NLC IN é mais segura no que toca aos efeitos tóxicos embriológicos⁽⁸⁾.

4.1.4.2. Nanoemulgel

Kumbhar *et al.* realizaram um estudo para otimizar uma NE mucoadesiva de maleato de ASP, com o objetivo de promover a sua adesão na mucosa nasal e o direcionamento cerebral

do fármaco. Assim, desenvolveram um NG constituído por uma fase oleosa (Capmul PG-8), água, surfactante (Kolliphor® RH40), co-surfactante (Transcutol® HP) e um agente gelificante (Carbopol® 971). Esta NE apresentou um tamanho de gotícula de 21,2 nm e um valor de IPD de 0,355. Apesar de se pretender um maior tempo de retenção da formulação na cavidade nasal, o ASP-NG e a NE de maleato de asenapina (feita para propósitos de comparação, ASP-NE) não devem afetar a atividade normal dos cílios, ainda mais se tratando de uma terapêutica crónica. Posto isto, avaliaram a toxicidade nasal ciliar destas formulações na mucosa nasal de ovelha. Visto que não foram observadas alterações morfológicas, os autores inferiram que o Carbopol® 971, a ASP e os restantes excipientes da formulação são seguros e inócuos para administração IN. Também realizaram um estudo farmacocinético *in vivo*, em que foram administradas ASP-NG IN, e ASP-NE por via IN e IV, em ratos. O perfil farmacocinético demonstrou que foi atingida mais rapidamente a $C_{m\acute{a}x}$ cerebral de ASP quando por via IN (1 h) do que quando é administrada por via IV (3 h). Além disso, o ASP-NG IN apresentou uma $C_{m\acute{a}x}$ e AUC cerebrais superiores aos valores obtidos com a ASP-NE IN e IV. A elevada viscosidade e mucoadesão da formulação de ASP-NG resultou ainda num tempo de residência na cavidade nasal prolongado e, por conseguinte, numa clearance mucociliar reduzida, o que se refletiu numa maior exposição cerebral. Pela mesma razão, a ASP-NG IN demonstrou os valores mais elevados de %DTP (80,08 e 73,17, respetivamente) e %DTE (688,47 e 511,55, respetivamente) que a ASP-NE IN. Por fim, foram efetuados 3 estudos farmacodinâmicos: catalepsia, atividade locomotora induzida e paw test. Os ratos em que foram administradas a ASP-NE e o ASP-NG, por via IN, apresentaram valores “*cataleptic response*” e “*locomotor count*” muito semelhantes, não exibindo sinais de catalepsia durante 6 h após a administração do fármaco e demonstraram uma redução significativa na atividade locomotora, devido ao efeito antagonista dopaminérgico da ASP. No *paw tes.*, não houve nenhuma alteração significativa no tempo de retração das patas dianteiras (FRT) dos animais tratados, indicando a ausência de efeitos adversos extrapiramidais. Os ratos tratados com ASP-NG demonstraram uma menor FRT, que pode ser devido à libertação modificada do ASP do NG. O prolongamento do tempo de retração das patas traseiras (HRT) representou o potencial AP das formulações IN de ASP, observando-se um HRT superior para a ASP-NG ⁽³¹⁾.

4.1.5. Lurasidona

4.1.5.1. Transportador Lipídico Nanoestruturado

Jazuli *et al.* prepararam NLC para administração IN para melhorar o direcionamento cerebral da LRD (LRD-NLC IN). Este transportador lipídico foi constituído por um lípido líquido (Capryol® 90, monocaprilato de propilenoglicol), um lípido sólido (Gelot® 64,

estearato de glicerilo e de PEG-75), um surfactante (Tween[®] 80) e um co-surfactante (Transcutol[®] P), que foram selecionados com base no grau de solubilidade do fármaco e estabilidade do NS. Os NLC foram caracterizados quanto ao tamanho da partícula (207,4 nm), IPD (0,392) e EE (92,12%). Vários parâmetros farmacocinéticos foram calculados para determinar a distribuição cerebral da LRD após a administração de LRD-NLC IN, de uma solução de LRD IN, e de uma suspensão oral de LRD, em ratos. LRD-NLC IN foi mais eficaz no aumento da biodisponibilidade cerebral de LRD, apresentando valores de $C_{\text{máx}}$ e AUC superiores, uma constante de eliminação inferior e tempo de semivida superior às restantes formulações administradas. Deste modo, a concentração cerebral de fármaco após administração IN foi muito superior à administrada pela via oral. Por outro lado, a administração IN apresentou uma concentração plasmática inferior, minimizando a distribuição extravascular do fármaco e, potencialmente os efeitos secundários⁽³²⁾.

