

Joana Isabel Vasconcelos Lourenço

Administração de Fármacos por Via Inalatória — Uma Via Promissora

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pelo Professor Doutor Francisco José de Baptista Veiga e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho 2014



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Declaração de integridade

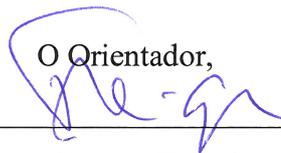
Eu, Joana Isabel Vasconcelos Lourenço, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2008011391, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade Estágio Curricular.

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

Coimbra, 11 de Julho de 2014

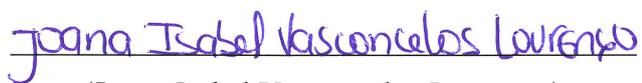
(Assinatura da Estudante)

O Orientador,



(Professor Doutor Francisco Veiga)

A Aluna,



(Joana Isabel Vasconcelos Lourenço)

Agradecimentos

Agora que todo o meu percurso académico está a terminar é altura de agradecer a algumas pessoas muito importantes na minha vida.

Aos meus amigos por toda a paciência, compreensão e apoio ao longo destes anos, nem sempre foi fácil ultrapassar algumas batalhas e vocês foram imprescindíveis nesta “guerra”.

Aos meus familiares por sempre terem apoiados os meus sonhos e por nunca terem deixado que eu desistisse.

Aos meus pais e irmã, companheiros de uma vida que nunca me deixaram faltar nada e que tudo fizeram para que o meu percurso fosse pautado pelo sucesso.

Ao meu namorado, agradeço estes 5 anos e a paciência para comigo em todos os momentos.

Por último, uma palavra de agradecimento a todas as instituições e respetivos professores por onde passei, especialmente a Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra e ao meu orientador, o Professor Doutor Francisco Veiga que contribui e ajudou para que esta monografia fosse bem-sucedida.

Siglas e Abreviaturas

BCG – *Bacillus Calmette-Guérin*

CFC – Clorofluorocarboneto

DPI – *Dry Powder Inhalers*

DPOC – Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica

FDA – *Food and Drug Administration*

FQ – Fibrose Quística

IV – Intravenoso

pMDI – *Pressurized Metered-Dose Inhalers*

SIDA – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

TB – Tuberculose

TOBI – Tobramicina Inalatória

VIH – Vírus da Imunodeficiência Humana

Resumo

Atualmente a administração de fármacos por via inalatória é uma área bastante explorada, uma vez que anatómica e fisiologicamente o pulmão oferece boas condições para a terapêutica por esta via ser possível. Os efeitos adversos inerentes à via parenteral e oral podem ser ultrapassados usando esta rota não-invasiva, cómoda e com boa biodisponibilidade.

Inicialmente é necessário entender o porquê do pulmão nos oferecer uma conjuntura favorável para a absorção de fármacos, como ela se processa e todos os fatores que a podem influenciar. Intimamente ligado a isto está o conhecimento dos dispositivos existentes para inalação.

É importante explorar as aplicações clínicas desta via de administração, tornando-se impossível referi-las todas menciono as que me suscitaram maior interesse, como a tuberculose, a fibrose quística, a pneumonia, a diabetes, etc. As nanopartículas são uma oportunidade para um avanço neste campo, tornando possível o alcance de áreas específicas do pulmão e o aumento da biodisponibilidade.

Abstract

Nowadays, the administration of inhaled medication is an important area of activity for the pharmaceutical sector thanks to the lung that offers good anatomical and physiological advantages for this therapy to be possible.

This non-invasive and convenient route of administration allows us to surmount the adverse effects of oral and intravenous delivery.

First of all it is important to understand why the lung offers propitious conditions to the absorption of pharmaceutical drugs, how the process works and all the factors that have an impact on it. Associated to this is the familiarity with the technology and devices used in inhalation.

It is crucial to explore the clinical uses of this route of delivery, because of the difficulty of naming all of them I am going to mention those who arouse my interest, such as tuberculosis, cystic fibrosis, pneumonia, diabetes, etc. Nanoparticles are a great opportunity for the progress of this field making it possible to reach specific areas of the lung and to increase the bioavailability.

Índice

1. Introdução	4
2. Anatomia do pulmão.....	5
3. Administração por via inalatória: o melhor caminho.....	5
4. Aerossóis – Importância da distribuição do tamanho das partículas	6
5. Absorção dos fármacos através do pulmão	7
5.1 Fatores que a influenciam	7
5.2 Porquê que a absorção pulmonar é eficaz?.....	8
5.3 Como se processa a absorção	9
6. Algumas aplicações clínicas.....	10
7. Dispositivos de Inalação	11
7.1 Inaladores Pressurizados Doseáveis (pMDIs).....	11
7.1.1 Câmara Expansora	13
7.2 Inaladores de Pó Seco (DPIs).....	13
7.2.1 Exubera – DPI para administração de insulina	14
7.3 Nebulizadores.....	15
8. Nanopartículas inaláveis.....	15
8.1 Oportunidades e mudanças.....	16
8.2 Contributo para o aumento da biodisponibilidade sistémica	17
8.3 Especificidade celular	17
9. A via inalatória no tratamento da Tuberculose (TB).....	18
9.1 Avanços no tratamento da TB utilizando vacinas e fármacos antituberculosos aerossolizados	19
9.1.1 Capreomicina.....	19
9.1.2 Vacinas.....	20
10. Antibióticos inaláveis.....	20
10.1 Tobramicina	20
10.2 Gentamicina	21
10.3 Colistina	22
11. Considerações finais	24
Referências bibliográficas.....	25

I. Introdução

Nas últimas décadas, observou-se um aumento do interesse no tratamento de doenças sistémicas e respiratórias utilizando novas formulações e dispositivos de administração de proteínas e outras pequenas moléculas por via inalatória. O uso destes dispositivos vai para além do tratamento da asma e da doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC), chegando mesmo a ser de enorme utilidade na diabetes. Assim, o avanço na utilização desta via ultrapassa a ação local sendo o alcance da circulação sistémica a grande expansão nesta área.

A entrega de fármacos por via inalatória foi inicialmente aplicada à libertação sistémica de grandes moléculas, tais como a insulina. Ao facilitar a entrega sistémica de grandes e pequenas moléculas de fármaco por inalação, esta administração oferece uma alternativa de entrega única e inovadora para as terapias que devem atualmente ser administradas por via parenteral ou por via oral. É de referir que a primeira destas vias é extremamente invasiva, ao passo que a segunda está sujeita a efeitos adversos ou má absorção. De facto, uma das grandes vantagens é o índice terapêutico ser potencialmente melhorado, isto é, a relação entre os benefícios terapêuticos e os efeitos adversos. Isto aplica-se principalmente para a terapia de doenças pulmonares, mas também pode ser aplicável a doenças sistémicas, devido à redução do metabolismo de primeira passagem, que pode ser associado a uma lesão hepatocelular. A administração pulmonar também oferece o potencial para um melhor tratamento e, possivelmente, mais económico.

