



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Jéssica Carolina Lopes Antunes

Relatório de Estágio orientado pela Dra. Teresa Bernardes Antunes e Monografia intitulada “Direcionamento cerebral de fármacos antidepressivos e ansiolíticos” orientada pela Professora Doutora Patrícia Pires referentes à Unidade Curricular “Estágio”, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Fevereiro de 2023



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Jéssica Carolina Lopes Antunes

Relatório de Estágio orientado pela Dra. Teresa Bernardes Antunes e Monografia intitulada “Direcionamento cerebral de fármacos antidepressivos e ansiolíticos” orientada pela Professora Doutora Patrícia Pires referentes à Unidade Curricular “Estágio”, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

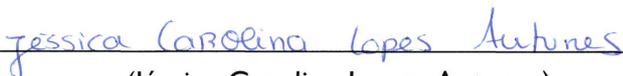
Fevereiro de 2023

## Declaração de Autoria

Eu, Jéssica Carolina Lopes Antunes, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com n.º 2017248479, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Direcionamento cerebral de fármacos antidepressivos e ansiolíticos” 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, 31 de janeiro de 2023.

  
\_\_\_\_\_  
(Jéssica Carolina Lopes Antunes)

# Agradecimentos

Começo por agradecer aos meus pais porque sem a sua ajuda e motivação diária não seria possível chegar até onde cheguei. Por todo o esforço feito para que me pudessem dar uma vida melhor, mesmo que isso implicasse estar longe da vista, mas nunca longe do coração. Obrigada por serem um dos meus grandes pilares na vida. Amo-vos.

À minha irmã, Joana, por me teres proporcionado até agora só bons momentos, como risos e gargalhadas. Que a vida nos continue a proporcionar tudo o que temos vivido até aos dias de hoje ou melhor. Apesar de longe estás sempre no meu coração. Amo-te.

Ao meu namorado, Bruno, obrigada por todos os bons e maus momentos que passámos juntos como forma de eu me conseguir superar a cada adversidade, pelo apoio dado durante todos estes anos. Foste sem dúvida um bom pilar durante estes 5 anos ao nível do companheirismo, dedicação e amor. Amo-te.

Aos meus avós, por me terem dado um suporte quando o meu principal pilar tinha-se ausentado e não estava presente a toda a hora. Adoro-vos.

A todos os meus amigos, por todos os bons momentos que me proporcionaram, por todos os cafés, festas, noitadas e principalmente por estarem sempre presentes quando mais precisava. Adoro-vos.

À equipa família da Farmácia Teresa Bernardes Antunes – à Dra. Teresa Antunes, à Dra. Catarina, à Dra. Patrícia, ao Dr. Rúben, ao Dr. Tiago, à Dra. Beta e à D. Rosa - que me proporcionaram imensa aprendizagem durante os meses que me acolheram, boa disposição e energia.

À Professora Doutora Patrícia Pires pela sua disponibilidade, rapidez e auxílio no desenvolvimento desta monografia, por todos os desafios que me impôs que me desafiaram todos os dias. Sem uma orientadora como esta professora teria sido diferente.

Muito Obrigada!

## Índice

### Parte I – Relatório De Estágio em Farmácia Comunitária

Lista de Abreviaturas: .....	7
1. Introdução.....	8
1.1.Enquadramento: A farmácia Teresa Bernardes Antunes .....	8
2. Análise SWOT .....	9
2.1. Análise Interna - Pontos Fortes.....	9
2.2. Análise Interna - Pontos Fracos .....	10
2.3. Análise Externa - Oportunidades.....	11
2.4. Análise Externa - Ameaças .....	12
3. Casos Clínicos.....	14
4. Considerações Finais .....	16
5. Bibliografia.....	17

### Parte II - Monografia "Direcionamento cerebral de fármacos antidepressivos e ansiolíticos"

Resumo .....	19
Abstract .....	20
Lista de Abreviaturas .....	21
1. Introdução.....	23
1.1. Patofisiologia e tratamento da Depressão e Ansiedade.....	23
1.2. Potenciais soluções para o direcionamento cerebral de fármacos .....	25
1.2.1. Administração intranasal.....	25
1.2.3. Nanossistemas.....	30
2. Objetivo.....	36
3. Metodologia.....	36
4. Resultados.....	37
4.1. Análise detalhada por fármaco .....	37
4.2. Análise geral.....	52
4.2.1. Características da formulação.....	52
4.2.2. Farmacocinética e farmacodinâmica <i>in vivo</i> .....	55
5. Discussão Final .....	59
6. Conclusão .....	60
7. Bibliografia.....	61

<b>Figura 1.</b> Anatomia da cavidade nasal: a sua constituição (A) e região respiratória composta por vários tipos de células (B). Criado na plataforma biorender.com (Adaptado de (Lee e Minko, 2021)).....	26
<b>Figura 2.</b> Região olfatória, onde estão apresentados os mecanismos de transporte dos fármacos feito por administração intranasal (inspirado em (Lee e Minko, 2021)) .....	28
<b>Figura 3.</b> Mecanismo extracelular de entrega de fármacos pela cavidade nasal. ....	29
<b>Figura 4.</b> Tipos de nanossistemas que são mais comumente utilizados para administração de fármacos pela via intranasal. NLS (Nanopartículas lipídicas sólidas); TLN (transportador lipídico nanoestruturado).....	30
<b>Figura 5.</b> Lipossoma onde se encontram dois tipos de fármacos: hidrossolúveis, que estarão dissolvidos no interior do lipossoma; e lipossolúveis, que estão aprisionados na bicamada lipídica do lipossoma. ....	35
<b>Tabela 1.</b> Desvantagens das várias vias de administração sistémicas .....	24
<b>Tabela 2.</b> Vantagens e limitações da administração intranasal em relação à administração intravenosa .....	27
<b>Tabela 3.</b> Vantagens da utilização de nanopartículas poliméricas .....	31
<b>Tabela 4.</b> Vantagens das nanopartículas lipídicas. ....	33
<b>Tabela 5.</b> Estratégias de direcionamento cerebral de fármacos na depressão e ansiedade. .	37
<b>Tabela 6.</b> Características dos nanossistemas desenvolvidos .....	53
<b>Tabela 7.</b> Animais usados na realização dos estudos farmacocinéticos e método de quantificação do fármaco no cérebro .....	56
<b>Tabela 8.</b> Valores de DTE e DTP calculados nos estudos feitos. ....	57
<b>Tabela 9.</b> Parâmetros farmacocinéticos determinados em ensaios in vivo, em ratos e murganhos.....	58

# **Parte I**

## **Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária**

### **Farmácia Teresa Bernardes Antunes**

Sob orientação da Dra. Teresa Bernardes Antunes

## **Lista de Abreviaturas**

**ANF** - Associação Nacional de Farmácias

**DT** - Diretor(a) Técnico(a)

**FFUC** - Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

**IMC** - Índice de Massa Corporal

**MICF** - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

**MNSRM** - Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

**MSRM** - Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

**PVP** - Preço de Venda ao Público

**SWOT** - *Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*

**TBA** - Teresa Bernardes Antunes

## **I. Introdução**

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), lecionado pela Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC), é um curso na área da saúde, bastante completo, que incute aos alunos conhecimentos de uma forma extraordinariamente competente, estando, por isso, na vanguarda do ensino em Portugal. O curso tem a duração de 5 anos, sendo que, é no último semestre do quinto ano, na unidade curricular “estágio curricular” que estarei a fazer este relatório relativo à minha experiência numa farmácia comunitária. Aqui aplicarei todos os conhecimentos que obtive durante estes últimos 5 anos do meu percurso académico.

Segundo a ordem dos farmacêuticos, a Farmácia Comunitária é “a face mais visível” da profissão, uma vez que é o primeiro local a que os portugueses recorrem em questões de saúde. Os utentes reconhecem-lhe proximidade, disponibilidade e confiança e, acima de tudo, dedicação e competência profissional, numa relação secular que muito valoriza o papel que o farmacêutico comunitário hoje assume na nossa sociedade. Foi com esta ideia em mente que dei início ao meu estágio em farmácia comunitária que decorreu entre os meses de janeiro e maio a agosto na farmácia Teresa Bernardes Antunes (TBA), tendo uma duração total de 648 horas.

### **I.1. Enquadramento: A farmácia Teresa Bernardes Antunes**

A farmácia Teresa Bernardes Antunes foi fundada no ano 1987, pela Dra. Teresa Bernardes Antunes, que até hoje assume as funções de Diretora Técnica (DT). Inicialmente a farmácia estava localizada na aldeia de Brasfemes e empregava, para além da DT, um funcionário. O seu lote de utentes era relativamente homogéneo e, por isso, os tipos de produtos comercializados estavam de acordo com o mercado em questão. Em 2011, a farmácia mudou a sua localização para o Bairro de Santa Apolónia, na freguesia de Eiras, o que obrigou a algumas adaptações, como a diversificação dos produtos comercializados pela heterogeneidade de utentes que frequentavam a farmácia e a criação do serviço de entregas ao domicílio de forma a manter os utentes vindos da aldeia de Brasfemes e a assegurar a entrega a alguns utentes mas essencialmente a lares e clínicas. Atualmente a farmácia TBA é composta por uma equipa sólida de 7 pessoas, que mistura juventude com experiência.

## **2. Análise SWOT**

A teoria SWOT do inglês, *Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*, foi inicialmente criada num contexto de gestão empresarial, mas rapidamente se alargou às mais diversas áreas, nomeadamente num contexto social ou institucional, uma vez que se trata de uma ferramenta que permite perspetivar o objeto em análise em relação ao meio envolvente, fácil de usar e interpretar [1].

A análise é realizada a dois níveis, o interno e o externo, com a identificação de quatro vertentes. A nível interno, são avaliadas as Forças/Pontos Fortes (*Strengths*) e Fraquezas/Pontos Fracos (*Weaknesses*), podendo estes fatores serem geridos pelo próprio. A nível externo são avaliadas as Oportunidades (*Opportunities*) e Ameaças (*Threats*) que dizem respeito ao meio envolvente e, apesar de não estarem sob o controlo imediato do próprio, podem ter impacto na sua performance não devendo, por isso, ser ignoradas [1].

### **2.1. Análise Interna - Pontos Fortes**

#### **2.1.1. Acompanhamento ao estagiário**

Durante o meu estágio de 5 meses tive o acompanhamento de todos os profissionais da TBA. De formas variadas, cada um dos colegas me apoiaram e me deram parte do conhecimento que possuíam para que pudesse tornar-me uma futura profissional mais competente. Inicialmente, devido à minha falta de experiência em atendimento foram-me propostas atividades com menor interação com utentes, como a receção de medicamentos e a arrumação dos mesmos. Fui também assistindo a alguns atendimentos, sempre supervisionada por um colega, como forma de adquirir mais conhecimentos. À medida que a minha experiência foi aumentando, comecei a ter mais destreza com os programas utilizados e fiquei mais confiante e autónoma para realizar as tarefas.