4.1.5.2. Micelas poliméricas mistas

Pokharkar *et al.* desenvolveram MPM de LRD (LRD-MPM) para o direcionamento cerebral da LRD pela via IN. Para a formulação das MPM foram utilizados copolímeros anfifílicos, Pluronic[®] F127 e Gelucire[®] 44/14. A caracterização das LRD-MPM foi realizada, exibindo estas um tamanho de partícula de 175 nm e uma EE de 97,8%. No estudo farmacocinético *in vivo* foi administrada, em ratos, uma solução de fármaco ou LRD-MPM, tanto pela via IV como IN. A administração IN das LRD-MPM demonstrou uma elevada biodisponibilidade cerebral de LRD, apresentando uma $C_{\text{máx}}$ e AUC superiores aos valores obtidos com as LRD-MPM IV e a solução IV e IN, indicando a efetividade da LRD-MPM IN no direcionamento cerebral do fármaco. Valores elevados de %DTE (394) e %DTP (74) provaram que a administração IN das MPMs permitiu um direcionamento cerebral por transporte direto da LRD através da via do nervo olfativo e trigêmeo⁽³³⁾.

4.1.6. Zotepina

4.1.6.1. Nanossuspensão

Pailla *et al.* desenvolveram uma NSP de ZTP (NSP-ZTP) com o intuito de aumentar o direcionamento cerebral deste fármaco, com doses reduzidas e diminuindo os efeitos secundários dose-dependentes. Esta dispersão coloidal foi constituída por partículas do fármaco suspensas numa solução, contendo também surfactantes (lecitina de soja e Pluronic[®] F-127, que vão aumentar a permeabilidade do fármaco, diminuir o tamanho de partícula e a viscosidade do muco), e um estabilizador polimérico e mucoadesivo (HPMC E15, que vai

aumentar o tempo de residência da NSP na mucosa nasal). Neste estudo, ZTP-NSP foi formulada por dois métodos diferentes: o método de precipitação (F18-NSP); ou pela combinação das técnicas de homogeneização de alta pressão precedida por precipitação (CT-NSP). A F18-NSP revelou um tamanho de partícula de 519,26 nm, um IPD de 0,272 e um ZP de -2,17 mV, enquanto que a CT-NSP apresentou como valores para esses mesmos parâmetros 330 nm, 0,208 e 18,26 mV, respetivamente. Deste modo, é melhor a utilização do segundo método de preparação, pois a CT-NSP apresenta um tamanho de partícula menor e valor de IPD inferior (partículas com distribuição de tamanhos mais homogénea). A concentração de ZTP no plasma e nas amostras de tecido cerebral foram determinadas após a administração de uma solução de ZTP IV e IN, F18-NSP IN e CT-NSP IN, em ratos. A concentração plasmática de ZTP foi superior na solução IV, depois na solução IN e significativamente menor no caso das NSPs IN. A CT-NSP IN demonstrou valores de $C_{\text{máx}}$ e AUC cerebrais superiores à F18-NSP. Todavia, a F18-NSP IN apresentou as percentagens mais elevadas de %DTE (520, 33711,61 e 35147, respetivamente) e %DTP (80,6, 97,27, 96,51, respetivamente). Concluindo-se assim que há um direcionamento cerebral mais eficiente através das vias neuronais com F18-NSP, sendo uma melhor opção. O rápido transporte do fármaco até ao cérebro após administração IN das NSPs é atribuído ao seu reduzido tamanho de partícula e elevado tempo de residência na cavidade nasal. Também realizaram dois estudos de segurança: dos efeitos adversos hematológicos e das alterações histopatológicas do cérebro dos ratos. Foram feitas as administrações de F18-NSP ou CT-NSP IN durante 14 dias, uma vez por dia. Ao fim de 14 dias não houve alteração de nenhum parâmetro hematológico e o cérebro não demonstrou nenhuma alteração estrutural notável, tendo uma aparência saudável, em comparação com o grupo controlo, o que levou à conclusão de que as formulações desenvolvidas são seguras para administração IN⁽¹¹⁾.