2. Anatomia do pulmão

O pulmão é o órgão da respiração externa, onde o oxigênio e dióxido de carbono são trocados entre o sangue e o ar inalado. A estrutura das vias aéreas evita a entrada de fatores estranhos e promove a remoção eficiente das partículas transportadas pelo ar exterior, incluindo microrganismos. (Taylor, 2007)(Boer, Anne H. de; Molema, Grietje; Frijink, 2001)

O trato respiratório compreende a região condutora, considerada central (da qual fazem parte a traqueia, os brônquios, os bronquíolos e os bronquíolos terminais) e a região respiratória, considerada periférica (bronquíolos respiratórios e regiões alveolares), apesar de não existir uma distinção clara entre estas. A parte superior do trato compreende o nariz, garganta, faringe e laringe e do trato inferior fazem parte a traqueia, brônquios, bronquíolos e regiões alveolares.

De forma simplificada, as vias aéreas podem ser descritas por um modelo simétrico em que cada uma das vias respiratórias se divide em dois ramos ou gerações equivalentes. Na verdade, a traqueia ramifica em dois brônquios principais, contudo o brânquio direito é mais largo e faz um menor ângulo que o esquerdo, e, portanto, é mais fácil que receba material inalado. (Taylor, 2007)(Boer, Anne H. de; Molema, Grietje; Frijink, 2001)

Finalmente, os brônquios resultam em bronquíolos terminais. Estes dividem-se para produzir bronquíolos respiratórios, que se conectam com ductos alveolares conduzindo aos sacos alveolares. Estes contêm aproximadamente $2-6 \times 10^8$ alvéolos, produzindo uma área de superfície de cerca de 70-80 m² num adulto do sexo masculino. Além desta grande área de superfície outra característica bastante importante para a eficaz absorção de fármacos é a extensa circulação vascular. (Taylor, 2007)(Boer, Anne H. de; Molema, Grietje; Frijink, 2001)

3. Administração por via inalatória: o melhor caminho

A administração de medicamentos por via parenteral torna-se desagradável e acarreta uma série de questões de higiene e possíveis efeitos colaterais. Em última instância, pode criar uma barreira para a adesão dos doentes que necessitam de utilizar esta via frequentemente, acabando estes por não aderir à terapêutica. (Newhouse, 2002)

Atualmente os injetáveis tem sido o principal meio de entrega de macromoléculas produzidas por biotecnologia, contudo muitas vias de administração não-invasivas têm sido exploradas como alternativas. A via oral continua a ser o método mais comum para a maioria dos fármacos constituídos por pequenas moléculas. No entanto, esta administração mostra-se ineficaz em inúmeras situações para macromoléculas, uma vez que as proteínas

são degradadas antes que tenham a oportunidade de alcançar a corrente sanguínea. (Newhouse, 2002)

A pele mostra-se menos permeável a macromoléculas que o trato gastrointestinal. Assim, a utilização da via transdérmica, para proteínas e péptidos usando a tecnologia ‘patch’ não é bem-sucedida. Estas podem ser administradas através da pele utilizando dispositivos de injeção de alta pressão. Similarmente, o sistema de injeção de insulina, já disponível há anos, continua a não impressionar médicos ou doentes devido ao desconforto associado e ao potencial de transmitir doenças como a SIDA ou a Hepatite. (Newhouse, 2002)

Em contraste, as pesquisas têm demonstrado que muitas moléculas são absorvidas através do pulmão para a corrente sanguínea, naturalmente, com biodisponibilidade elevada e sem a necessidade de intensificadores utilizados por outras vias não-invasivas. No que diz respeito ao tratamento de doença sistémica, a biodisponibilidade é definida como a quantidade de fármaco que realmente atinge a corrente sanguínea através de qualquer método de administração, em comparação com a porção de fármaco com o qual o ‘dispositivo’ de entrega foi carregado. (Newhouse, 2002)

O trato respiratório está diariamente em contacto com uma enorme carga de partículas biológicas e não biológicas. Estas estão contidas nos 20.000L de ar que é inalado diariamente para realizar as trocas gasosas. A eficácia dos mecanismos de defesa do pulmão permitem que, em indivíduos saudáveis, os pulmões estejam estéreis abaixo da laringe durante a maior parte das suas vidas. De acordo com a ‘*American Conference of Governmental Industrial Hygienists*’ um indivíduo pode inalar, dia após dia, cerca de 30mg/dia de poeiras inertes sem qualquer efeito para o órgão, o que sugere que o pulmão é bastante robusto. Além disso, não há nenhuma evidência de que a inalação de proteínas apresente quaisquer problemas de resposta imune. A elevada biodisponibilidade fornecida pelo pulmão e a robustez deste órgão torna-o um portal natural de entrada para péptidos, proteínas e outras pequenas moléculas que podem ser utilizadas para proporcionar uma terapia sistémica. (Newhouse, 2002)

4. Aerossóis – Importância da distribuição do tamanho das partículas

Para que um fármaco atinja as vias aéreas, este deve-se apresentar como um aerossol. Este é definido como um sistema de duas fases de partículas sólidas ou gotículas de líquido dispersas no ar ou outra fase gasosa, tendo um tamanho suficientemente pequeno para exibir estabilidade considerável como uma suspensão. A deposição de um aerossol nas vias

aéreas depende de quatro fatores: as propriedades físico-químicas do fármaco, a formulação, o dispositivo de libertação, e o doente (estado clínico da respiração). (Taylor, 2007)

A propriedade física mais fundamental de um aerossol para inalação é o seu tamanho. Como se compreende, ao administrar-se, por aspiração ou inalação, a passagem pelas vias respiratórias e o local atingido (traqueia, brônquios, parênquima pulmonar) são função do diâmetro das partículas dispersas. De facto, à medida que se passa da traqueia para os brônquios primários, destes para os secundários e terminais e, por último, para os bronquíolos, o calibre do conduto respiratório vai diminuindo progressivamente. Assim, enquanto partículas de 60 μ m de diâmetro não ultrapassam a traqueia, é necessária uma divisão até 20 μ m para que os bronquíolos sejam atingidos e só partículas com cerca de 2 μ m alcançam os alvéolos pulmonares. (Prista, L. Nogueira; Alves, A. Correia; Morgado, 1995)

Muitos fármacos são, hoje, aplicados na árvore pulmonar sob a forma de aerossóis. De facto, e para lá da ação tópica que, eventualmente se pretenda, a administração de muitos aerossóis proporciona fácil absorção medicamentosa, passando o fármaco à pequena circulação e, depois, à circulação geral, sem que sofra modificações inerentes à sua travessia pelo fígado. Pode, portanto, dizer-se que os fármacos absorvidos por via traqueo-pulmonar escapam à barreira hepática. (Prista, L. Nogueira; Alves, A. Correia; Morgado, 1995)

5. Absorção dos fármacos através do pulmão

5.1 Fatores que a influenciam

No que diz respeito à absorção sistémica de fármacos, no pulmão, esta pode ser descrita como a passagem de uma série de barreiras, a fim de entrar na circulação sistémica. É importante perceber que as condições fisiológicas do pulmão são muito diferentes de local para local. (Boer, Anne H. de; Molema, Grietje; Frijink, 2001)

Os principais fatores fisiológicos que afetam a absorção pulmonar são:

- Transporte mucociliar nas vias respiratórias, que constantemente drena fluido de partículas sólidas (bactérias) num fluxo em contra-corrente para a cavidade oral. Um fármaco que é depositado nas vias respiratórias pode ser depurado por esse mecanismo dentro de várias horas. Assim, se a absorção sistémica sobre a membrana brônquica é necessária, esta deve ocorrer relativamente rápido. (Boer, Anne H. de; Molema, Grietje; Frijink, 2001)
- As células epiteliais nos alvéolos são cobertas por uma fina camada do chamado fluido de revestimento epitelial. Este fluido, por sua vez está coberto por uma

monocamada de surfactante do pulmão. Além disso, o fluido de revestimento, muitas vezes contém enzimas que podem metabolizar as substâncias medicamentosas. (Boer, Anne H. de; Molema, Grietje; Frijink, 2001)

- A camada de células epiteliais formam a maior barreira para a absorção de moléculas dos fármacos, contudo, nos alvéolos apenas existe uma fina camada. (Boer, Anne H. de; Molema, Grietje; Frijink, 2001)
- Depois de passar o epitélio alveolar, a molécula entra no interstício que é parte do espaço extracelular no interior do tecido. Nos alvéolos este espaço é relativamente pequeno. (Boer, Anne H. de; Molema, Grietje; Frijink, 2001)
- Por último, na passagem para o sangue, as moléculas têm de passar através da membrana endotelial dos vasos capilares, separando o espaço intersticial do sangue. A membrana endotelial é considerada 'fácil' de atravessar comparando com a epitelial. Por isso, não é considerada como um importante obstáculo durante a absorção do fármaco. (Boer, Anne H. de; Molema, Grietje; Frijink, 2001)
- Na superfície do epitélio alveolar existem macrófagos, estes removem as partículas biológicas e não biológicas exteriores e auxiliam na manutenção da esterilidade da superfície alveolar. Os macrófagos são a primeira linha de defesa do sistema imunológico contra organismos inalados. A chave para evitar a ação destes é a solubilidade. Idealmente, os fármacos são rapidamente dissolvidos no fluido de revestimento epitelial, este processo pode ser acelerado por meio de pequenas partículas lipídicas contendo o fármaco. (Newhouse, 2002)

5.2 Porquê que a absorção pulmonar é eficaz?

Para um processo de absorção pulmonar eficaz, a membrana alveolar, parece ser um local de ótima absorção devido a algumas razões:

- Em contraste com as vias aéreas, não há praticamente nenhuma depuração mucociliar a partir dos alvéolos;
- A membrana alveolar forma a maior área de superfície do pulmão;
- A área dos alvéolos é 43-102 m², sendo grande em comparação com a área da superfície das vias aéreas, que tem uma área acumulada de cerca de 2,5 m²;
- O epitélio alveolar é mais fino e portanto mais fácil de atravessar que o epitélio brônquico. (Boer, Anne H. de; Molema, Grietje; Frijink, 2001)

5.3 Como se processa a absorção

O epitélio alveolar é constituído por células de tipo I e células de tipo II. As células de tipo I cobrem mais de 90% da superfície alveolar e são finas. As células do tipo II são maiores em número, contudo são pequenas. Portanto, elas cobrem apenas cerca de 7 % da superfície dos alvéolos. As células do tipo II produzem os fosfolípidos que formam a camada de surfactante. (Boer, Anne H. de; Molema, Grietje; Frijink, 2001)(Newhouse, 2002)

Deve notar-se que a permeabilidade por unidade de superfície do epitélio alveolar, por si só não é particularmente alta. A absorção significativa encontrada para várias substâncias após a administração pulmonar é explicada por diversos fatores benéficos, tais como a grande área superficial dos alvéolos, o baixo volume de fluido de revestimento epitelial, a camada de difusão relativamente fina, a ausência de depuração mucociliar a partir de os alvéolos, assim como a atividade enzimática limitada nos fluidos. (Boer, Anne H. de; Molema, Grietje; Frijink, 2001)(Newhouse, 2002)

A passagem através da membrana epitelial do lado apical para o lado basal pode ocorrer por diversas vias. A rápida absorção encontrada para moléculas menores de 40 kDa é geralmente explicada pelo transporte paracelular através das junções apertadas entre as células epiteliais. O valor de 40 kDa é compatível com a presença de poros com um diâmetro de cerca de 5 nm. (Boer, Anne H. de; Molema, Grietje; Frijink, 2001)

A absorção de moléculas maiores que 40 kDa é geralmente lenta e incompleta. Estas provavelmente não podem passar através das apertadas junções da membrana epitelial, mas têm de ser transportadas por um mecanismo de transcitose para poderem ser absorvidas. Este mecanismo é um processo natural que ocorre no pulmão permitindo ao organismo absorver peptídeos e proteínas para a corrente sanguínea. As moléculas de maior peso molecular movem-se através de uma membrana celular impermeável sem criar aberturas nas células e destruindo a barreira. A transcitose é realizada por vesículas, que formam invaginações na membrana celular de um lado da célula e se dissolvem de volta para a membrana do outro lado da célula. (Boer, Anne H. de; Molema, Grietje; Frijink, 2001)(Newhouse, 2002)

Ambos os processos celulares são bastante sofisticados, sendo que o resultado é um sistema de entrega não-invasivo, de proteínas e péptidos para a corrente sanguínea, com elevada biodisponibilidade. (Newhouse, 2002)

Uma vez que as moléculas são entregues rapidamente na corrente sanguínea, o início de ação é mais acelerado do que com qualquer outro método de entrega não-invasivo. Isto pode ser particularmente útil em indicações onde a velocidade é importante, como o

controlo da dor, alívio de espasmos musculares, ataques de pânico/ansiedade, crises hipertensivas, arritmias cardíacas, anafilaxia (alergia grave a picadas de insetos e alimentos), náuseas e convulsões epiléticas. (Newhouse, 2002)

6. Algumas aplicações clínicas

O trato respiratório é uma das mais antigas vias utilizadas para a administração de fármacos. Nas últimas décadas a terapêutica inalatória estabeleceu-se como uma ferramenta valiosa no tratamento local de doenças pulmonares, como asma ou DPOC. Este tipo de aplicação de fármacos na terapia destas, é uma forma clara de entrega específica: as principais vantagens são rápido início de ação, uma redução da dose requerida (em comparação com a administração sistémica) e uma redução dos efeitos colaterais indesejados. Atualmente, mais de 25 substâncias medicamentosas são comercializadas sob a forma de aerossóis, tendo como ação o efeito pulmonar local. Sensivelmente o mesmo número de fármacos está em diferentes etapas de desenvolvimento clínico. (Hindle, 2008)(Boer, Anne H. de; Molema, Grietje; Frijink, 2001)

Grande parte dos produtos comercializados são usados no tratamento da asma e da DPOC. Os fármacos usados com estas indicações são os β -agonistas (como o salbutamol, a terbutalina ou o formoterol), os corticosteroides (como a budenosida) e os estabilizadores de mastócitos (como o cromoglicato de sódio). (Hindle, 2008)(Boer, Anne H. de; Molema, Grietje; Frijink, 2001)