#### **2.1.2. Localização e horário de atendimento**

A farmácia TBA encontra-se localizada no bairro Santa Apolónia, junto a uma zona comercial e com bastante movimento, o que leva a uma grande afluência de pessoas a várias horas do dia. Está em funcionamento das 8h30 às 20h de segunda a sexta-feira e das 9h às 14h aos sábados, estando encerrada aos domingos e feriados.

Esta vasta rede de clientes implica uma atualização constante dos conhecimentos, e uma elevada capacidade de comunicação, organização e gestão.

### **2.1.3. Tarefas realizadas**

Durante o meu estágio na farmácia fiz várias coisas e um pouco de tudo aquilo que um farmacêutico pode fazer. Atendi ao público, aconselhei produtos de dermocosmética, receionei encomendas, arrumei medicamentos tanto no *robot* como na própria farmácia em exposição, verifiquei validades e durante a última grande vaga de COVID-19 estive intensivamente no registo de testes no SINAVE. Sinto que dentro da farmácia fui uma mais-valia para todos pois acabei por aprender bastante e de forma intensiva no primeiro mês de estágio por estar numa fase complicada para todos os profissionais de saúde.

Para além de tudo isto a farmácia também disponibiliza serviços de medição e interpretação de parâmetros bioquímicos – Colesterol Total e Glicémia -, Tensão Arterial, Índice de Massa Corporal, tendo também participado na realização de alguns deles.

A preparação de medicação para lares bem como a realização de entregas ao domicílio são também serviços prestados na farmácia, outra tarefa por mim integrada. A preparação de medicamentos manipulados foi outra das tarefas que realizei, uma solução de álcool boricado à saturação e um creme de enxofre com vaselina.

### **2.1.4. CashGuard**

O sistema de CashGuard é uma ótima ferramenta de forma a evitar alguns problemas. Primeiro, ao nível da segurança, uma vez que diminui o risco de roubos, segundo a atenção será muito mais direcionada ao utente e por último evita erros na realização dos trocos [2]. Os utentes utilizam regularmente o cartão de crédito/débito devido à situação pandémica até para valores abaixo de 5€, o que nos mostra que realmente trazer dinheiro físico está a cair em desuso.

## **2.2. ANÁLISE INTERNA - PONTOS FRACOS**

### **2.2.1. Dificuldade em conhecer o nome comercial dos medicamentos**

Numa fase inicial do meu estágio foi difícil lidar com o nome comercial de alguns medicamentos, uma vez que na faculdade apenas nos são ensinados os nomes dos princípios ativos e pouco mais. Felizmente com o passar dos anos, a nossa faculdade tem evoluído nesse sentido e algumas das nossas aulas de farmacologia já nos mencionam os nomes comerciais para nos irmos familiarizando.

Ao longo do meu estágio acabei por ter conhecimento de algumas embalagens e do seu aspeto exterior e desta forma conseguimos também ajudar muitos dos nossos utentes na identificação das suas medicações crónicas.

### **2.2.2. Gavetas de arrumação da medicação**

No meu início de estágio tive a oportunidade de estagiar na farmácia apenas com gavetas de arrumação dos MSRM e, desta forma acabava por ocorrer erros na arrumação da medicação, sendo também mais demoroso e trabalhoso na altura do atendimento.

A meio do estágio foi instalado um robot que ajudou a organizar os MSRM e alguns MNSRM sem enganos, de modo a manter *stocks* corretos. Os medicamentos que deviam estar a uma temperatura controlada, normalmente entre 2°C e 8°C, continuaram a ser armazenados num frigorífico à parte, bem como medicamentos de tamanhos maiores e com formas menos comuns, como frascos, são armazenados na parte traseira da farmácia em gavetas designadas por rejeitados do *robot*.

### **2.2.3. Testes COVID-19 comparticipados pelo SNS**

O facto de os testes serem comparticipados pelo SNS, sendo de 4 testes por utente por mês, fazia com que tivéssemos o dobro do trabalho para o número de funcionários que éramos. Toda a logística de realizar o teste, preencher os respetivos documentos para poder notificar, a chegada do resultado, a notificação e por vezes, a presença de casos positivos na farmácia junto com os restantes utentes acabava por deixar todos os utentes ao redor um pouco desconfortáveis, tendo optado por pedir ao utente que realizava o teste para se dirigir para o exterior da farmácia até receber o resultado.

A partir do mês de maio, com o levantamento quase total das restrições houve uma diminuição abrupta da quantidade de testes realizados, no entanto na maioria dos testes realizados com prescrição ou sem eram positivos.

## **2.3. ANÁLISE EXTERNA - OPORTUNIDADES**

### **2.3.1. Formações externas**

Durante o meu estágio tive a oportunidade de participar em várias formações externas, sobre os mais variados temas.

Uma das formações foi lecionada pelo grupo Bayer sobre os medicamentos Rennie® dupla ação e Aspirina® 1000. Nesta formação tive a oportunidade de conhecer melhor dois medicamentos que se encontram no mercado, bem como aconselhar o seu uso para as corretas indicações.

Outra formação foi sobre as dietas Easy Slim. Foi bastante útil para ter maior conhecimento sobre uma área, bem como o funcionamento das respetivas dietas que pouco conhecia e desta forma poder fazer um bom aconselhamento.

A Cosmética Activa, ao nível dos produtos cosméticos também realizou nas instalações da farmácia TBA uma formação acerca de todos os produtos dos laboratórios Vichy e La Roche Posay. Isto permitiu-me conhecer todos os produtos existentes das duas marcas e perceber quais as gamas mais indicadas para cada tipo de pele e/ou situação. Foi-nos também cedido um dos sérums da marca Vichy como forma de experienciar e conhecer o produto.

Dada a diversidade de formações a que tive acesso, sobre as mais variadas áreas, permitiu aumentar o meu conhecimento, sendo por isso, uma ferramenta bastante útil para conseguir atender às necessidades dos utentes da farmácia.

### **2.3.2. Preparação de medicação para instituições**

A farmácia TBA fornece apoio a várias instituições, como lares, centros de dia, clínicas psiquiátricas e também através dos domicílios a muitos idosos já com alguma mobilidade reduzida. A farmácia recebe por telefone ou *email* os pedidos das várias instituições e também as respetivas receitas eletrónicas. Após a validação de todas as receitas e o esclarecimento de todas as dúvidas que possam surgir com o enfermeiro ou médico responsável pela instituição, é feita a preparação da medicação.

Começávamos utente a utente, sendo esta preparação feita com as respetivas caixas dos medicamentos e não de uma forma individualizada, Todos os medicamentos do respetivo utente eram colocados com a respetiva fatura, dentro de um saco fechado para que não ocorressem trocas de medicação pelo menos da nossa parte.

## **2.4. ANÁLISE EXTERNA - AMEAÇAS**

### **2.4.1. Medicamentos esgotados**

Com a pandemia, verificou-se vários medicamentos esgotados, mas num maior espaço de tempo foi sem dúvida o Trental®, chegando também a estar esgotados todos os genéricos,

ou seja, a pentoxifilina. Para além deste medicamento, pude observar também a escassez de Ozempic® e Ovestin®.

A farmácia TBA procura sempre responder às necessidades dos seus utentes. Mesmo quando os produtos solicitados não estavam no *stock* da farmácia, esta tenta, através de todos os meios disponíveis disponibilizar o produto pretendido. No entanto, em caso de produtos esgotados, não é responsabilidade da farmácia a falta dos mesmos. Neste sentido, muitos dos nossos utentes não entendiam o sucedido, mesmo após inúmeras explicações por parte da equipa o que acaba por ser uma consequência indireta da escassez de medicamentos no meu estágio.

#### **2.4.2. Experiência no atendimento prejudicado devido à pandemia**

Como o meu estágio foi realizado ainda em pandemia, acabou por ficar um pouco prejudicado. Penso que se fosse em contexto normal teríamos outra liberdade, até mesmo com os farmacêuticos que me acolheram, que não pudemos ter nesta altura. Também a proximidade com utentes que realmente necessitam do nosso apoio e da nossa compaixão para com eles ficou comprometida.

Apesar de todos estes contras que a pandemia nos trouxe, todos nós demos o nosso melhor para atender da melhor forma possível todos os utentes que se dirigiam à farmácia TBA.

#### **2.4.3. Locais de venda de MNSRM**

A farmácia TBA está localizada numa zona onde existe uma forte presença de espaços comerciais. Se por um lado é uma vantagem a passagem obrigatória de muitas pessoas, por outro lado existe uma forte concorrência na venda de produtos de saúde e medicamento que não são de venda exclusiva em farmácia.

Observei várias vezes utentes que se deslocavam à farmácia para pedir aconselhamento sobre um determinado suplemento ou mesmo dermocosmética e quando este era terminado na maioria das vezes o utente preferia comprar *online* ou então nas parafarmácias por ser mais em conta. A melhor forma de colmatar esta falha é através da excelência do serviço prestado na farmácia, de maneira a cativar a vinda contínua dos utentes ao mesmo local.

#### **2.4.4. Credibilidade dos estagiários**

Outro fator que se tornou uma ameaça ao meu estágio foi a falta de credibilidade dada pelos utentes ao estagiário. Em algumas situações, os utentes preferiam ter a opinião de um farmacêutico com mais experiência, não confiando na informação transmitida da minha parte.

Felizmente, toda a equipa se disponibilizou a ajudar-me a lidar com estas situações mais desagradáveis e a reforçar a ideia junto dos utentes que os estagiários precisam de praticar o conhecimento que têm e o que vão ganhando de forma a consolidar o mesmo.

### **3. Casos Clínicos**

#### **CASO CLÍNICO 1**

Uma mulher de 25 anos mencionou ter ido para um acampamento de festival e quando regressou a casa deparou-se com um *rash* cutâneo e a zona avermelhada.

Concluí que a mulher estava com urticária e por isso aconselhei-a a tomar um Claritine® com a posologia de 1 comprimido por dia, a qualquer hora uma vez que não causava sonolência, referindo que deveria todos os dias tomar sempre à mesma hora. O Claritine® é composto por loratadina, que é um anti-histamínico tricíclico com uma atividade seletiva sobre os recetores de histamina 1 periféricos, sendo por este motivo que não causa sonolência. Para além deste medicamento aconselhei Fenistel gel® para acalmar o prurido na área afetada. O Fenistel gel® é composto por maleato de dimetindeno que é um antagonista dos recetores de histamina 1. Aconselhei este medicamento como adjuvante ao tratamento com o Claritine® para conseguir um alívio imediato da urticária enquanto o comprimido não exercesse o seu efeito. Como suplemento sugeri a hidratação diária com o creme lenitivo de mentol da marca Aveeno®, uma vez que para além de uma sensação apaziguante confere uma sensação refrescante [3,4].

Fiz ainda a ressalva de que deveria ter atenção à exposição solar em geral, à qual a utente referiu que já tinha adquirido o seu protetor solar com SPF 50+ para rosto e corpo.