4.1.7. Amissulprida

4.1.7.1. Nanoemulgel

Gadhve *et al.* produziram, otimizaram e investigaram a eficácia terapêutica de uma NE e um NG de AMS (MAS-NE e AMS-NG, respetivamente) no tratamento da esquizofrenia. Para desenvolver a AMS-NE foi utilizada: Maisine[®] CC (monolinoleato de glicerilo), água, um surfactante (Labrasol[®]) e um co-surfactante (Transcutol[®] HP). O NG foi formado através adição à NE dos agentes gelificantes *in situ* goma xantana e poloxâmico 407, por forma a aumentar a absorção da AMS no local de administração e respetiva entrega ao cérebro, derivado das suas propriedades gelificantes, que diminuem a perda de fármaco devido à *clearance* mucociliar. O NE e NG foram sujeitos a uma avaliação do tamanho de gotícula (92,15

e 106,11 nm, respetivamente), ZP (-18,22 e -16,01 mV, respetivamente), IPD (0,46 e 0,51, respetivamente) e EE (99,01 e 98,93%, respetivamente). Para determinar o perfil farmacocinético, AMS-NG foi administrada através da via IN, e AMS-NE por IN e IV, em ratos. Observou-se que a administração de AMS-NG e NE IN apresenta uma concentração cerebral superior quando comparado com a administração IV da AMS-NE. Além disso, a AMS-NG IN possui uma $C_{m\acute{a}x}$ cerebral superior e plasmática inferior, enquanto que a AMS-NE IV apresenta uma $C_{m\acute{a}x}$ plasmática superior (quando comparadas às restantes formulações). A AMS-NG também revelou os maiores valores de %DTE (314,08 e 1821,72, respetivamente) e %DTP (76,13 e 275,09, respetivamente). Assim, os dados farmacocinéticos demonstraram que a administração IN das formulações de AMS-NG e AMS-NE transportam diretamente a AMS para o cérebro, sendo a AMS-NG a mais eficaz entre as duas. A eficácia terapêutica das nanoformulações de AMS foi determinada pelos estudos catalepsia, atividade locomotora induzida e *paw test*. Constatou-se que os ratos tratados com AMS-NE e AMS-NG, durante 28 dias, não demonstraram sintomas de catalepsia quando comparados com o grupo controlo. Todavia, a AMS-NG demonstrou uma resposta de catalepsia inferior à da AMS-NE. Este resultado foi justificado pela rápida permeação e a libertação modificada da AMS da formulação desenvolvida. AMS-NE e AMS-NG IN demonstraram uma redução significativa da atividade locomotora quando comparados com o grupo controlo, o que prova a ação antagonista da AMS nos recetores D2. AMS-NG demonstrou uma maior redução, logo apresenta uma maior eficácia terapêutica. O *paw test* indicou que não há alterações significativas observadas no FRT e houve um extenso HRT nos animais em que foram administradas AMS-NE e AMS-NG IN, o que reforça a ausência de efeitos extrapiramidais e eficácia terapêutica. Por fim, avaliaram a ocorrência de sintomas e sinais toxicológicos, através de análises hematológicas e de patologia. Concluindo que a AMS-NG IN não provocou toxicidade hematológica, enquanto a administração AMS-NE IV teve efeitos tóxicos dose-dependentes, desencadeando a morte dos animais em que foram administradas doses de 5 mg/kg⁽⁵⁾.

4.1.8. Clozapina

4.1.8.1. Nanossuspensão

Devido a todos os problemas associados à administração oral de CZP, como a baixa solubilidade e baixa velocidade de dissolução, elevado metabolismo GI e hepático, e consequentemente baixa biodisponibilidade cerebral, Patel *et al.* desenvolveram uma NSP de CZP (CZP-NSP) para administração por via IN. A NSP foi preparada através da dispersão da CZP em água desionizada, contendo TPGS e polivinilpirrolidona K30 (PVP-K30)

(surfactantes/estabilizadores). O tamanho de partícula de uma suspensão vai determinar o comportamento da formulação, influenciando a velocidade de dissolução e estabilidade, sendo que a CZP-NSP revelou um tamanho reduzido (281 nm), apresentando uma elevada velocidade de dissolução e área de superfície para permeação. O PZ foi de -0,83 mV, devido à natureza não iónica do TPGS, adsorvido à superfície das partículas de CZP. O estudo de toxicidade ciliar nasal demonstrou a adequabilidade da NS para administração IN. O estudo farmacocinético *in vivo*, em ratos, demonstrou que a CZP-NSP IN aumentou substancialmente a concentração de CZP no tecido cerebral, em comparação com a suspensão oral de CZP convencional, apresentando valores de $C_{m\acute{a}x}$ e AUC significativamente superiores⁽³⁴⁾.