Doentes que sofrem de fibrose quística (FQ) usam frequentemente fármacos formulados sob a forma de aerossóis. Com a finalidade de reduzir a viscosidade do muco das vias respiratórias, é utilizada a desoxirribonuclease recombinante humana. Esta enzima é a primeira proteína recombinante, que tem sido desenvolvida para a distribuição específica nos pulmões através das vias aéreas. Tem uma ação local sobre o muco e a sua absorção é mínima. Outra substância que diminui a viscosidade do muco é a acetilcisteína. (Hindle, 2008)(Boer, Anne H. de; Molema, Grietje; Frijink, 2001)

Antibióticos sob a forma de aerossol são, também, extensivamente utilizados por doentes com fibrose quística, tais como a tobramicina ou colistina formuladas em nebulizadores para prevenir a exacerbação da doença. A pentamidina tem sido utilizado para a profilaxia de pneumonia por *Pneumocystis* em doentes infetados com o vírus do VIH, enquanto que a rejeição crónica de transplantes de pulmão forneceu uma razão para

desenvolver uma formulação de aerossol de ciclosporina A. (Hindle, 2008)(Boer, Anne H. de; Molema, Grietje; Frijink, 2001)

A mais recente e, provavelmente, uma das aplicações mais promissoras da administração de fármacos por esta via é a sua utilização para alcançar a circulação sistémica. Particularmente, para substâncias farmacêuticas que apresentam uma fraca biodisponibilidade quando administradas por via oral, como, por exemplo, peptídeos ou proteínas, o trato respiratório pode ser uma porta de entrada bastante conveniente. A absorção sistémica destas moléculas tem sido alvo de muitas investigações. O trabalho melhor sucedido nesta área remete para o desenvolvimento de formulações de insulina para inalação. Estas formulações são uma alternativa adequada para a injeção subcutânea de insulina que é utilizada para obter o controlo da glicemia. Apesar das exigências rigorosas em termos de variabilidade da dose, os produtos pulmonares em desenvolvimento parecem ser tão seguros quanto as injeções subcutâneas. (Hindle, 2008)(Boer, Anne H. de; Molema, Grietje; Frijink, 2001)

7. Dispositivos de Inalação

Atualmente, três diferentes tipos de dispositivos são utilizados com a finalidade de gerar nuvens de aerossol para inalação: Inaladores Pressurizados Doseáveis (pMDIs), Inaladores de Pó Seco (DPIs) e Nebulizadores (a jato ou ultrassónicos). A função básica destes três dispositivos, completamente diferentes, é gerar uma nuvem de aerossol contendo fármaco, que inclui a maior fração possível de partículas na gama de dimensões desejada. (Taylor, 2007)

7.1 Inaladores Pressurizados Doseáveis (pMDIs)

Os Inaladores Pressurizados Doseáveis, introduzidos no mercado em meados da década de 1950, são os dispositivos de administração de medicamentos por via inalatória mais comumente utilizados. Nestes, o fármaco ou é dissolvido ou suspenso no líquido propulsor, juntamente com outros excipientes, incluindo surfactantes, e apresentado numa embalagem pressurizada equipada com uma válvula de medição. Uma dose predeterminada é libertada como um spray sobre a atuação da válvula de medição. Quando libertada do pequeno recipiente, a formulação sofre expansão do volume na passagem no interior da válvula e forma-se uma mistura de gás e de líquido antes da saída do orifício. O fluxo de gás a alta

velocidade ajuda a quebrar o líquido num fino spray de gotículas. (Taylor, 2007)(Hindle, 2008)

As principais vantagens dos pMDIs são a sua portabilidade, baixo custo e descartabilidade. Muitas doses (até 200) são armazenadas no pequeno recipiente e as condições inertes criadas pelo vapor propulsor, em conjunto com o recipiente hermeticamente selado, protege o fármaco da degradação oxidativa e da contaminação microbiológica. No entanto, os pMDIs apresentam desvantagens: uma delas é a sua ineficiência na entrega do fármaco. Uma vez que as primeiras gotículas que deixam o dispositivo, o fazem a uma velocidade elevada (que pode ser superior a 30m/s) grande parte do fármaco é perdido no seu impacto com a orofaringe. A dimensão média das gotículas emitidas excede normalmente 40µm, e os agentes propulsores não evaporam de forma suficientemente rápida, de modo a que o seu tamanho se reduza ao necessário para uma deposição pulmonar profunda. A vaporização das gotículas é dificultada pela baixa volatilidade do CFC-II, que está presente em concentrações de pelo menos 25%, na maioria das formulações à base de CFC. (Taylor, 2007)(Hindle, 2008)

É de salientar a existência de problemas não relacionados com o processo de fabrico, mas sim devido ao mau uso dos dispositivos pelos doentes. Estes incluem:

- Incapacidade de remover a tampa protetora que cobre o bocal
- Inalador usado de forma invertida
- Ausência de agitação do dispositivo
- Insucesso ao inalar lenta e profundamente
- Falha ao prender a respiração
- Falta de sincronização. (Taylor, 2007)(Hindle, 2008)

O correto uso por parte dos doentes é fundamental para uma eficaz deposição das partículas e conseqüentemente uma ótima ação. Idealmente, estes devem acionar o dispositivo durante o decurso da lenta e profunda inspiração, seguida por um período de interrupção da respiração. Contudo, esta tarefa torna-se complicada para crianças e idosos. O uso indevido do dispositivo, devido a uma má coordenação, pode ser reduzido significativamente através da instrução e aconselhamento apropriado ao doente. No entanto, deve notar-se que ainda que se use a técnica de inalação correta, apenas 10-20% da dose emitida é entregue no local de ação. (Taylor, 2007)(Hindle, 2008)

Até à data, o sucesso dos pMDIs têm recaído sobre a potência e segurança dos broncodilatadores e corticosteroides usados no tratamento de doenças respiratórias, em vez de na sua eficiência de entrega. (Taylor, 2007)(Hindle, 2008)

7.1.1 Câmara Expansora

Algumas das desvantagens dos pMDIs, nomeadamente a coordenação entre a inalação e a descarga do dispositivo e a deposição prematura de partículas nas vias aéreas, pode ser ultrapassada pela utilização de câmaras expansoras. Estas posicionam-se entre o pMDI e o doente, sendo frequentemente empregues, para a administração de medicamentos por via inalatória em crianças pequenas. A dose de um pMDI é instilada diretamente para o reservatório antes da inalação. Isto reduz a velocidade das gotículas, permite a evaporação eficiente do propulsor e elimina a necessidade de coordenação. A desvantagem das câmaras tradicionais é o seu grande volume. (Taylor, 2007)

7.2 Inaladores de Pó Seco (DPIs)

Os DPIs são utilizados há mais de 40 anos, tendo sido desenvolvidos como uma alternativa ecológica aos pMDIs. (Hindle, 2008)