#### **CASO CLÍNICO 2**

Um homem de 40 anos dirigiu-se à farmácia com queixa de dores de dentes. Comecei por questionar se a dor era local ou generalizada ao qual me respondeu ser uma dor generalizada. Questionei o senhor se tinha alguma patologia e se apresentava problemas

respiratórios ao qual me disse que era completamente saudável sem nenhuma comorbidade associada.

Aconselhei a toma de Spidifen® 400 mg uma vez que atua de forma mais rápida que o Brufen® 400 mg, por se encontrar na forma de arginato [5,6]. Tanto o Spidifen® como o Brufen® são compostos por ibuprofeno que é um anti-inflamatório não esteróide que tem propriedades analgésicas, antipiréticas e anti-inflamatórias. Entre comprimidos e saquetas optei por ceder as saquetas pela sua ação mais rápida, sendo feita 1 saqueta de 8 em 8 horas. Para manter um ambiente asséptico na boca aconselhei um elixir Tantum Verde® para bochechar sempre que fizer a higiene oral [7]. O Tantum Verde® é composto por benzidamina, um anti-inflamatório não esteróide que possui propriedades analgésicas.

Relembrei ainda o utente que se apresentar febre e após 48h a 72h seguintes continuar com a mesma dor ou piorar deve dirigir-se ao seu médico.

### **CASO CLÍNICO 3**

Uma senhora de 33 anos dirigiu-se à farmácia. Começou por explicar que veio de férias do Algarve e deparou-se com o aparecimento de uma mancha preta no canto da unha grande do pé. Pedi à senhora para ver a unha e não apresentava quaisquer feridas nem mau aspeto, o que concluí ser um fungo. Frizei à utente que estes tratamentos fúngicos apenas têm resultados após 9 a 12 meses após o início do tratamento, mesmo que o aspeto da unha melhorasse ao longo do tempo.

Aconselhei a aplicação de Amorolfina Mylan® 50 mg/mL em verniz, que vem num *kit* com verniz, lima e toalhetes. Primeiramente expliquei que deve proceder à limagem da unha para tirar a camada superficial da unha, depois passa o toalhete para retirar o excesso de pó e de seguida aplica o verniz e deixa secar [8]. A posologia é a sua aplicação duas vezes por semana. Para além do verniz, informei a utente que na farmácia temos consultas de podologia ao qual poderia reservar para poder ter um seguimento da melhoria da infeção fúngica. A amorolfina é um antifúngico de largo espetro de ação que atua na alteração da biossíntese dos esteróis ao nível da membrana celular dos fungos.

### **CASO CLÍNICO 4**

Um senhor de 35 anos deslocou-se à farmácia pois necessitava de desparasitante para a sua família. Questionei quais eram os sintomas que apresentavam e o senhor referiu que a

sua filha de 6 anos apresentava prurido anal e perda de apetite. Desta forma aconselhei a que todos os membros da casa realizassem a respetiva desparasitação para evitar mais recidivas. Aconselhei o Toloxim<sup>®</sup> comprimidos para o senhor e a esposa e para a filha a suspensão oral de Toloxim<sup>®</sup>. A posologia para os adultos seria de 2 comprimidos, um de manhã e outro à noite durante 3 dias de forma a terminar toda a embalagem. A criança iria fazer 5mL de manhã e à noite, também durante 3 dias de forma a terminar o frasco. Alertei que o processo deverá ser repetido dentro de 2 a 4 semanas e que se nesse período aparecessem outros sinais como ovos ou mesmo vermes nas fezes deveriam dirigir-se ao médico.

O Toloxim<sup>®</sup> tem como princípio ativo o mebendazol. Este é um anti-helmíntico de largo espectro de ação, uma vez que é ativo na forma adulta e na forma de imatura (larvas e ovos). Vai atuar por inibição das reações metabólicas que conduzem à captação da glucose [9].

### **CASO CLÍNICO 5**

Uma mulher de 59 anos recorreu à farmácia com queixas de dores ao nível muscular e articular. Questionei a utente sobre a medicação que fazia ao qual me respondeu que apenas estava medicada para o colesterol alto, sendo uma estatina. Contou-me que também tem sentido calores inusitados e que depois volta ao normal.

Com toda a informação que consegui retirar da utente concluí que a mulher se encontrava na fase de menopausa, uma vez que é nesta fase que ocorre descalcificação óssea e associado ao uso de Estatinas temos como efeitos secundários recorrentes as dores articulares recorrentes da sua toma.

Assim sendo aconselhei a toma de Structomax<sup>®</sup>. Este é um suplemento que apresenta na sua constituição glucosamina e condroitina. Ambos apresentam propriedades anti-inflamatórias, ajudando a lubrificar, regenerar e manter a elasticidade das cartilagens nas articulações, diminuindo a dor e inflamação.

## **4. Considerações Finais**

No decorrer de todos estes meses de estágio, o nervosismo e a ansiedade sentido nos primeiros atendimentos e a insegurança quanto ao aconselhamento de MNSRM foi diminuindo, tendo no final, mais confiança em mim e no trabalho que exercia. Após a minha passagem pela farmácia, sei que o estágio é importantíssimo para que no futuro sejamos bons profissionais, como forma de consolidar e aperfeiçoar todos os conhecimentos adquiridos ao longo destes

cinco anos em MICF. A farmácia TBA foi bastante crucial e importante nesta etapa da minha vida, à qual só me resta agradecer por todos os momentos que me proporcionaram.

## 5. Bibliografia

- [1] Øivind Madsen D. Analysis: A Management Fashion Perspective. International Journal of Business Research. 2016;16 :39-56.
- [2] Cashguard | Cash Management Systems | Ireland . 2023. <https://www.cashguard.ie/>. (June, 2022).
- [3] INFARMED. Resumo das características do medicamento Claritine 10 mg. 2018.
- [4] INFARMED. Resumo das características do medicamento Fenistil gel 1 mg/mL. 2011.
- [5] INFARMED. Resumo das características do medicamento Brufen 400 mg. 2021.
- [6] INFARMED. Resumo das características do medicamento Spidifen 400 mg. 2021.
- [7] INFARMED. Resumo das características do medicamento Tantum verde 1,5 mg/mL. 2020.
- [8] INFARMED. Resumo das características do medicamento Amorolfina Mylan 50 mg/mL. 2019.
- [9] INFARMED. Resumo das características do medicamento Toloxim 100 mg. 2016.

## **Parte II**

### **Monografia**

#### **“Direcionamento cerebral de fármacos antidepressivos e ansiolíticos”**

Sob orientação da Professora Doutora Patrícia Pires

## Resumo

A depressão e a ansiedade são perturbações psiquiátricas muito debilitantes e com elevada incidência, geralmente tratadas pela administração de fármacos antidepressivos ou ansiolíticos, respetivamente. No entanto, este tratamento é geralmente feito por via oral, mas a baixa biodisponibilidade provocada pela existência da barreira hematoencefálica, que uma das muitas funções que exerce é evitar a entrada de substâncias externas no cérebro, o que reduz a quantidade de fármaco que o atinge, diminuindo a eficácia terapêutica. Por estes motivos, foram tentadas novas soluções para tornar estes tratamentos mais eficazes, seguros e rápidos. Para ultrapassar este obstáculo, nos artigos analisados neste trabalho foram utilizadas três estratégias principais para melhorar o direcionamento de fármacos para o cérebro: a via de administração intranasal, que permite o transporte direto do fármaco para o cérebro por vias neuronais (nervos olfativos e trigémeo), contornando a barreira hematoencefálica e evitando o metabolismo hepático e gastrointestinal; a utilização de nanossistemas para o encapsulamento de fármacos, incluindo nanopartículas poliméricas e lipídicas, emulsões nanométricas e nanogeis; e a funcionalização das próprias moléculas de fármaco, através da formação de conjugados com peptídeos ou polímeros. Os resultados de estudos *in vivo* farmacocinéticos e farmacodinâmicos mostraram que a administração intranasal pode ser mais eficiente quando o destino final é o cérebro do que as outras vias (tais como a via de administração intravenosa ou oral), bem como a utilização de nanoformulações e funcionalização de fármacos, que também são bastante benéficas para aumentar a biodisponibilidade de fármaco ao nível cerebral.

**Palavras-chave:** Ansiedade, depressão, administração intranasal, estudos *in vivo*.

## **Abstract**

Depression and anxiety are high incidence and debilitating psychiatric disorders, usually treated by antidepressant or anxiolytic drug administration (respectively). Nevertheless, this treatment is usually done through the oral route, but the low permeability of the blood-brain barrier, that among its many functions works as a barrier to prevent the entry of external substances into the brain, reduces the amount of drug that will be able to reach the brain, also reducing, consequently, therapeutic efficacy. Which is why new solutions have been tried to make these treatments more effective, safer, and faster. To overcome this obstacle, in the articles analyzed in this work three main strategies were used to improve brain drug targeting: the intranasal route of administration, which allows the drug to be directly transported to the brain by neuronal pathways (olfactory and trigeminal nerves), bypassing the blood-brain barrier and avoiding hepatic and gastrointestinal metabolism; the use of nanosystems for drug encapsulation, including polymeric and lipidic nanoparticles, nanometric emulsions and nanogels; and drug molecule functionalization, by the attachment of ligands such as peptides and polymers. Pharmacokinetic and pharmacodynamic *in vivo* studies' results showed that intranasal administration can be more efficient in brain targeting than other routes (such as intravenous or oral administration), as well as the use of nanoformulations and drug functionalization, which are also quite beneficial in increasing brain drug bioavailability.

**Keywords:** anxiety, depression, intranasal administration, *in vivo* studies.

## **Lista de Abreviaturas**

**5-HT** – serotonina

**5-HT<sub>2C</sub>** - recetores de serotonina

**BBE** – berberina

**BHE** – barreira hemato-encefálica

**BUS** - buspirona

**CBZ** – carbamazepina

**CPP** – péptidos de penetração celular

**DLX** – duloxetina

**DTE%** - percentagem de eficiência de direcionamento do fármaco

**DTP%** - percentagem de transporte direto

**GC-MS** - cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massa

**GSH** - glutationa reduzida

**HPLC** - cromatografia líquida de alta eficiência

**iMAO**- inibidores da monoamina oxidase

**IV** - intravenosa

**LC-MS/MS** - cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massa

**LDH** - lactato desidrogenase

**MAO-A** - monoaminoxidase A

**MAO-B** - monoaminoxidase B

**MDA** - malondialdeído

**ME** - microemulsão

**MME** - microemulsão mucoadesiva

**MRP-I** - proteína-I multirresistente

**NE** - noradrenalina

**NLS** - nanopartículas lipídicas sólidas

**NP** - nanopartícula

**PDI** - índice de polidispersão

**PEG** - polietilenoglicol

**P-gp** - glicoproteínas-P

**PLGA** - ácido láctico-co-glicólico

**PZ** - potencial zeta

**QT** - quitosano

**QTT** - quitosano tiolado

**ROS** - espécies reativas de oxigénio

**SNC** - sistema nervoso central

**SNRI** - inibidores da recaptção de 5-HT e NE

**SSRI** - inibidores seletivos da recaptção de 5-HT

**TBARS** - substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico

**TGI** - trato gastrointestinal

**TLN** - nanopartículas à base de nanotransportadores lipídicos nanoestruturados

**UPLC** - cromatografia líquida de ultra performance

**UV** - ultravioleta

**VLF** - venlafaxina

# I. Introdução

## I.1. Patofisiologia e tratamento da Depressão e Ansiedade

A ansiedade é uma condição do sistema nervoso central (SNC) caracterizada por muita tensão, inquietação e esforço acrescido para se concentrar, existindo um humor deprimido persistente e falta de interesse em atividades onde usualmente se obtinha prazer [1]. Podemos considerar a existência de vários tipos de transtornos de ansiedade, como por exemplo, transtornos associados a separações, ansiedade social, pânico, fobias específicas e um transtorno de ansiedade generalizado [2]. Para além destes transtornos, podemos considerar um transtorno de ansiedade transitória quando esta é induzida pelos problemas diários que nos são propostos e que desta forma podem interferir com o nosso bem-estar. De forma geral, estes transtornos têm início na infância, adolescência ou início da vida adulta.