4.2. Antipsicótico de 3ª geração

4.2.1. Aripiprazol

4.2.1.1. Nanoemulgel

Kumbhar *et al.* formularam um NG de ARP (ARP-NG) para administração IN, de forma a haver um transporte direto de fármaco até ao cérebro. Para isso, desenvolveram primeiramente uma NE, contendo Capmul® PG-8 como fase oleosa, TPGS e Transcutol® HP como surfactante e co-surfactante, respetivamente, e água destilada. A NE foi convertida em NG através da adição de Carbopol® 971, agente gelificante, à fase externa, de forma a aumentar a viscosidade e adequabilidade da NE para uma administração IN. ARP-NG demonstrou um tamanho de gotícula de 121,8 nm, IPD de 0,248 e ZP de -18,89 mV. Foram realizados estudos farmacocinéticos, em ratos, sendo o ARP-NG administrado por via IN, enquanto a NE de ARP (ARP-NE) foi administrada por via IV e IN. ARP-NG IN e ARP-NE IN apresentaram valores de $C_{m\acute{a}x}$ cerebrais superiores aos da ARP-NE IV. Além disso, ARP-NG IN apresentou uma $C_{m\acute{a}x}$ cerebral superior à da ARP-NE IN, apesar de a diferença não ter sido estatisticamente significativa. A %DTP (89,73 e 77,44, respetivamente) e %DTE (96,98 e 83,24, respetivamente) foram também superiores para o ARP-NG IN, em comparação com a ARP-NE IN, o que demonstra a elevada biodisponibilidade cerebral deste NS. Adicionalmente, não foi observada toxicidade ciliar na mucosa nasal da ovelha, o que indica que a ARP-NG, NE e os seus componentes são seguros para administração IN. Foram ainda efetuados 3 estudos farmacodinâmicos: estudos da catalepsia, atividade locomotora induzida e *paw test*, em que foi administrada ARP-NG ou ARP-NE. Não foram observados sinais de catalepsia 3 h após a administração de ARP-NG e ARP-NE, mas às 6h observa-se um efeito de catalepsia na ARP-NG, quando comparado com a ARP-NE, que pode ser explicado pelo facto da ARP-NE ter sido eliminada pelos cílios, enquanto a ARP-NG permaneceu um maior tempo na cavidade

nasal, devido às suas propriedades mucoadesivas, exercendo atividade apenas às 6h. Por outro lado, verificou-se uma igual redução da atividade locomotora nos grupos tratados com ARP-NE e ARP-NG, demonstrando que o ARP bloqueia parcialmente os recetores dopaminérgicos, resultando assim num défice locomotor. Constatou-se também que não houve alteração significativa no FRT nos animais em que foi administrado ARP-NE e ARP-NG, o que indica que não há sintomas extrapiramidais quando o fármaco é administrado através da via IN. Os grupos em que foi administrado ARP-NG demonstraram um aumento significativo do HRT quando comparados com os grupos da ARP-NE, indicando que há uma maior eficácia terapêutica quando o fármaco é administrado através do NG pela via IN ⁽⁶⁾.

5. Discussão final

É de salientar que apesar de todos os artigos científicos terem como objetivo o desenvolvimento de um NS inovador para o direcionamento cerebral de APs, há uma grande heterogeneidade entre os fármacos APs e os NSs abordados. Deste modo, torna-se difícil de os comparar de forma direta, sem o risco de introduzir viés à interpretação dos dados. Até no caso do AP mais estudado, OLZ (estudada em 5 artigos científicos), os NSs desenvolvidos são diferentes: NLS, NPPs, NLC e niossomas. Existem apenas dois artigos que abordam o mesmo fármaco (OLZ) e NS (NLC), mas os métodos de preparação, excipientes, dose de OLZ no NLC, entre outros fatores são diferentes.

5.1. Tamanho da partícula/gotícula

O tamanho de partícula/gotícula tem impacto na entrega de fármacos através da via IN. Segundo Bhattamisra *et al.* os NSs têm de ter um tamanho inferior a 200 nm para haver um transporte direto até ao cérebro, através das vias neuronais ⁽³⁸⁾. Todos os NSs apresentam um tamanho inferior ao referido anteriormente, exceto NSPs desenvolvidas por Pailla *et al.*, (330 e 519,26 nm) e por Qureshi *et al.* (281 nm), e os niossomas (250,1 nm). O ASP-NG foi o que apresentou o tamanho de gotícula mais pequeno, de apenas 21,2 nm.

5.2. Índice de polidispersão

A distribuição do tamanho das partículas/gotículas é caracterizado pelo valor do IPD, numa escala de 0 a 1. Valores de IPD inferiores a 0,3 representam uma população de partículas monodispersa, com elevada homogeneidade ⁽³¹⁾⁽³⁴⁾. As NEs LS75 e RISP-80 revelaram o menor valor de IPD (0,11), o que indica que é a população de partículas com a distribuição de tamanhos mais homogénea.