São geralmente descritos como dispositivos de ‘atuação da respiração’, porque a corrente de ar liberta a dose do sistema de dosagem, e fornece a energia para a produção de pequenas partículas do fármaco a partir da formulação em pó. Como a eficiência da libertação da dose e da desintegração do pó aumenta com o incremento do fluxo inspiratório (para a maioria dos DPIs), estes dispositivos seriam melhor descritos como dispositivos de ‘respiração controlada’. (Boer, Anne H. de; Molema, Grietje; Frijink, 2001)

As formulações de inalação de pó seco consistem geralmente num único fármaco ou numa mistura deste com um excipiente, mais vulgarmente a lactose. Em ambos os casos, o primeiro desafio é a produção de partículas de fármaco com características de tamanho adequado para inalação (isto é, 1-5 μ m). Tradicionalmente, o método que tem sido empregue como o método de escolha para pequenas moléculas é a micronização. No entanto, como consequência da redução do tamanho das partículas, há uma série de efeitos indesejáveis, no que diz respeito às propriedades do pó. Os pós produzidos apresentam fracas propriedades de fluxo, devido à sua natureza estática, coesiva e adesiva. Para ultrapassar este problema o fármaco é misturado com lactose, melhorando a libertação do fármaco a partir do dispositivo de inalação. (Taylor, 2007)(Hindle, 2008)

Os DPIs apresentam vantagens sobre os pMDIs, uma vez que:

- São livres de propelentes;
- Não contêm qualquer excipiente; (à exceção da lactose que funciona como transportador)

- São acionados pelo ar, evitando os problemas de coordenação inalação / atuação encontrados com os pMDIs;
- Podem também fornecer maiores doses do que os pMDIs, que estão limitados pelo volume da válvula de medição e pela concentração máxima da suspensão, que podem ser empregues sem causar entupimento da válvula. (Boer, Anne H. de; Molema, Grietje; Frijink, 2001)(Taylor, 2007)

No entanto, estes dispositivos tem várias desvantagens:

- A libertação de pó a partir do dispositivo e a desagregação das partículas são limitadas pela capacidade do doente para inalar, que, no caso de doença respiratória pode ser prejudicada;
- Um aumento no fluxo de ar criado por um aumento na velocidade do ar inalado aumenta a desagregação das partículas, mas também aumenta a probabilidade do colapso inercial nas vias respiratórias superiores;
- Os DPIs são expostos a condições atmosféricas, que podem reduzir a estabilidade da formulação;
- Geralmente são menos eficientes na entrega do fármaco, de modo que muitas vezes é necessário multiplicar a dose comparando com um equivalente pMDI. (Boer, Anne H. de; Molema, Grietje; Frijink, 2001)(Taylor, 2007)

7.2.1 Exubera – DPI para administração de insulina

A administração de fármacos via inalatória para alcançar a circulação sistémica apresenta-se como uma via não invasiva. Talvez a molécula mais importante e amplamente investigada nesta área tenha sido a insulina. (Hindle, 2008)

Após mais de uma década de desenvolvimento, em Janeiro de 2006, a Pfizer e sua parceira Nektar receberam a aprovação para a comercialização do Exubera, o Inalador de Pó Seco de Insulina. Este oferece aos doentes uma alternativa à via parenteral, apresentando um início de ação similar à insulina de ação rápida administrada subcutaneamente, assim como uma duração da atividade comparável à mesma. Estudos revelaram que foi alcançado o mesmo nível de controlo da glicemia após a inalação em comparação com a injeção subcutânea, embora tivessem sido necessárias diferentes doses devido a problemas de biodisponibilidade pulmonares. A biodisponibilidade absoluta da insulina inalada é de aproximadamente 10%, isto é, a dose de insulina inalada deve ser 10 vezes maior do que a da dose aplicada por via subcutânea, a fim de induzir um efeito metabólico comparável. (Hindle, 2008)(Bur *et al.*, 2009)

A eficácia e a segurança terapêutica da insulina inalada parece ter sido comprovada, embora haja um grande número de problemas com a administração por esta via. Desta forma, observou-se que os asmáticos absorvem menos insulina que os indivíduos livres desta doença e que os fumadores apresentam um perfil de absorção mais elevado que os não fumadores. Pequenas e reversíveis alterações na função pulmonar foram registadas em alguns estudos com insulina inalada. Cada uma destas questões tem levado ao desenvolvimento de diretrizes específicas de prescrição desta formulação e ao desenvolvimento de um programa intensivo de educação médico/doente. (Hindle, 2008)

7.3 Nebulizadores

Os nebulizadores libertam relativamente grandes volumes de soluções e de suspensões de fármacos e são frequentemente usados para aqueles que não podem ser convenientemente formulados em pMDIs ou DPIs. Apresentam a vantagem sobre os outros dispositivos de o fármaco poder ser inalado durante a respiração corrente normal, através de um bocal ou máscara facial, e, portanto, eles são úteis para doentes, como crianças e idosos que têm dificuldades com os pMDIs. Em geral, os nebulizadores convertem um líquido numa névoa de gotículas, seja por meio de um gás comprimido (nebulizador a jato) ou por som de alta frequência (nebulizador ultrassónico). (Taylor, 2007)(Boer, Anne H. de; Molema, Grietje; Frijink, 2001)(Hindle, 2008)

Num nebulizador ultrassónico, as gotículas são produzidas por um cristal piezoelétrico que vibra em alta frequência. A frequência e as propriedades da solução determinam a distribuição do tamanho das gotículas. Os nebulizadores a jato utilizam um gás comprimido para converter um líquido em spray. (Hindle, 2008)

Os nebulizadores são mais usados em hospitais talvez devido ao seu tamanho, à duração do ciclo de tratamento (5-15min) e ao seu custo. (Hindle, 2008)

8. Nanopartículas inaláveis

A terapia inalatória é muito promissora, porém ainda apresenta alguns desafios a ultrapassar. Como já referido o trato pulmonar apresenta enormes vantagens anatómicas e fisiológicas para administração por esta via. No entanto, o pulmão não foi concebido para absorção de nutrientes, logo é claramente menos equipado com transportadores, canais, e outros sistemas de absorção do que os epitélios de absorção no fígado, intestino, etc. A biodisponibilidade sistémica de péptidos e proteínas ainda é relativamente limitada, mesmo

quando administrados por aerossóis farmacêuticos modernos. Neste contexto o uso de nanopartículas como alternativa à micronização dos fármacos podem ser de interesse especial, porque estas parecem superar algumas barreiras celulares eficientemente. Além de tais propriedades de permeação, as nanopartículas podem também escapar a mecanismos de depuração pulmonar e alcançar células-alvo dentro do pulmão. (Bur *et al.*, 2009)

Nos últimos anos, a investigação na área inalatória tem sido focada principalmente na tecnologia do aerossol, tentando otimizar a nebulização e posterior deposição pulmonar dos fármacos por meio de dispositivos e formulações apropriadas. A deposição eficaz das partículas no pulmão, que pode ser confirmada de forma relativamente fácil por gama-cintigrafia, foi considerada como um substituto da biodisponibilidade pulmonar. Embora isso possa ser verdade para pequenas moléculas com propriedades biofarmacêuticas favoráveis (ou seja, boa solubilidade nos fluidos pulmonares e boa permeabilidade através das membranas celulares), a absorção rápida e completa através da barreira ar-sangue não pode ser tida como certa por todos os agentes farmacologicamente ativos, especialmente para produtos biofarmacêuticos macromoleculares, tais como péptidos, proteínas ou fármacos à base de DNA/RNA. (Bur *et al.*, 2009)