Por sua vez, a depressão é o maior problema de saúde pública a nível global. Caracteriza-se por ser um transtorno mental comum, sendo uma das principais causas de incapacidade do mundo [3,4]. A etiologia da depressão tem sido relacionada com o stress, tendo afetado cerca de 16% da população mundial apenas no ano de 2020. É geralmente manifestada por uma perda de interesse, sentimento de culpa, humor deprimido, perturbação do sono, baixa energia, e pensamentos e tentativas suicidas [5–7].

Existem várias teorias para a origem da depressão, mas a mais falada é a teoria das monoaminas, o que causa uma diminuição dos níveis de serotonina, noradrenalina e dopamina no SNC [8]. É causada por diminuição da excitabilidade ao nível da via dopaminérgica e/ou serotoninérgica. A depressão pode ser também indicada por marcadores do stress oxidativo, como níveis baixos de glutatona (GSH), catalase e outros antioxidantes, e níveis elevados de ácido tiobarbitúrico (TBARS), isoprostanos F<sub>2</sub>, citocinas inflamatórias e espécies reativas de oxigénio (ROS) [5,9]. A catalase é uma enzima responsável pela degradação do peróxido de hidrogénio em água e oxigénio, que em situações depressivas se encontra em défice e por isso ocorre um acúmulo de espécies reativas de oxigénio e consequentemente stress oxidativo [5].

Atualmente, a administração oral e a administração intravenosa (IV) são as mais utilizadas em doentes com depressão ou ansiedade, no entanto estas vias apresentam bastantes desvantagens para fármacos que se direcionam ao SNC. A administração oral de fármacos de ação central resulta na distribuição do fármaco nos tecidos periféricos e limitação da captação pelo cérebro [10]. Uma das principais razões para o fracasso dos fármacos antidepressivos e ansiolíticos é a presença da barreira hematoencefálica (BHE) e a existência

de bombas de efluxo presentes em capilares cerebrais, células endoteliais, membranas luminares e cavéolas [11]. Como a maioria dos fármacos antidepressivos e ansiolíticos são substratos destes transportadores, a sua biodisponibilidade no cérebro fica limitada, o que causa uma diminuição da sua eficácia.

Embora várias estratégias de tratamento sejam atualmente aplicadas, incluindo tratamentos farmacológicos, psicoterapias e várias técnicas de estimulação cerebral, menos de metade dos pacientes atinge a remissão completa com o primeiro tratamento [12,13]. Por estas razões, têm sido estudadas várias soluções para que o combate à depressão e ansiedade seja mais eficaz e segura, de forma a diminuir a dosagem administrada todos os dias a cada doente.

Perante as desvantagens apresentadas por outras vias de administração sistémicas (Tabela I), a via IV consegue ser superior, como em casos de emergência medicamentosa ou incapacidade de deglutição do doente, no entanto também apresenta bastantes desvantagens para o direcionamento do fármaco para o SNC, como por exemplo a não penetração da BHE.

**Tabela I.** Desvantagens das várias vias de administração sistémicas.

<b>Desvantagens das vias de administração sistémicas</b>
Fármacos sujeitos a metabolismo de primeira passagem
Não são adequadas para casos de emergência (oral, transdérmica, retal, etc.)
Apenas adequadas para doentes com capacidade de deglutição (oral)
Biodisponibilidade variável
Invasividade (parentéricas)
Início de ação mais lento (oral, transdérmica)
Baixa adesão por parte do paciente (retal)
Interações alimento-medicação ou medicamento-medicação (oral)

Adaptado de Pires *et al.* (Pires & Santos, 2018).

A BHE é uma barreira física e metabólica que limita o transporte de substâncias entre o sangue e os tecidos neuronais, sendo responsável por manter a estabilidade fisiológica dos tecidos do cérebro e proteger o SNC contra agentes e microrganismos tóxicos que se encontrem no sangue [15,16]. É composta por três camadas, mas é a camada mais interior que se apresenta como uma barreira maior na entrega de fármacos ao SNC. É constituída essencialmente por células endoteliais em paredes capilares e junções de oclusão, dificultando o transporte de fármacos através da via paracelular entre as células endoteliais adjacentes na camada interior. A BHE também apresenta uma camada bioquímica composta por elevados

níveis de proteínas de transporte de efluxo, como glicoproteínas-P (P-gp) e a proteína-I multirresistente (MRP-I), bem como a expressão de muitas enzimas metabólicas que limitam a entrada dos fármacos no cérebro [11,15,16].

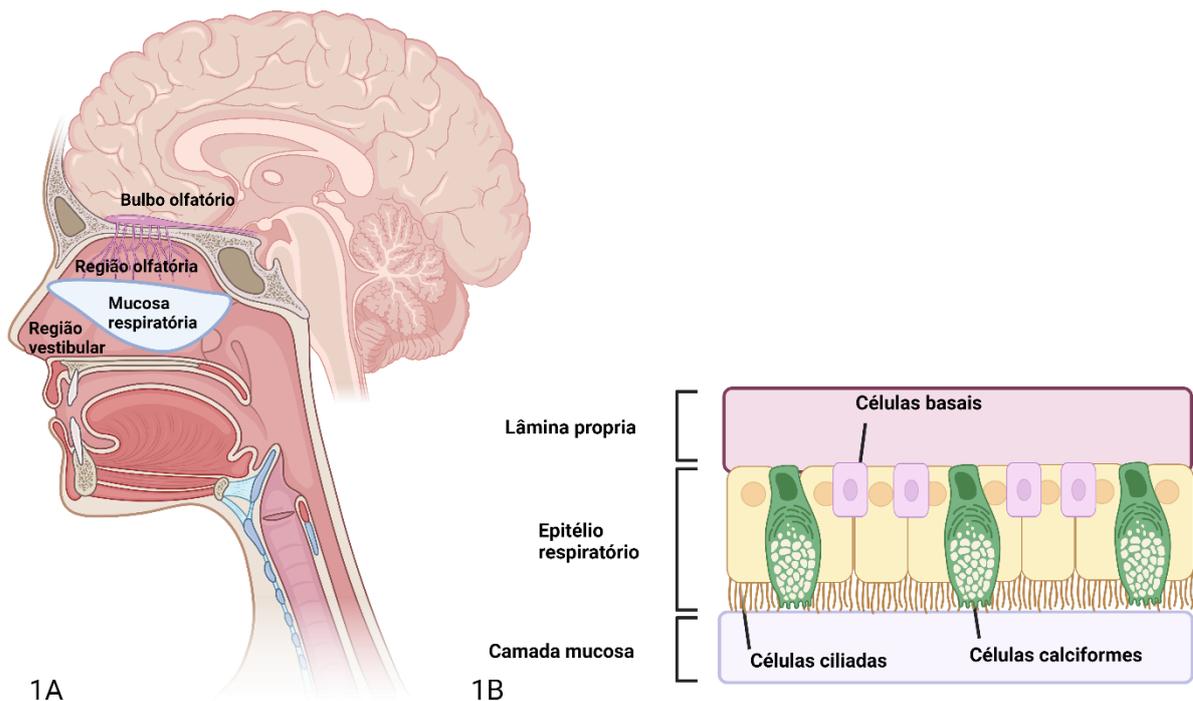
Apesar de todas estas barreiras, moléculas pequenas (com um peso molecular inferior a 500 Da) e hidrofóbicas, e algumas células (como monócitos, macrófagos e neutrófilos) podem ser transportados de forma seletiva para o cérebro [15,16].

## **1.2. Potenciais soluções para o direcionamento cerebral de fármacos**

### **1.2.1. ADMINISTRAÇÃO INTRANASAL**

A cavidade nasal é subdividida essencialmente por 3 regiões: região vestibular, região respiratória e região olfatória (Figura 1A) [17–20]. A região vestibular tem cerca de 0,6 cm<sup>2</sup> e está localizada logo à entrada das narinas, contendo pêlos nasais responsáveis pela filtração das partículas inaladas, células escamosas epiteliais e algumas células ciliadas [17,19–21].

A seguir a esta região temos a região respiratória (Figura 1B), sendo a maior área nasal, com 150 cm<sup>2</sup> [11,20,21]. É a região mais vascularizada e com maior variedade de células, contendo células calciformes, células ciliadas, células não ciliadas e células basais [19–22]. As células calciformes são responsáveis por secretar mucina, água, sais, um pequeno grupo de proteínas e lípidos, e deste modo criar a camada mucosa juntamente com algumas glândulas nasais [11,18]. O muco forma uma camada no epitélio respiratório e tem a capacidade de aprisionar e enviar moléculas inaladas para a garganta, onde passarão pelo trato gastrointestinal (TGI) [11,18,20]. As células basais são as células chave da cavidade nasal e têm a capacidade de diferenciar-se noutro tipo de células do epitélio quando é necessário, ajudando também a fixar as células ciliadas e as células calciformes à lâmina própria [11,18]. As células ciliadas, como o próprio nome diz apresentam cílios que causam um aumento da área de superfície. Ajudam a remover o muco em direção à nasofaringe, o que resulta numa depuração mucociliar [11,22]. Este aspeto, juntamente com o grande grau de vascularização, torna esta região um local de grande absorção de fármacos para a circulação sistémica. No entanto, esta região respiratória é inervada pelos ramos maxilares e oftálmicos do nervo trigêmeo (V1, V2), que têm origem nas fossas do tronco cerebral, e que se apresentam como um possível alvo para o transporte de fármacos para o SNC [17,20].