5.3. Potencial Zeta

O PZ está diretamente relacionado com a estabilidade dos NSs, indicando o grau de repulsão entre os sistemas adjacentes. Um NS com um valor absoluto de PZ elevado não vai formar agregados, apresentando uma maior estabilidade. Segundo a generalidade da literatura científica, um NS é estável se tiver um valor superior a +30 mV ou inferior a -30 mV ⁽³⁵⁾. Natarajan *et al.* e Singh *et al.* referiram que NSs com carga de superfície positiva têm a vantagem de interagir com os grupos de ácido siálico, com carga negativa, presentes na mucosa nasal, aumentando o tempo de retenção e diminuindo a *clearance* do fármaco ⁽²⁸⁾⁽⁸⁾. Dos 17 NSs abordados, apenas 4 apresentam um valor de PZ positivo, sendo que as TP-NLS apresentaram o valor de PZ mais elevado (+35,29 mV), e dos NSs que possuíam um PZ negativo, as NE RISP-LS75 e P80 foram as que tiveram um valor inferior (- 56 mV), e conseqüentemente, uma maior estabilidade.

5.4. Eficiência de encapsulação

A EE dos APs foi determinada, maioritariamente, através de um método indireto, utilizando a seguinte fórmula:

$$EE (\%) = \frac{W1 - W2}{W2} \times 100$$

Onde W1 é a quantidade total de AP usado na preparação da formulação e W2 a quantidade de AP livre que permanece em solução ⁽²³⁾⁽²⁸⁾⁽²⁹⁾⁽³⁰⁾⁽³²⁾⁽³³⁾. Comparando os valores de EE obtidos, o NG-AMS apresentou uma EE superior às restantes formulações (98,93%), possibilitando que uma maior quantidade de fármaco seja encapsulada.

5.5. Parâmetros farmacocinéticos

De modo a quantificar a extensão de fármaco que atinge o cérebro após administração IN dos APs, os autores utilizaram dois índices, %DTE e %DTP. A %DTE foi calculada de acordo com a seguinte fórmula:

$$\%DTE = \frac{\left(\frac{AUC_{\text{cérebro}}}{AUC_{\text{plasma}}}\right)_{IN}}{\left(\frac{AUC_{\text{cérebro}}}{AUC_{\text{plasma}}}\right)_{IV}} \times 100$$

O valor de %DTE pode ir de 0 a $+\infty$ e quantifica a tendência geral de um fármaco para se acumular no cérebro após administração IN versus administração IV. Valores superiores a 100% revelam que há um direcionamento cerebral do fármaco mais eficaz através da via IN do que através da via IV, ou outra via parentérica⁽³⁶⁾.

A %DTP determina a quantidade relativa de fármaco que atinge o cérebro através de vias diretas, ou seja, as vias de transporte neuronais, do nervo olfativo e trigêmeo, versus todas as outras vias de transporte cerebrais, sendo calculada da seguinte forma:

$$\%DTP = \frac{B_{IN} - B_X}{B_{IN}} \times 100 \quad \text{em que,}$$

$$B_X = \frac{B_{IV}}{P_{IV}} \times P_{IN}$$

Onde, B_X é a fração de $AUC_{\text{cérebro}}$ que após administração IN foi para a circulação sistêmica e atravessou, posteriormente, a BHE; B_{IN} é a $AUC_{\text{cérebro}}$ após administração IN; B_{IV} é a $AUC_{\text{cérebro}}$ após administração IV; P_{IV} é a AUC_{plasma} após administração IV; e P_{IN} é a AUC_{plasma} após administração IN. O valor de %DTP, teoricamente, pode variar de $-\infty$ até 100%, sendo que valores negativos de %DTP indicam que o direcionamento cerebral do fármaco foi mais eficaz quando administrado através da via parentérica, ou seja, as vias diretas, através do nervo olfativo e trigêmeo, não foram eficazes⁽³⁶⁾.

De forma geral, os valores de %DTE e de %DTP dos NSs IN estudados foram superiores aos das soluções/dispersões administradas pela mesma via. Além disso, a maioria dos artigos que determinaram o valor de %DTE apresentam valores superiores a 100%, demonstrando que a administração IN é a mais eficaz no direcionamento cerebral do que a IV. Adicionalmente, todos os NSs apresentaram valores de %DTP positivos, ou seja, são capazes de entregar os APs no cérebro através das vias diretas, circunscrevendo a BHE. De entre os artigos estudados, o AMS-NG foi o NS com os valores destes índices mais elevados.