A inalação de nanopartículas tem sido discutida num contexto toxicológico, contudo merece ser entendida a capacidade peculiar que alguns materiais nanométricos apresentam e que podem ser útil no transporte de fármacos por via pulmonar. Obviamente, que as nanopartículas farmacêuticas devem ser fabricadas a partir de materiais biocompatíveis e biodegradáveis, e a sua qualidade, segurança e eficácia têm de ser demonstrada por estudos pré-clínicos e clínicos apropriados, como para qualquer medicamento novo. (Bur *et al.*, 2009)

Além de sua capacidade surpreendente de superar algumas barreiras biológicas, as nanopartículas podem oferecer alguns benefícios adicionais para aumentar a eficácia de terapias com fármacos inalados. (Bur *et al.*, 2009)

8.1 Oportunidades e mudanças

Como estratégia para o desenvolvimento de um futuro para a terapêutica inalatória utilizando as nanopartículas, o uso destas para entrega antecipada de fármacos no pulmão, apresenta as seguintes vantagens: (Bur *et al.*, 2009)

- Aumenta a biodisponibilidade dos fármacos, protegendo-os da degradação/metabolismo prematuro e facilita a sua absorção através das barreiras celulares do trato respiratório;

- Prolonga o tempo de residência pulmonar e permite que os fármacos escapem aos mecanismos de limpeza muito eficazes dos pulmões, abrindo, portanto a perspectiva para o desenho de alguns sistemas pulmonares de libertação controlada;
- Eventualmente, podem permitir o direcionamento do fármaco para células específicas no interior do pulmão (por exemplo, células cancerosas), uma vez que é possível colocar ligandos específicos na superfície das nanopartículas. (Bur *et al.*, 2009)

8.2 Contributo para o aumento da biodisponibilidade sistémica

A inalação como uma alternativa à injeção foi investigada para a insulina, heparina, a hormona do crescimento, e uma ampla variedade de outros péptidos. Como já foi referido, a insulina administrada por via inalatória é um bom exemplo para explicar as oportunidades e desafios na entrega de péptidos e proteínas por esta via com vista a alcançar a circulação sistémica. Sabemos que os efeitos farmacodinâmicos destas formulações de insulina são comparáveis à insulina de ação rápida administrada subcutaneamente. (Bur *et al.*, 2009)

Em comparação com a biodisponibilidade de cerca de 10% do Exubera, há certamente espaço para melhorias se é que é possível melhorar o processo de absorção do fármaco a nível alveolar. O desenvolvimento farmacêutico e os testes clínicos usufruíram de um período relativamente longo de tempo até que o produto foi aprovado. Mas não se pode esquecer, que esta primeira geração de insulina por inalação não continha quaisquer elementos para aumentar ainda mais a absorção pulmonar do fármaco para além da sua deposição no pulmão. (Bur *et al.*, 2009)

Por exemplo, nanopartículas poliméricas sólidas preparadas a partir de insulina e colato de sódio ou de fosfatidilcolina de soja foram aplicadas num modelo animal diabético através de inalação. Foi observada uma biodisponibilidade farmacológica quatro vezes superior do que após a inalação de uma solução de insulina, conduzindo a uma biodisponibilidade absoluta de 25% em comparação com a aplicação subcutânea. No futuro é necessário demonstrar a biodisponibilidade em seres humanos. (Bur *et al.*, 2009)

8.3 Especificidade celular

Um terceiro desafio para as nanopartículas no campo da terapia de inalação é o direcionamento para células específicas ou regiões do pulmão, em particular, as células cancerosas. (Bur *et al.*, 2009)

A entrega específica no local pode reduzir significativamente a toxicidade do fármaco e aumentar o efeito terapêutico. A transferrina é um ligando adequado para ser conjugado

com os sistemas de entrega de fármacos para atingir locais particulares, devido à sua ligação específica a estes recetores, expressos em vários tipos de células de interesse terapêutico. Os recetores de transferrina estão expressos nas superfícies das células do tumor, e o mecanismo e a eficiente interiorização da transferrina tem sido estudados para a administração de fármacos anticancerígenos, proteínas, e genes terapêuticos que proliferam principalmente nas células malignas. (Bur *et al.*, 2009)

Num estudo inicial esta abordagem foi realizada com lipossomas. Estes são veículos eficazes para fármacos, genes e vacinas e podem ser facilmente modificados com proteínas, anticorpos e outros ligandos adequados, resultando em atrativas formulações para entrega de fármacos em áreas exclusivas. Os lipossomas estão geralmente na gama dos 60-250 nm, podendo ser usados como aerossóis alcançando o core do pulmão. Estas moléculas apresentam estabilidade, no entanto, esta pode ser aumentada através da incorporação de colesterol. Com a incorporação de moléculas de polietilenoglicol os lipossomas retêm mais do que 80% do fármaco durante 48 h, o que é mais do que tempo suficiente para que os transportadores sejam aceites pelos recetores da transferrina que estão em grande quantidade nas células cancerígenas. (Bur *et al.*, 2009)

9. A via inalatória no tratamento da Tuberculose (TB)

Apesar de tratável e, de fato, evitável, a tuberculose (TB) continua a ser um dos principais desafios de saúde pública em muitas partes do mundo. A TB é adquirida depois da inalação de gotículas de aerossóis que contenham os bacilos provenientes da tosse de indivíduos infetados. Embora a tuberculose afete outros órgãos, os pulmões são o principal local da infeção, o que torna a via pulmonar uma rota ideal para administrar vacinas ou tratamentos farmacológicos. (Hanif and Garcia-Contreras, 2012)

O tratamento da infeção pela TB é um processo árduo e demorado que requer coadministração diária de 2-4 antibióticos por pelo menos seis meses. Na maioria dos doentes, o tratamento pode estar concluído em 6 meses se for composto por fármacos de primeira linha, como a isoniazida e a rifampicina associadas à pirazinamida, e em 9 meses se o tratamento não incluir este último fármaco. No entanto, o tratamento de estirpes de bactérias resistentes à isoniazida ou rifampicina que requerem o uso de medicamentos de segunda linha, tais como a capreomicina, amicacina ou canamicina requerem um mínimo de 12 meses, podendo mesmo alcançar os 24 meses. O uso prolongado destes antibióticos

produz frequentemente efeitos adversos indesejados devido à toxicidade destes fármacos. (Hanif and Garcia-Contreras, 2012)

A preparação de novas terapêuticas inaladas utilizando inaladores de pó seco é a abordagem mais viável para a produção de formas farmacêuticas estáveis. Estas formulações possuem uma maior estabilidade do que uma formulação líquida e são geralmente acondicionadas de modo a estarem protegidas contra a luz e humidade, o que as torna mais estáveis. Atualmente há um número considerável de fármacos antituberculosos formulados para serem administrados por via pulmonar assim como vacinas em micro e nanopartículas. Estas formulações empregam agentes terapêuticos de primeira linha como a isoniazida, a rifampicina e a pirazinamida. Contudo outros fármacos de segunda e terceira-linha estão a ser estudados. (Hanif and Garcia-Contreras, 2012)