**Figura 1.** Anatomia da cavidade nasal: a sua constituição (A) e região respiratória composta por vários tipos de células (B). Criado na plataforma biorender.com (Adaptado de (Lee e Minko, 2021))

Em relação à zona olfatória, esta é constituída por recetores olfativos, o epitélio olfativo e a lâmina própria. Os recetores olfativos são neurónios não mielinizados e localizados a nível do epitélio nasal. Cada recetor olfativo forma feixes espessos de axónios na lâmina própria, que se tornam nervos olfativos e inervam a placa cribriforme criando ligações sinápticas com glómérulos de células mitrais no bulbo olfativo (Figura 1B). Nesta região podemos encontrar células basais de duas formas: células basais horizontais e células basais globosas [11,22]. Para além das células basais horizontais, que são células progenitoras multipotentes, e das células basais globosas, esta região possui ainda células de suporte estrutural (sustentaculares), o que significa que são células de suporte que encerram os recetores olfativos na região olfativa, ou seja, mantêm a integridade estrutural e iónica dos recetores olfativos [11,23]. Fármacos com pequeno tamanho podem ser transportados através dos axónios pelo bulbo olfatório até ao córtex olfatório e atingir o cerebelo [22].

A secreção nasal é composta por cerca de 95% de água, 2% de mucina, 1% de sais, 1% de outras proteínas (albumina, imunoglobulinas, lisozimas e lactoferrina), e <1% de lípidos, movendo-se através do nariz a uma velocidade aproximada de 5 a 6 mm/min, o que resulta numa eliminação de partículas do nariz a cada 15 a 20 minutos [20]. Além disso, também podem ser encontradas na cavidade nasal isoformas enzimáticas de citocromo P450 (CYP1A,

CYP2A e CYP2E), carboxilesterases e glutationa S-transferases [20,24]. Por isto, o tempo de retenção do fármaco na cavidade nasal será também condicionado por estas enzimas e pelo metabolismo por elas exercido [24]. Como forma de prolongar o tempo de retenção do fármaco na cavidade nasal e aumentar a quantidade absorvida, adesivos biológicos como gelatina, quitosano (QT) desacetilado, carbopol e derivados de celulose podem ser usados para aumentar (indiretamente) a retenção dos fármacos na mucosa nasal e, conseqüentemente, a biodisponibilidade cerebral resultante [25].

Adicionalmente, sendo o direcionamento cerebral de fármaco por via IV amplamente afetado pelo tempo de semivida do fármaco no plasma, extensão de metabolização, nível de ligação não específica às proteínas plasmáticas, e a permeabilidade do composto através da BHE e para dentro tecidos periféricos, a administração IN apresenta-se como uma alternativa que tem vindo a ter crescente adesão e interesse [26]. Na Tabela 2 são apresentadas as limitações e vantagens desta via de administração.

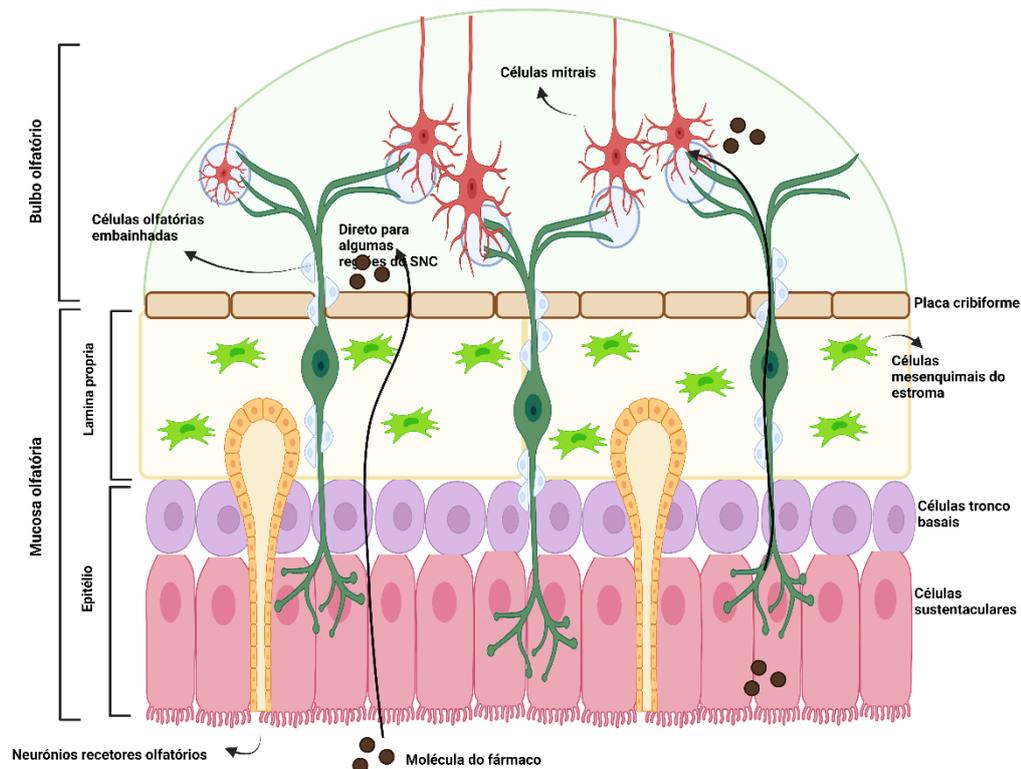
**Tabela 2.** Vantagens e limitações da administração intranasal em relação à administração intravenosa.

Limitações	Vantagens
Baixos volumes de formulação administrados (200 µL)	Método de administração não invasivo: autoadministração facilitada
Fármacos têm que ser muito potentes	Elevada adesão do paciente
Formulações não podem ter odores fortes	Não passagem pela circulação sistémica (transporte direto) de pelo menos parte do fármaco
Intensa atividade enzimática	Redução do risco de efeitos adversos sistémicos (por diminuição da distribuição sistémica)
Fraca permeabilidade de moléculas com peso molecular superior a 1 KDa (péptidos, proteínas, etc.)	Possibilidade de administração crónica
Tempo de absorção limitado pela depuração mucociliar (15 a 20 min)	Evitar efeito de primeira passagem
	Alta absorção de moléculas com peso molecular inferior a 1 KDa

[4,10,20,23,25–30]

### I.2.1.1. Vias de entrada por administração intranasal

Após administração intranasal (IN) o fármaco pode seguir três vias diferentes até ao cérebro: uma intracelular e duas extracelulares (Figuras 2 e 3).

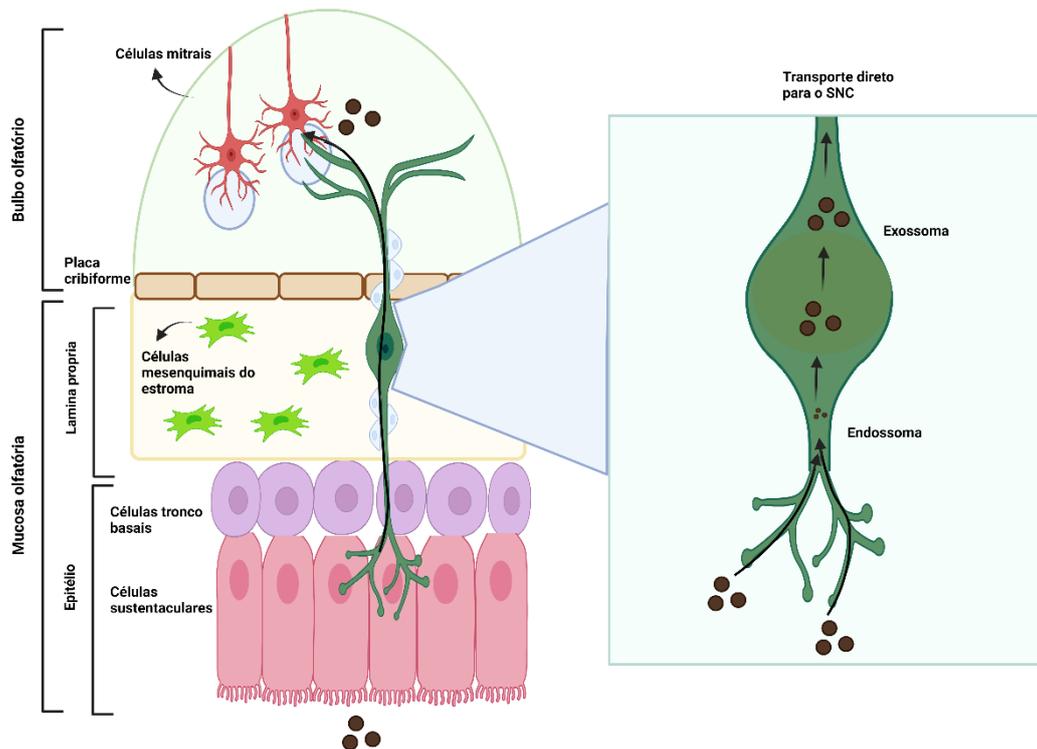


**Figura 2.** Região olfatória, onde estão apresentados os mecanismos de transporte dos fármacos feito por administração intranasal (inspirado em (Lee e Minko, 2021))

A via intracelular é ativada após endocitose por células sensoriais olfatórias, sendo o fármaco transportado por via axonal para as fendas sinápticas no bulbo olfatório, onde é excitado [20,21,23,25,28,31,32].

Os fármacos são transferidos para neurónios sensoriais olfatórios e neurónios trigémeos periféricos por meio de endocitose e, em seguida, transferidos do nervo sensorial olfatório para o bulbo olfatório, e do nervo trigêmeo para o tronco cerebral, por meio de vias intracelulares [20,21,28,31,32]. É uma via extremamente lenta, podendo mesmo levar horas até o fármaco atingir o bulbo olfatório [28].

No mecanismo extracelular (Figura 3), o fármaco pode seguir duas vias diferentes: atravessar as lacunas entre os neurónios olfatórios, sendo depois transportado para o bulbo olfatório; ou ser transportado ao longo do nervo trigêmeo de forma a contornar a BHE [20–22,28–30,32]. Após atingir o bulbo olfatório ou a região trigeminal, o fármaco poderá entrar noutras zonas do cérebro por difusão, sendo esta facilitada por uma bomba perivascular que é ativada pela pulsação arterial [20,21,28,32].