6. Conclusões e perspectivas futuras

Na última década, a incidência das perturbações psicóticas aumentou, e conseqüentemente também a prescrição de APs. Estas perturbações são caracterizadas por uma deterioração do funcionamento emocional, cognitivo e social do doente, podendo originar incapacidade a longo prazo. Todavia, a impermeabilidade da BHE e efluxo da glicoproteína-P, e baixa solubilidade aquosa dos fármacos, o seu extenso metabolismo de primeira passagem, e a extensa

distribuição extravascular dos APs continuam a ser fatores que contribuem para uma reduzida eficácia e inúmeros efeitos adversos. De modo que há a necessidade de desenvolver novas estratégias para melhorar o transporte de APs até ao cérebro. Os NSs demonstraram, em estudos *in vivo*, que podem ser uma mais-valia no direcionamento cerebral de APs, principalmente quando administrados pela via IN, pois vão circunscrever a BHE, chegando ao cérebro diretamente através das vias neuronais, aumentando a eficácia terapêutica dos APs. Estes NSs vão reduzir a dose administrada, o número/frequência de administrações e a ocorrência/intensidade dos efeitos adversos (sedação, aumento de peso, efeitos adversos extrapiramidais e hematológicos, etc.). No entanto, são necessários mais estudos, uma vez que os mecanismos exatos envolvidos na passagem dos NSs da mucosa nasal até aos nervos olfativos e trigémeos, e posteriormente até ao SNC, e a sua distribuição e interação com os recetores nas diversas partes do cérebro, não estão totalmente conhecidos e compreendidos. Além disso, será também importante uma maior exploração dos efeitos toxicológicos da administração IN NSs, não apenas a nível da mucosa nasal, mas também nas vias neuronais e no cérebro, antes da sua transposição para os ensaios clínicos. Em suma, a administração IN dos NSs poderá melhorar a qualidade de vida dos doentes e ajudar a compreender melhor a fisiopatologia que está por detrás das perturbações psicóticas, havendo, no entanto, muito mais a fazer antes que estas tecnologias possam passar para o mercado do medicamento.

Referências Bibliográficas

1. WHO – **Mental disorders**, 2022. [Acedido a 23 de julho de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders>
2. QUEIRÓS, Tiago et al. - **Schizophrenia: What non-psychiatrist physicians need to know**. Acta Medica Portuguesa. ISSN:16460758. 32:1 (2019) 70–77.
3. MUNEER, Ather - **The Treatment of Adult Bipolar Disorder with Aripiprazole: A Systematic Review**. Cureus. (2016).
4. ALEXANDRE, S. S. – **Antipsicóticos de segunda geração ou atípicos**. Centro de Informação do Medicamento, Ordem dos Farmacêuticos, 2020. [Acedido a 23 de julho de 2022]. Disponível na Internet: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/boletimcim_julho_setembro_2020_10194386645f98aff2208b9.pdf
5. GADHAVE, D.; TUPE, S.; TAGALPALLEWAR, A.; GORAIN, B.; CHOUDHURY, H.; KOKARE, C.- **Nose-to-brain delivery of amisulpride-loaded lipid-based poloxamer-gellan gum nanoemulgel: In vitro and in vivo pharmacological studies**. International Journal of Pharmaceutics. ISSN: 18733476. 607 (2021).
6. KUMBHAR, S. A.; KOKARE, C. R.; SHRIVASTAVA, B.; GORAIN, B.; CHOUDHURY, H.- **Antipsychotic Potential and Safety Profile of TPGS-Based Mucoadhesive Aripiprazole Nanoemulsion: Development and Optimization for Nose-To-Brain Delivery**. Journal of Pharmaceutical Sciences. ISSN: 15206017. 110:4 (2021) 1761–1778.
7. QURESHI, M.; AQIL, MOHD.; IMAM, S. S.; AHAD, A.; SULTANA, Y.-**Formulation and Evaluation of Neuroactive Drug Loaded Chitosan Nanoparticle for Nose to Brain Delivery: In-vitro Characterization and In-vivo Behavior Study**. Current Drug Delivery. ISSN: 15672018. 16:2 (2019) 123–135.
8. SINGH, S. K.; HIDAU, M. K., GAUTAM, S.; GUPTA, K.; SINGH, K. P.; SINGH, S. K.; SINGH, S. - **Glycol chitosan functionalized asenapine nanostructured lipid carriers for targeted brain delivery: Pharmacokinetic and teratogenic assessment**. International Journal of Biological Macromolecules. ISSN:18790003. 108 (2018) 1092–1100.
9. EMA, P.I – **ADASUVE 4,5 mg pó para inalação em recipiente unidose – Resumo das Características do Medicamento**. [Acedido a 23 de julho de 2022]. Disponível na

Internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adasuve-epar-product-information_pt.pdf