9.1 Avanços no tratamento da TB utilizando vacinas e fármacos antituberculosos aerossolizados

9.1.1 Capreomicina

Inicialmente foram realizados estudos que investigaram a deposição da capreomicina em cobaias saudáveis para definir os parâmetros farmacocinéticos iniciais, o que exigirá a subsequente avaliação e redefinição em animais infetados. Estes estudos indicaram que, duas horas depois de receber a dose, a concentração plasmática da capreomicina administrada via inalatória era semelhante à obtida após administração parenteral. Observou-se também que o fármaco foi libertado a uma taxa inferior, quando entregue por via pulmonar do que quando administrado pela outra via, o que demonstra um tempo de semivida superior. (Hanif and Garcia-Contreras, 2012)

Assim, foi proposto que, dadas as elevadas concentrações de fármaco nos pulmões e a boa biodisponibilidade alcançada, a eficácia pode ser conseguida num modelo infetado com TB, utilizando uma dose inalada inferior àquela necessária para alcançar a eficácia por via parentérica. Para testar esta hipótese, a capreomicina foi administrada sob a forma de aerossol e injetada em cobaias infetadas uma vez por dia durante quatro semanas. Os pulmões dos animais que receberam a dose mostraram um grau significativamente menor de inflamação e de bactérias (UFC / ml), e inferior percentagem de tecido pulmonar afetado por granulomas e necrose em comparação com a outra via de administração. Contudo, apenas os animais tratados por via parenteral mostraram uma carga bacteriana significativamente reduzida no baço. Entretanto, a análise histopatológica deste órgão revelou um efeito positivo do tratamento com uma dose elevada de partículas de capreomicina. Portanto, há razão para acreditar que a suficiente deposição de fármaco nos pulmões de cobaias iria

potencialmente resultar em concentrações terapêuticas sistêmicas. (Hanif and Garcia-Contreras, 2012)

9.1.2 Vacinas

A vacina da BCG em pó, conseguida em 2007, foi administrada a cobaias por via pulmonar e o seu efeito protetor comparado com a imunização tradicional. Seis semanas após a vacinação os animais foram submetidos à inalação do bacilo da tuberculose. A análise bacteriológica mostrou que a carga bacteriana nos pulmões de todos os animais imunizados foi significativamente mais baixa do que a dos controlos não imunizados, independentemente da dose de BCG ou da via de imunização. Mais importante ainda, a carga bacteriana nos pulmões de animais imunizados por via pulmonar com partículas BCG foi significativamente menor do que a dos animais imunizados por via intradérmica tradicional. A análise histopatológica apoiou os resultados bacteriológicos, exibindo alguns granulomas nos pulmões de animais vacinados por via intradérmica, enquanto que o tecido de pulmão parecia quase normal em animais imunizados por via pulmonar. (Hanif and Garcia-Contreras, 2012)

10. Antibióticos inaláveis

O primeiro relato na literatura médica sobre a administração de antibióticos por inalação é datado de 1950 e refere-se a penicilina e estreptomicina sob a forma de aerossol. Desde então, os antibióticos administrados por esta via têm sido amplamente usados em doentes com fibrose quística (FQ). Durante a última década, os agentes anti-infecciosos têm sido administrados através do trato respiratório de doentes com pneumonia. Recentes publicações demonstram os benefícios clínicos da administração por via inalatória de aminoglicosídeos ou polimixinas. (Michalopoulos and Papadakis, 2010)

10.1 Tobramicina

Muitos estudos têm investigado a eficácia e segurança da tobramicina inalatória (TOBI) para erradicar a *Pseudomonas aeruginosa* em doentes com FQ. A maioria desses doentes apresentaram melhoria da função pulmonar, diminuição na densidade de *Ps. aeruginosa* na expetoração, menor necessidade de administração de antibióticos por via parenteral e de hospitalização por infeções do trato respiratório. (Michalopoulos and Papadakis, 2010)

Este antibiótico foi também administrado em doentes com pneumonia. Observaram-se melhores resultados com a TOBI do que com a tobramicina IV. No entanto, o número de doentes envolvidos neste estudo foi muito pequeno, não permitindo que qualquer conclusão definitiva possa ser retirada. (Michalopoulos and Papadakis, 2010)

10.2 Gentamicina

Foi efetuado um estudo em que a gentamicina foi administrada por via inalatória em 12 doentes com FQ por um mínimo de 3 anos, a fim de prevenir a colonização e infeção do trato respiratório. Nenhum dos doentes se tornou cronicamente infetado com *Ps. aeruginosa*. Em contraste, 7 doentes que interromperam o tratamento tornaram-se cronicamente infetados com a bactéria e a função pulmonar destes foi significativamente pior. (Michalopoulos and Papadakis, 2010)

Num outro ensaio, em que o objetivo era a erradicação da colonização inicial com *Ps. aeruginosa*, 17 doentes com FQ receberam tratamentos inalados e/ou sistémicos. A colonização foi erradicada com sucesso em 15/17 doentes por pelo menos 2 anos. (Michalopoulos and Papadakis, 2010)

Alguns anos depois, foram publicados os resultados de um estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, realizado em doentes adultos com pneumonia. Estes foram randomizados para receber o antibiótico sob a forma de aerossol ou soro fisiológico por 14 dias. Os doentes receberam gentamicina em aerossol (80 mg em 2 ml de solução salina normal, a cada 8 horas) para as bactérias Gram-negativas e vancomicina em aerossol (120 mg em 2 ml de solução salina normal, a cada 8 horas) para os cocos Gram-positivos. A administração de antibióticos utilizando a via inalatória diminuiu a pneumonia, reduziu a resistência bacteriana e o uso de antibióticos sistémicos. (Michalopoulos and Papadakis, 2010)

Neste âmbito, foi também estudada a administração de aminoglicosídeos inalatórios em doentes com cancro e pneumonia, devido a bactérias Gram-negativas. Os doentes toleraram esta terapêutica sem qualquer toxicidade grave. Foi observado que os doentes tratados com antibióticos inalatórios foram mais propensos à completa resolução da infeção clínica (81% vs 31% no grupo de antibióticos IV) e erradicação microbiológica (77% vs 8% no grupo de antibióticos IV). (Michalopoulos and Papadakis, 2010)

10.3 Colistina

A colistina tem atividade bactericida contra a maioria dos bacilos aeróbios Gram-negativos, como as espécies de *Acinetobacter*, *Ps. aeruginosa*, *Klebsiella*, espécies de *Enterobacter*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, espécies *Citrobacter*, espécies de *Salmonella*, *Morganella morganii*, espécies de *Shigella* e *Yersinia pseudotuberculosis*. (Michalopoulos and Papadakis, 2010)