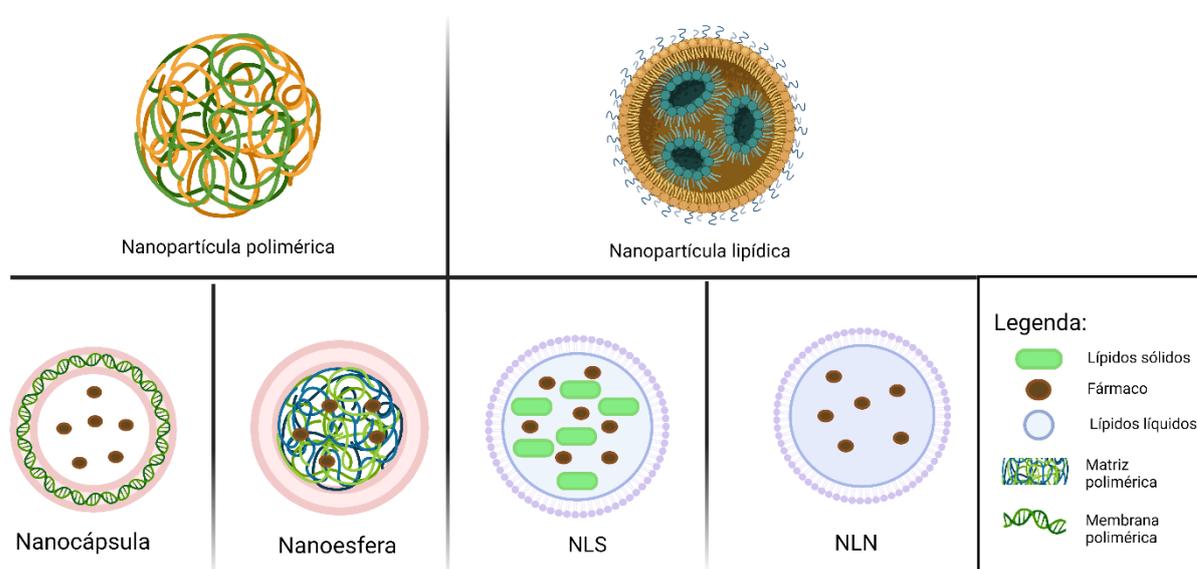
**Figura 3.** Mecanismo extracelular de entrega de fármacos pela cavidade nasal.

Existem ainda as vias do líquido cefalorraquidiano (LCR) que ligam o espaço subaracnoídeo, os espaços perineurais, e os linfáticos nasais, e que são importantes para a drenagem do LCR e proporcionam também acesso dos fármacos ao cérebro. Muitos dos medicamentos administrados por via IN têm acesso direto ao LCR a partir da cavidade nasal, seguido de distribuição subsequente para o cérebro e medula espinal, em que este transporte depende da lipofilicidade, peso molecular, e grau de ionização dos fármacos. No entanto, a via do nervo trigêmeo também desempenha um papel na distribuição de fármacos administrados pela via IN para as áreas do cérebro caudal, tornando difícil separar experimentalmente as contribuições de diferentes vias para o SNC. Neste caso, o fármaco é transportado diretamente para o líquido cefalorraquidiano após passar pelo espaço paracelular através do epitélio nasal e, em seguida, através do espaço perineural para o espaço subaracnoídeo do cérebro [25,28].

### 1.2.3. NANOSSISTEMAS

As preparações nasais atualmente comercializadas existem principalmente na forma de soluções ou suspensões, no entanto fármacos lábeis, pouco solúveis, pouco permeáveis e/ou menos potentes podem precisar de uma formulação que promova a biodisponibilidade do fármaco e, de preferência, a entrega direta ao cérebro [33]. Com este propósito, a nanotecnologia veio completar as lacunas que existem [14]. Todos os nanossistemas são caracterizados por um tamanho muito pequeno, sendo adequado para transportar fármaco para tecidos e células-alvo, onde idealmente serão libertados [14,21].

Em relação a nanossistemas de administração intranasal, estes são projetados para fornecer um tempo de residência mais longo na cavidade nasal, para superar a depuração mucociliar nasal e facilitar o transporte rápido do fármaco através da mucosa nasal [28]. Há vários tipos de nanossistemas (Figura 4) nomeadamente nanopartículas (NP) poliméricas (nanocápsulas e nanoesferas), nanopartículas lipídicas (nanopartículas lipídicas sólidas e transportadores lipídicos nanoestruturados), lipossomas e emulsões nanométricas, com representado na Figura 3.



**Figura 4.** Tipos de nanossistemas que são mais comumente utilizados para administração de fármacos pela via intranasal. NLS (Nanopartículas lipídicas sólidas); TLN (transportador lipídico nanoestruturado)

#### 1.3.3.1. Nanopartículas Poliméricas

As nanopartículas poliméricas são sistemas coloidais compactos com uma gama de tamanho variável dentro da escala nanométrica, podendo ser compostos por polímeros

naturais ou sintéticos [14]. São constituídas por um núcleo denso de matriz polimérica, adequado para encapsular fármacos lipofílicos, e uma coroa hidrofílica que proporciona estabilidade às nanopartículas [34]. O fármaco pode ser colocado no nanossistema de diversos modos: dissolvido na matriz, encapsulado ou adsorvido à matriz polimérica [14,34].

Há 2 tipos principais de NPs poliméricas: nanocápsulas (apresentam um sistema de reservatório) ou nanoesferas (sistema matricial) (Figura 4A). As nanocápsulas são compostas por um núcleo oleoso no qual o fármaco se encontra dissolvido, sendo rodeado por uma concha polimérica que vai controlar a libertação do fármaco a partir do núcleo. As nanoesferas baseiam-se numa rede polimérica contínua no qual o fármaco se encontra retido no interior ou adsorvido na superfície [35]. Apesar das NPs poderem ser apresentadas de variadas formas, estas têm características comuns que as tornam formulações vantajosas, tais como biocompatibilidade, biodegradabilidade, hidrofiliabilidade e estabilidade durante o armazenamento (Tabela 3) [36].

**Tabela 3.** Vantagens da utilização de nanopartículas poliméricas. (Zielinska et al., 2020)

<b>Vantagens das nanopartículas poliméricas</b>
Hidrofobicidade superficial
Elevada dosagem de fármaco
Libertação controlada do fármaco
Efeito terapêutico prolongado
Melhor estabilidade a longo prazo
Perda residual de fármaco durante o armazenamento
Tamanho de partícula reduzido

Existem vários polímeros que podem ser utilizados para a produção de nanopartículas poliméricas para veiculação de fármacos. Um deles é o QT, um polissacarídeo linear, natural e biocompatível, derivado da desacetilação da quitina proveniente de conchas de crustáceos. É um polímero que tem alguns dos atributos que necessitamos para que ocorra uma eficaz entrega direta do fármaco ao cérebro, nomeadamente não só reduzir a depuração mucociliar, mas também abrir transitoriamente as junções de oclusão entre as células (interação com a via da proteína quinase C), o que facilita o transporte do fármaco através da mucosa nasal para o cérebro pela via paracelular [7,11,21,28,31,32,37,38]. O QT é insolúvel a valores de pH neutros e básicos, mas forma sais com ácidos inorgânicos ou orgânicos, tais como o ácido clorídrico e o ácido glutâmico, que são solúveis em água, até cerca de pH 6,3 (dependendo do

peso molecular e do grau de desacetilação e, portanto, pKa) [11,32]. Adicionalmente, a interação dos seus grupos amina carregados positivamente com as cargas aniônicas presentes nas camadas mucosas, nomeadamente provenientes do ácido siálico, fazem deste um polímero mucoadesivo [7,11,21]. De forma a serem melhoradas ainda mais as propriedades mucoadesivas do QT foram desenvolvidos derivados deste, nomeadamente com grupos tiol [7,11,39]. Estes grupos fornecem um aumento da mucoadesão ciliar pelas ligações covalentes estabelecidas entre o polímero e a camada de muco, que serão mais fortes que as ligações não covalentes [39].

Outro polímero de interesse é o ácido algínico, um polissacarídeo natural presente nas paredes celulares das algas castanhas [11,37,40]. Este pode ser encontrado na forma de sal, de sódio ou de cálcio, e é desta forma que é usado em preparações medicamentosas. É um polímero hidrofílico e torna-se um gel quando hidratado, o que facilita uma libertação controlada do fármaco [11]. O alginato é um derivado do ácido algínico e possui a capacidade de formar géis na presença de catiões bivalentes [4].

O ácido láctico-co-glicólico (PLGA) é um polímero sintético, sendo dos polímeros mais utilizados em sistemas de transporte para o fornecimento controlado/direcionado de fármacos devido às suas características, como biodegradabilidade (hidrólise em ácido láctico e ácido glicólico, que são metabolizados pelo corpo através do ciclo de Krebs), biocompatibilidade e facilidade de encapsulação dos diferentes tipos de fármacos [11,21,41].

### **1.3.3.2. Nanopartículas Lipídicas**

Podemos considerar duas categorias de NPs lipídicas: NP lipídicas sólidas (NLS); e NP à base de transportadores lipídicos nanoestruturados (TLN) [23]. As NLS são NPs matriciais sólidas feitas de lípidos sólidos dispersos em água ou numa solução aquosa tensioativa [3,11,14,21,23,31,34,38]. Têm elevada estabilidade física, a sua produção não utiliza solventes orgânicos, têm boa biocompatibilidade e tolerabilidade, e suportam elevadas dosagens de fármaco, tendo também uma libertação controlada de fármaco, e aumentando o tempo de retenção nasal devido a um efeito oclusivo e à adesão à mucosa [14,21]. Apesar de todas as vantagens que apresentam, as NLS têm alguns inconvenientes, como a limitação na solubilização de moléculas hidrofílicas, e (devido à sua estrutura cristalina) apresentam uma baixa eficiência de encapsulação de fármacos, a possibilidade de expulsão do fármaco devido ao processo de cristalização durante o seu armazenamento e o aumento indesejado do tamanho das partículas por aglomeração, o que pode causar uma libertação imediata e

indesejada de fármaco. De forma a melhorar alguns aspetos, como a estabilidade, usam-se tensoativos como o polietilenoglicol (PEG) [38,42]. O PEG é um polímero hidrofílico e biocompatível que estabiliza as nanopartículas, atuando também como potenciador de penetração do muco, diminuindo a interação com a mucina [11].

Por sua vez, em vez de terem apenas um lípido sólido na sua composição, os TLN têm uma mistura de lípidos sólidos e líquidos, que formam uma matriz cristalina imperfeita, na qual os fármacos podem ser incorporados. Essa matriz imperfeita faz com que se aumente a capacidade de incorporação do fármaco e se minimize/evite a libertação imediata e indesejada do mesmo durante o armazenamento, superando assim as desvantagens dos NLSs (Tabela 4) [11,14,26]. Os TLN são biodegradáveis e geralmente compostos por lípidos fisiológicos, e por isso apresentam uma baixa toxicidade para o organismo e uma boa tolerabilidade [26]. Com este nanossistema é possível obter uma maior eficiência na encapsulação do fármaco (comparando com as NLS) uma vez que moléculas hidrofóbicas têm maior solubilidade em lípidos líquidos que em lípidos sólidos (Tabela 4) [11,23]. Quando combinados dois ou mais fármacos a eficiência de encapsulamento diminui, e a capacidade de solubilização de fármacos hidrofílicos é baixa, constituindo assim inconvenientes dos TLNs (Tabela 4) [11].