10. JOSEPH, E.; REDDI, S.; RINWA, V.; BALWANI, G.; SAHA, R. - **DoE based Olanzapine loaded poly-caprolactone nanoparticles decreases extrapyramidal effects in rodent model.** International Journal of Pharmaceutics. ISSN: 18733476. 541: 1–2 (2018) 198–205.
11. PAILLA, S. R., TALLURI, S., RANGARAJ, N., RAMAVATH, R., CHALLA, V. S., DOIJAD, N., & SAMPATHI, S. - **Intranasal Zotepine Nanosuspension: intended for improved brain distribution in rats.** DARU, Journal of Pharmaceutical Sciences. ISSN: 20082231. 27:2 (2019) 541–556.
12. RAWAT, M.; SINGH, D.; SARAF, S.; SARAF, S. - **Nanocarriers: Promising Vehicle for Bioactive Drugs.** Biological and Pharmaceutical Bulletin. 29:9 (2006) 1790-1798.
13. ZORKINA, Y.; ABRAMOVA, O.; USHAKOVA, V.; MOROZOVA, A.; ZUBKOV, E.; VALIKHOV, M.; MELNIKOV, P.; MAJOUGA, A.; CHEKHONIN, V. - **Nano Carrier Drug Delivery Systems for the Treatment of Neuropsychiatric Disorders: Advantages and Limitations.** In Molecules (Basel, Switzerland). ISSN: 14203049. 25:22 (2020).
14. CAGEL, M.; TESAN, F. C.; BERNABEU, E.; SALGUEIRO, M. J.; ZUBILLAGA, M. B.; MORETTON, M. A.; CHIAPPETTA, D. A. - **Polymeric mixed micelles as nanomedicines: Achievements and perspectives.** In European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. ISSN: 18733441. 113 (2017) 211–228.
15. CELIA, Christian et al. - **Nanoparticulate devices for brain drug delivery.** Medicinal Research Reviews. ISSN: 01986325. 31:5 (2011) 716–756.
16. NEHA, Bhatt et al. - **DRUG DELIVERY TO THE BRAIN USING POLYMERIC NANOPARTICLES: A REVIEW.** International Journal of Pharmaceutical and Life Sciences. ISSN: 2305-0330. 2:3 (2013).
17. PALIWAL, R.; PALIWAL, S. R.; KENWAT, R.; KURMI, B. DAS; SAHU, M. K. - **Solid lipid nanoparticles: a review on recent perspectives and patents.** In Expert Opinion on Therapeutic Patents. Taylor and Francis Ltd. ISSN: 17447674. 30: 3 (2020) 179-194.
18. ANNU; REHMAN, S.; MD, S; BABOOTA, S.; ALI, J. - **Analyzing Nanotherapeutics-Based Approaches for the Management of Psychotic Disorders.** In Journal of Pharmaceutical Sciences. ISSN: 15206017. 108:12 (2019) 3757–3768.

19. CHOUDHURY, Hira et al. - **Recent Update on Nanoemulgel as Topical Drug Delivery System.** Journal of Pharmaceutical Sciences. ISSN: 15206017. 106:7 (2017) 1736–1751.
20. GUIMARÃES, Diana; CAVACO-PAULO, Artur; NOGUEIRA, Eugénia - **Design of liposomes as drug delivery system for therapeutic applications.** International Journal of Pharmaceutics. ISSN: 18733476. 601:2021). doi: 10.1016/j.ijpharm.2021.120571.
21. CHEN, S.; HANNING, S.; FALCONER, J.; LOCKE, M.; WEN, J. - **Recent advances in non-ionic surfactant vesicles (niosomes): Fabrication, characterization, pharmaceutical and cosmetic applications.** In European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. ISSN: 18733441. 144 (2019) 18-39.
22. ANSARI, M. D.; SAIFI, Z.; PANDIT, J.; KHAN, I.; SOLANKI, P.; SULTANA, Y.; AQIL, M. - **Spanlastics a Novel Nanovesicular Carrier: Its Potential Application and Emerging Trends in Therapeutic Delivery.** In AAPS PharmSciTech. ISSN: 15309932. 23:4 (2022).
23. ABDELRAHMAN, F. E.; ELSAYED, I.; GAD, M. K.; ELSHAFFEEY, A. H.; MOHAMED, M. - **Response surface optimization, Ex vivo and In vivo investigation of nasal spanlastics for bioavailability enhancement and brain targeting of risperidone.** International Journal of Pharmaceutics. ISSN: 18733476. 530:1–2 (2017) 1–11.
24. BOCHE, M.; POKHARKAR, V. - **Quetiapine Nanoemulsion for Intranasal Drug Delivery: Evaluation of Brain-Targeting Efficiency.** AAPS PharmSciTech. ISSN: 15309932. 18:3 (2017) 686-696.
25. ĐORĐEVIĆ, S. M.; SANTRAČ, A.; CEKIĆ, N. D.; MARKOVIĆ, B. D.; DIVOVIĆ, B.; ILIĆ, T. M.; SAVIĆ, M. M.; SAVIĆ, S. D. - **Parenteral nanoemulsions of risperidone for enhanced brain delivery in acute psychosis: Physicochemical and in vivo performances.** International Journal of Pharmaceutics. ISSN: 18733476. 533:2 (2017) 421–430.
26. QURESHI, M.; AQIL, MOHD.; IMAM, S. S.; AHAD, A.; SULTANA, Y. - **Formulation and Evaluation of Neuroactive Drug Loaded Chitosan Nanoparticle for Nose to Brain Delivery: In-vitro Characterization and In-vivo Behavior Study.** Current Drug Delivery. ISSN: 15672018. 16:2 (2019) 123–135.
27. JOSEPH, E., REDDI, S., RINWA, V., BALWANI, G., & SAHA, R - **Design and in vivo evaluation of solid lipid nanoparticulate systems of Olanzapine for acute phase**