A dose recomendada de colistina, quando administrada por inalação é de 80 mg (1.000.000 UI) a cada 12 horas para doentes com peso > 40 kg. Para infecções pulmonares recorrentes ou graves, a dose pode ser duplicada para 160 mg (2.000.000 UI) administrada a cada 8 h. A colistina é adicionada a 4 ml de soro fisiológico normal ou água estéril, e a solução é nebulizada e inalada através de uma máscara facial. No entanto, a dosagem ótima permanece pouco clara, enquanto a farmacocinética e farmacodinâmica precisas do fármaco não foram esclarecidas. A colistina não está aprovada pelo FDA (*Food and Drug Administration*) para ser inalada através de um nebulizador. Apesar da falta de dados sobre a eficácia e segurança da colistina inalatória e de ensaios clínicos controlados e randomizados, esta tem sido recomendada como uma opção terapêutica, complementar aos antibióticos IV convencionais, para o tratamento de bactérias Gram-negativas multi-resistentes e pneumonia. (Michalopoulos and Papadakis, 2010)

A maior parte da experiência clínica que tem sido publicada sobre a utilização da colistina para o tratamento da pneumonia, tem envolvido a administração parenteral. Estão disponíveis dados limitados sobre o uso de colistina por nebulização. (Michalopoulos and Papadakis, 2010)

Realizou-se um estudo no qual 14 doentes com FQ receberam colistina inalada mais ciprofloxacina por via oral durante 3 semanas para prevenir a colonização da *Ps. aeruginosa* e a infecção. Doze doentes que não receberam quimioterapia anti-pseudomonas durante o mesmo período serviram como controlo. Durante os 27 meses do ensaio, a infecção tornou-se crónica em 2/14 (14%) doentes do primeiro grupo vs 7/12 (58%) dos doentes do grupo de controlo. (Michalopoulos and Papadakis, 2010)

Durante os últimos 15 anos, a colistina nebulizada tem sido administrada para a erradicação dos agentes patogénicos do trato respiratório de doentes com FQ, em combinação com a ciprofloxacina administrada por via oral durante pelo menos 3 semanas, ou, melhor ainda, durante 3 meses. Os resultados terapêuticos desta estratégia preventiva foram bem-sucedidos.

Dados mais recentes em doentes críticos que receberam colistina por nebulização para a gestão da pneumonia devido a bactérias Gram-negativas multirresistentes mostraram resultados benéficos. (Michalopoulos and Papadakis, 2010)

Em conclusão, apesar de terem sido estudados um pequeno número de doentes, a colistina sob a forma de aerossol parece ser eficaz para o tratamento de infeções do trato respiratório. Altas concentrações de fármaco são geralmente alcançadas na expetoração e nas secreções bronquiais, e estas são mantidas durante 8-12 h, na maioria dos doentes. (Michalopoulos and Papadakis, 2010)

A colistina é geralmente bem tolerada, com uma boa atividade contra uma vasta gama de agentes patogénicos nosocomiais. O seu papel no tratamento da pneumonia devido a bactérias Gram-negativas multirresistentes necessita ser melhor avaliado. (Michalopoulos and Papadakis, 2010)

II. Considerações finais

Atualmente, a administração de fármacos por via inalatória ainda constitui um campo em grande expansão. O pulmão oferece boas condições para absorção, apesar de não estar preparado anatomicamente com recetores e canais como o trato gastrointestinal. O seu potencial para servir como uma porta de entrada para a administração sistémica de peptídeos e proteínas faz desta via uma opção atraente para muitos dos compostos. Desta forma, a terapêutica com insulina por via inalatória é muito promissora e pode ainda ser bastante melhorada atendendo à utilização de nanopartículas, constituindo estas o futuro na administração pulmonar, pois também permitem o alcance de áreas específicas do pulmão.

No que diz respeito à tuberculose, as vacinas e os tratamentos aerossolizados são um grande avanço, uma vez que com a sua utilização é possível o alcance de maiores concentrações no local da infeção, evitando efeitos adversos. As vantagens neste campo não são apenas clínicas, pois as formulações são mais estáveis, mais fáceis de guardar e transportar para regiões onde a infeção é alta.

Os anti-infecciosos administrados de forma inalatória permitem a entrega de maiores concentrações de fármaco no local específico da infeção, sendo uma mais-valia para o tratamento da FQ e pneumonia. Apesar de apenas a tobramicina estar autorizada por esta via, os restantes são utilizados *off-label*.

Além das terapêuticas referidas ao longo deste trabalho muitas outras continuam a ser estudadas. Como exemplo temos a quimioterapia inalada para o tratamento do cancro do pulmão, apomorfina para o tratamento da disfunção erétil, a morfina e o fentanilo inaláveis como alternativa as vias de administração destes analgésicos entre muitas outras.

Na minha opinião a via inalatória é muito vantajosa uma vez que é não-invasiva, ausente de muitos efeitos adversos causados por outras vias, a biodisponibilidade alcançada é comparável à administração IV e a administração dos fármacos torna-se fácil e cómoda. O grande benefício está em permitir a eficaz vectorização dos fármacos para o pulmão no tratamento de doenças do trato respiratório tais como a asma, a bronquite crónica, a fibrose quística, ou mesmo o cancro do pulmão.

Referências bibliográficas

BOER, ANNE H. DE; MOLEMA, GRIETJE; FRIJINK, H. W. - Pulmonary Drug Delivery: Delivery to and through the lung. In **Drug Targeting: Organ-Specific Strategies**. Weinheim : Wiley-vch, 2001. ISBN 3-527-29989-0. p. 53–83.

BUR, M. *et al.* - Inhalative nanomedicine-opportunities and challenges. **Inhalation toxicology**. . ISSN 1091-7691. 21 Suppl 1:April (2009) 137–43. doi: 10.1080/08958370902962283.

HANIF, S. N. M.; GARCIA-CONTRERAS, L. - Pharmaceutical aerosols for the treatment and prevention of tuberculosis. **Frontiers in cellular and infection microbiology**. ISSN 2235-2988. 2:September (2012) 1–11. doi: 10.3389/fcimb.2012.00118.

HINDLE, M. - Aerosol drug delivery. In **Pharmaceutical manufacturing handbook: production and processes**. New Jersey : Wiley-Interscience, 2008. ISBN 978-0-470-25958-0. p. 683–711.

MICHALOPOULOS, A.; PAPADAKIS, E. - Inhaled anti-infective agents: emphasis on colistin. **Infection**. ISSN 1439-0973. 38:2 (2010) 81–8. doi: 10.1007/s15010-009-9148-6.

NEWHOUSE, M. T. - Drug delivery-Pulmonary delivery. In **Encyclopedia of pharmaceutical technology**. 2nd. ed. New York : Marcel Dekker, 2002. ISBN 0-8247-2822-X. p. 924–931.

PRISTA, L. NOGUEIRA; ALVES, A. CORREIA; MORGADO, R. - **Técnica Farmacêutica e Farmácia Galénica**. 5ª ed. Lisboa : Fundação Calouste Gulbenkian, 1995. p. 152–155. ISBN 972-31-0678-7.

TAYLOR, K. M. G. - Pulmonary drug delivery. In **Aulton's Pharmaceutics: the design and manufacture of medicines**. 3th ed. Edinburgh : Churchill Livingstone, 2007. ISBN 9780443101083. p. 539–554.