**Tabela 4.** Vantagens das nanopartículas lipídicas.

Vantagens de TLN		Vantagens de NLS	
Absorção rápida			
Boa tolerabilidade e biocompatibilidade			
Suportam grandes dosagens de fármaco			
Capazes de aumentar a estabilidade química de compostos sensíveis à luz, oxidação e hidrólise		Elevada estabilidade física	
Ausência de libertação imediata e indesejada de fármaco			

### 1.2.3.3. Emulsões nanométricas

Quanto à natureza das fases externa e interna(s), podemos ter quatro tipos de emulsões nanométricas: óleo-em-água ou água-em-óleo (bifásicas) ou óleo-em-água-em-óleo ou água-em-óleo-em-água (trifásicas) [9,11,34,43]. As emulsões óleo-em-água, que são as mais comuns, têm a capacidade de solubilizar e encapsular fármacos de características hidrofóbicas. Para além da classificação quanto à natureza das suas fases, podemos classificar as emulsões nanométricas também consoante outras características, em microemulsões ou nanoemulsões.

As microemulsões (ME) são dispersões coloidais isotrópicas e termodinamicamente estáveis. São geralmente compostas por óleo, água e surfactantes, e têm gotículas de tamanho entre 10 e 100 nm [44]. A administração IN de uma microemulsão óleo-em-água pode permitir o transporte direto para o cérebro em virtude de seu pequeno tamanho de gotículas de natureza lipofílica [44]. Por sua vez as nanoemulsões são também sistemas coloidais de tamanho nanométrico, tendo as suas gotículas tamanhos compreendidos entre 20 e 200 nm, mas são termodinamicamente instáveis, o que pode levar a uma fraca estabilidade e à libertação do fármaco durante o seu armazenamento [9,11]. Tal como as microemulsões, são também constituídas por uma fase oleosa, emulsificante uma fase aquosa, mas têm geralmente uma menor quantidade de emulsionantes que as microemulsões [11].

Uma emulsão nanométrica pode melhorar a estabilidade e solubilidade do fármaco, especialmente em caso de fármacos lipofílicos (emulsão óleo-em-água), e proporcionar uma maior absorção do mesmo derivado da grande área de superfície gerada pelas pequenas e numerosas gotículas. Os emulsionantes são necessários para facilitar a formação de emulsões nanométricas e para assegurar a estabilidade cinética durante o armazenamento [43].

#### **1.2.4. Outros nanossistemas**

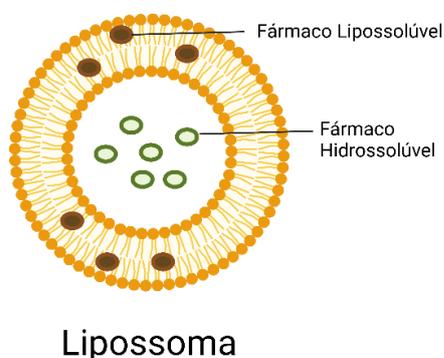
##### **1.2.4.1. Nanogéis**

Os nanogéis são redes coloidais ou poliméricas não fluidas, que aumentam o seu volume quando entram em contacto com um fluido, produzindo soluções homogêneas com baixa viscosidade [38,45]. Estes são definidos pela União Internacional de Química Pura e Aplicada (IUPAC) como partículas de gel com um diâmetro inferior a 100 nm [38]. O uso dos nanogéis foi descoberto como sendo mais eficaz quando comparado com a administração de fármacos livres, havendo uma redução na toxicidade, aumento da absorção celular do fármaco, incorporação de uma elevada quantidade de fármaco e libertação controlada do mesmo [38]. Este sistema de entrega é eficaz para o direccionamento do fármaco ao cérebro devido à sua rápida absorção pelo cérebro, natureza biodegradável, hidrofiliidade e biocompatibilidade [29,38]. Apresenta algumas vantagens em relação a outras estruturas, como a possibilidade de encapsulamento de várias moléculas (hidrofílicas ou hidrofóbicas) na mesma formulação, simples administração por vias parentéricas ou através de mucosas, e redução de evasão de fármaco [38].

### 1.2.4.2. Lipossomas

Os lipossomas são vesículas biocompatíveis e biodegradáveis, compostas por camadas de fosfolípidos e colesterol, que encerram um ou mais compartimentos aquosos, podendo ser unilamelares (tamanho mais pequeno) ou multilamelares (tamanho maior) (Figura 5)[14,21,23,34,38,46,47]. Podem transportar tanto moléculas hidrofílicas como hidrofóbicas devido às suas propriedades estruturais: no interior aquoso podem ser armazenadas as moléculas hidrofílicas, enquanto que as moléculas hidrofóbicas podem ser dissolvidas na membrana lipídica [11,38]. Apresentam uma boa permeação através da mucosa nasal e um método de produção geralmente simples e de fácil execução [21]. Os lipossomas podem proteger os fármacos da degradação enzimática, mas a sua imunogenicidade é um problema que precisa de ser resolvido, assim como melhoria da baixa eficiência de encapsulação, por forma a reduzir-se a necessidade de administração frequente [25]. Em comparação com lipossomas maiores, os lipossomas mais pequenos, que são geralmente neutros ou de carga positiva, apresentam um maior tempo de circulação [38]. Adicionalmente, lipossomas não modificados apresentam um tempo de circulação muito curto e por isso são rapidamente eliminados pela circulação sistémica por células do retículo endoplasmático liso.

Assim, para melhorar o tempo de circulação dos lipossomas fazem-se mudanças na sua superfície, tais como o revestimento com cadeias de PEG [34,38]. Para além do PEG, é comum utilizarem-se poloxâmeros, que são polímeros hidrossolúveis e não iónicos que consistem num copolímero tribloco, de um bloco de polipropilenoglicol hidrofóbico, e dois blocos hidrofílicos de PEG. Exemplos adequados são o poloxâmero 407 e o poloxâmero 188, que têm teores elevados de PEG, o que promove a diminuição da viscosidade do muco nasal e aumenta a penetração na mucosa através da interação com as membranas lipídicas e as junções de oclusão [11].



**Figura 5.** Lipossoma onde se encontram dois tipos de fármacos: hidrossolúveis, que estarão dissolvidos no interior do lipossoma; e lipossolúveis, que estão aprisionados na bicamada lipídica do lipossoma.

### **1.2.4.3. Ciclodextrinas**

As ciclodextrinas (CD) são oligossacarídeos cíclicos com monómeros de D-glucose ligados por ligações  $\alpha$ -1,4. São nanomateriais de baixo custo, simples e inertes que encapsulam de forma eficaz uma grande variedade de moléculas pela capacidade de formar complexos de inclusão solúveis em água com muitos fármacos lipofílicos. Assim, as CDs são usadas para aumentar a solubilidade de fármacos e melhorar a biodisponibilidade dos mesmos após administração, por exemplo pela via oral. As CDs naturais mais comuns e mais utilizadas pela indústria farmacêutica são  $\alpha$ -CD,  $\beta$ -CD e  $\gamma$ -CD. Estas são conhecidas por estabilizarem soluções supersaturadas de fármacos, no entanto devido à sua estrutura cíclica as CDs são menos suscetíveis à degradação enzimática do que as dextrinas lineares, sendo também melhores agentes complexantes e solubilizantes. Os derivados de CD hidroxipropilados são obtidos através do tratamento de CDs naturais com óxido de propileno, apresentando características promissoras para a entrega intranasal de fármacos [24].

## **2. Objetivo**

Este trabalho teve como objetivo resumir e fazer uma análise crítica e detalhada das estratégias utilizadas em estudos de investigação fundamental para aumentar o direcionamento de fármacos antidepressivos e ansiolíticos ao cérebro, como forma de melhorar o tratamento destas doenças.

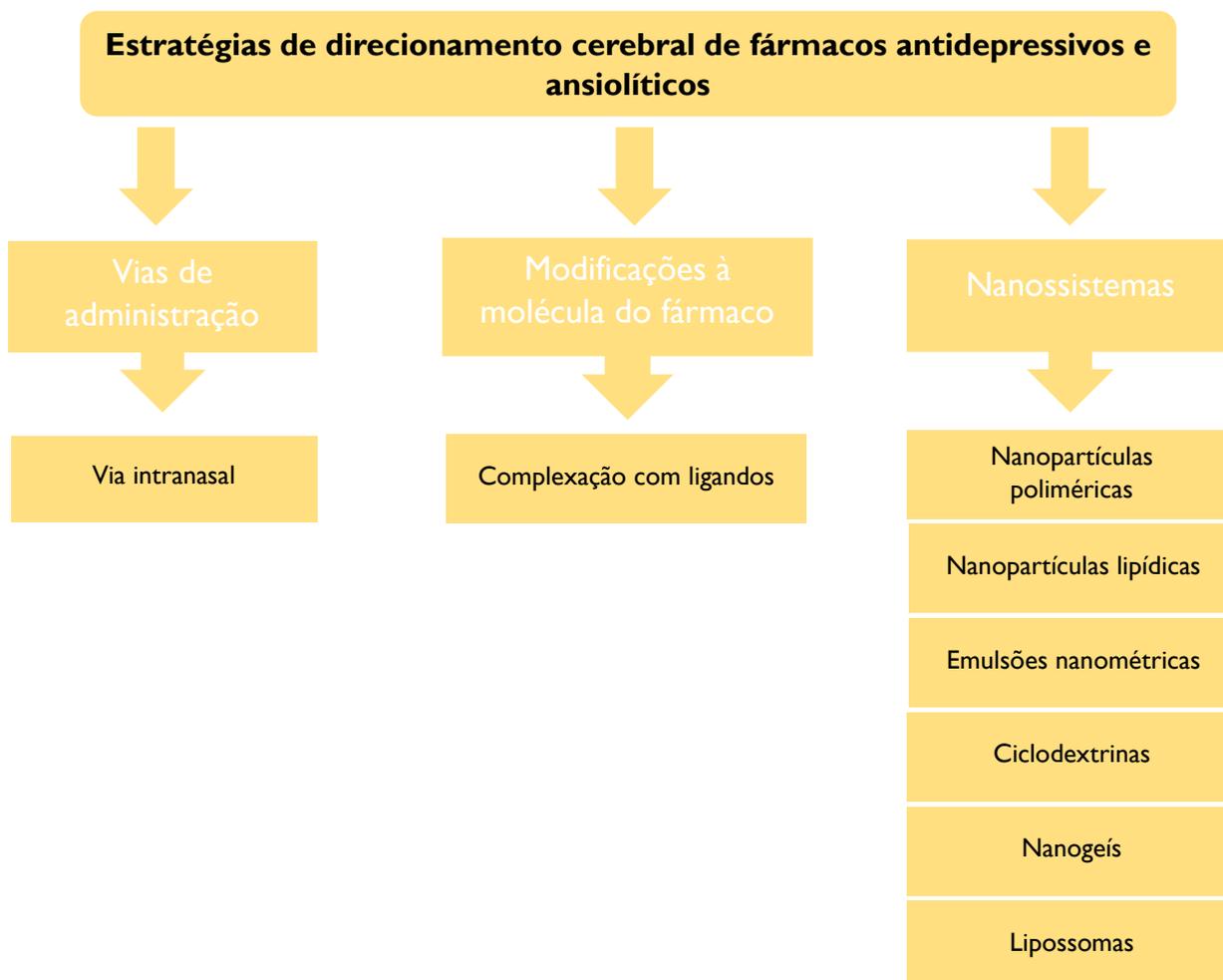
## **3. Metodologia**

A pesquisa foi realizada no motor de busca de publicações científicas *Pubmed*. Os critérios de exclusão foram: a não existência de estudos *in vivo*; não ser um artigo de investigação fundamental; o tema não estar relacionado com o da presente revisão. Foram utilizadas como palavras-chave ("*brain targeting*" OR "*brain delivery*") AND (*depression* OR *anxiety*) AND ("*in vivo*" OR *animal*). A data de última pesquisa foi 15/01/2023.