- schizophrenia treatment: Investigations on antipsychotic potential and adverse effects.** European Journal of Pharmaceutical Sciences. ISSN: 18790720. 104 (2017) 315–325.
28. NATARAJAN, J., BASKARAN, M., HUMTSOE, L. C., VADIVELAN, R., & JUSTIN, A.- **Enhanced brain targeting efficacy of Olanzapine through solid lipid nanoparticles.** Artificial Cells, Nanomedicine and Biotechnology. ISSN: 2169141X. 45:2 (2017) 364–371.
29. GADHAVE, D. G., TAGALPALLEWAR, A. A., & KOKARE, C. R. - **Agranulocytosis-Protective Olanzapine-Loaded Nanostructured Lipid Carriers Engineered for CNS Delivery: Optimization and Hematological Toxicity Studies.** AAPS PharmSciTech. ISSN: 15309932. 20:1 (2019) 1-15.
30. KHALLAF, R. A.; ABOUD, H. M.; & SAYED, O. M. - **Surface modified niosomes of olanzapine for brain targeting via nasal route; preparation, optimization, and in vivo evaluation.** Journal of Liposome Research. ISSN:15322394. 30:2 (2020) 163–173.
31. KUMBHAR, S. A.; KOKARE, C. R.; SHRIVASTAVA, B.; GORAIN, B.; CHOUDHURY, H. - **Preparation, characterization, and optimization of asenapine maleate mucoadhesive nanoemulsion using Box-Behnken design: In vitro and in vivo studies for brain targeting.** International Journal of Pharmaceutics. ISSN: 18733476. 586 (2020) 119499.
32. JAZULI, I., ANNU, NABI, B., MOOLAKKADATH, T., ALAM, T., BABOOTA, S., & ALI, J. - **Optimization of Nanostructured Lipid Carriers of Lurasidone Hydrochloride Using Box-Behnken Design for Brain Targeting: In Vitro and In Vivo Studies.** Journal of Pharmaceutical Sciences. ISSN: 15206017. 108:9 (2019) 3082–3090.
33. POKHARKAR, V., SURYAWANSHI, S., & DHAPTE-PAWAR, V.- **Exploring micellar-based polymeric systems for effective nose-to-brain drug delivery as potential neurotherapeutics.** Drug Delivery and Translational Research. ISSN: 21903948. 10:4 (2020) 1019–1031.
34. PATEL, H. P.; CHAUDHARI, P. S.; GANDHI, P. A.; DESAI, B. V.; DESAI, D. T.; DEDHIYA, P. P.; VYAS, B. A.; MAULVI, F. A.- **Nose to brain delivery of tailored clozapine nanosuspension stabilized using (+)-alpha-tocopherol polyethylene glycol 1000 succinate: Optimization and in vivo pharmacokinetic studies.** International Journal of Pharmaceutics. ISSN: 18733476. 600 (2021).

35. DOOSTMOHAMMADI, A. et al. - **Bioactive glass nanoparticles with negative zeta potential.** *Ceramics International*. ISSN 02728842. 37:7 (2011) 2311–2316.
36. KOZLOVSKAYA, L.; ABOU-KAOU, M.; STEPENSKY, D. - **Quantitative analysis of drug delivery to the brain via nasal route.** *Journal of Controlled Release*. ISSN: 18734995. 189 (2014) 133–140.
37. KATARE, Y. K. et al. - **Intranasal delivery of antipsychotic drugs.** *Schizophrenia Research*. ISSN 15732509. 184 (2017) 2–13.
38. BHATTAMISRA, S. K. et al. - **Nose to brain delivery of rotigotine loaded chitosan nanoparticles in human SH-SY5Y neuroblastoma cells and animal model of Parkinson's disease.** *International Journal of Pharmaceutics*. ISSN: 18733476. 579 (2020).