## 4. Resultados

De uma maneira geral, as estratégias de direcionamento cerebral de fármacos antidepressivos e ansiolíticos mais utilizadas são: a administração por via IN; o uso de nanossistemas, nomeadamente nanopartículas poliméricas, nanopartículas lipídicas, emulsões nanométricas, e incorporação de ciclodextrinas; e a complexação de fármacos com compostos que lhes permitiram ter uma entrega mais eficaz ao local de ação desejado (Tabela 5).

**Tabela 5.** Estratégias de direcionamento cerebral de fármacos na depressão e ansiedade.



### 4.1. ANÁLISE DETALHADA POR FÁRMACO

As classes mais comuns de antidepressivos estudados incluíram inibidores seletivos da recaptação de 5-HT (SSRI), inibidores da recaptação de 5-HT e NE (SNRI), inibidores da monoamina oxidase (iMAO), e agonistas melatonérgicos [11]. Para além das classes de antidepressivos, estudou-se também o efeito de fármacos ansiolíticos (como as benzodiazepinas), compostos naturais, antiepilépticos, analgésicos, entre outros, descritos nas secções seguintes.

## **4.1.1 Fármacos antidepressivos**

### **4.1.1.1. Aglomelatina**

A aglomelatina é um fármaco agonista dos recetores MT1 e MT2 de melatonina e antagonista dos recetores de serotonina 5-HT<sub>2C</sub> que apresenta baixa biodisponibilidade oral, elevado efeito de primeira passagem e um tempo de semivida de eliminação curto de 2-3h [41].

O estudo realizado por Jani *et al.* teve como objetivo contornar estes obstáculos, produzindo NPs poliméricas de PLGA e poloxâmero 407 [41]. As NPs de PLGA tinham uma dimensão de 116 nm, PDI de 0,057 e potencial zeta de -22,7mV (Tabela 6). Conseguimos concluir através da percentagem de fármaco na formulação (97%-100%) que não houve degradação do mesmo durante o processo de formulação. Em estudos *ex vivo*, a maior permeabilidade (mucosa nasal de cabra) da formulação desenvolvida, em comparação com uma suspensão de aglomelatina livre, pode ser devida ao tamanho de partícula reduzido e grande homogeneidade do mesmo. Foram feitos estudos de farmacodinâmica, em que efetuaram testes de natação forçada. Nestes testes verificou-se que em ratos onde foi induzida depressão apresentaram imobilidade durante os cinco minutos dentro de água, enquanto que ratos onde administraram IN as NPs de PLGA com aglomelatina demonstraram diminuir significativamente o tempo de imobilidade [41]. Assim sendo, e através dos resultados obtidos *ex vivo* e pelo teste de natação forçada, podemos afirmar que as NPs de PLGA conseguem ter eficácia terapêutica e um direcionamento direto do fármaco ao cérebro.

### **4.1.1.2. Selegilina**

A selegilina é um iMAO, sendo um fármaco dose dependente, ou seja, enquanto que uma dose mais elevada inibe a monoaminoxidase A (MAO-A) e monoaminoxidase B (MAO-B), uma dose mais baixa apenas inibe a MAO-B [7]. Apresenta elevado efeito de primeira passagem, baixa biodisponibilidade e bastantes efeitos adversos [7].

Por forma a contornar estes problemas, o objetivo do estudo de Singh *et al.* foi investigar a capacidade das NPs de QTT (TCNs) e NPs de QT não modificado (CNP) de aumentarem a entrega por via intranasal de selegilina.

O tamanho da partícula, PDI e potencial zeta das TCNs foi 215 nm, 0,057 e +17,06 mV, respetivamente (Tabela 6). No que diz respeito à libertação de fármaco *in vitro*, numa fase inicial, nas primeiras 2,5 h, a libertação de fármaco a partir das CNPs foi observado como sendo mais rápida em comparação com as TCNs. No entanto, após 13 h, verificou-se que as

TCNs tiveram uma libertação cumulativa de 80%, enquanto que as CNPs apenas 68%, o que foi indicativo de uma libertação mais prolongada por parte das TCNs, mas também de uma maior libertação de fármaco no final do ensaio [7].

Em ensaios *in vivo* em ratos, as TCNs atenuaram significativamente o stress oxidativo e restabeleceram a atividade do complexo mitocondrial [7,22]. Adicionalmente, os estudos farmacodinâmicos em ratos, que incluíram o teste da imobilidade e da atividade locomotora, demonstraram que as TCNs produziram efeitos mais significativos na melhoria da condição dos ratos relativamente a ratos ao qual foram administradas as CNPs, com mais movimentos e menos tempo de imobilidade [7]. O teste de preferência de sacarose (SPT) ajudou a entender que no início do tratamento estes ratos diminuíram a ingestão de água com sacarose, sendo que no final dos 14 dias a ingestão já se encontrou aumentada [7]. Assim, as TCNs parecem ser candidatas promissoras para a administração intranasal para obtenção de atividade antidepressiva.

#### **4.1.2. Fármacos ansiolíticos**

##### **4.1.2.1. Buspirona**

A buspirona (BUS) é um fármaco que se tem mostrado eficaz como ansiolítico [39,44,48]. A BUS sofre extenso metabolismo de primeira passagem pelo citocromo p3A4 no fígado e no intestino, o que leva a uma baixa biodisponibilidade oral, sendo aproximadamente de apenas 4%, com uma semivida curta de 2-3 h [39,44,48]. Atualmente está disponível no mercado apenas como comprimidos orais, e por todos os aspetos referidos concluiu-se que apenas uma pequena quantidade de fármaco atinge o cérebro bem como o sangue, e por isso são necessárias administrações múltiplas de doses diárias para atingir concentra [39,44,48].

Foi avaliada por Patil *et al.* se a administração nasal de BUS poderia aumentar a biodisponibilidade cerebral do fármaco, de modo a que houvesse um transporte direto até ao cérebro [48]. Assim sendo, formulou-se uma solução nasal de BUS com QT e ciclodextrinas  $\beta$ , tendo sido comparada à administração intravenosa de uma solução aquosa de BUS. Com este estudo comprovou-se o aumento da biodisponibilidade, bem como da sua entrega direcionada ao cérebro (DTP 76%), comprovando-se a eficácia da via nasal, bem como da incorporação na formulação de ciclodextrinas e quitosano, aumentando não só a sua solubilidade na formulação, mas também permeação de fármaco e o seu transporte cerebral.

Em Bari *et al.* [39] estudou-se a entrega ao cérebro de NPs de quitosano tiolado (QTT-NPs) de cloridrato de BUS por via intranasal. Foram feitos estudos de comparação com nanopartículas de quitosano não tiolado (QT-NPs), solução IN de fármaco e solução IV (Tabela 9). Em estudos de libertação *in vitro*, enquanto que a percentagem de libertação da BUS em solução foi muito elevada após 2 h, a libertação de BUS nas primeiras duas horas com QT-NPs de cloridrato de BUS e QTT-NPs de cloridrato de BUS foi de apenas 51,83 e 46,6%, respetivamente, o que significa que as NPs apresentaram uma libertação controlada do fármaco [39] (Tabela 9). O estudo de permeação *ex vivo* utilizando mucosa nasal porcina mostrou que as QTT-NPs de cloridrato de BUS demonstraram ter uma maior percentagem de fármaco permeado através da mucosa nasal, podendo dever-se a uma maior capacidade de mucoadesão e também a uma forte interação iónica a um grupo amino do QTT com locais carregados negativamente nas membranas celulares e junções de oclusão das células epiteliais da mucosa, de modo a permitir a sua abertura transitória. Foram feitos também estudos comportamentais *in vivo* em ratos para avaliar a ansiedade, nomeadamente o teste do labirinto. Aqui os ratos estão sujeitos a dois braços, um aberto com exposição solar e o outro fechado, ou seja com pouca ou nenhuma exposição solar. Assim, caracteristicamente, animais deprimidos têm tendência em manter-se nos braços fechados (tal como pessoas deprimidas quando demonstram vontade de estar isoladas e em zonas escuras). Com este estudo, concluiu-se que ratos tratados com as QTT-NPs mostraram o maior tempo de residência no braço aberto do labirinto em comparação com outros grupos. O  $C_{\text{máx}}$  cerebral de BUS após administração IN de QTT-NPs (797,46 ng/mL) foi superior ao da solução de BUS IN ou IV (417,77 ng/mL e 384,15 ng/mL respetivamente) (Tabela 9). A DTE% e DTP% foram 79 % e 96%, respetivamente de QTT-NPs [39] (Tabela 8), podendo-se concluir que a entrega IN de BUS em NPs acabou por ser mais eficaz do que a administração IV, com uma percentagem de transporte direto ao cérebro considera alta.

Num outro estudo [44] tinham como objetivo desenvolver uma ME de cloridrato de BUS para a administração IN, com o intuito de melhorar a sua biodisponibilidade e fornecer elevadas concentrações de fármaco ao cérebro. Nesta ME usou-se QT, hidroxipropil ciclodextrina, miristato de isopropilo, Tween 80 (polisorbato derivados dos ésteres do sorbitano), propilenoglicol, e água. Os resultados mostraram que ME mucoadesivas são seguras e adequadas para administração IN, uma vez que a biodisponibilidade em estudos *in vivo* aumentou significativamente em comparação com uma solução IN, atingindo o pico de concentração plasmática em 15 min. Os valores de DTE% e DTP% obtidos com a ME IN foram 86,6% e 88%, respetivamente (Tabela 8). Com estes resultados podemos concluir que a ME

mucoadesiva de BUS poderá contribuir para uma diminuição de dose e frequência de dosagem e possivelmente para maximizar o efeito terapêutico [44].

#### 4.1.2.2. Clobazam

O clobazam é um derivado de benzodiazepina que possui um metabolito ativo – o norclobazam [10]. Ambos são agonistas parciais dos recetores GABA, ou seja, ligam-se alostericamente ao recetor GABA-A [49]. A molécula é lipofílica e apresenta uma elevada ligação proteica, o que aumenta a sua distribuição sistémica na gordura e causa efeitos adversos, tais como distúrbios gastrointestinais, espasmos musculares, e batimento cardíaco irregular devido à exposição sistémica. Uma administração oral prolongada do fármaco causa cerca de 10 vezes mais uma acumulação do seu metabolito ativo no organismo, podendo causar toxicidade [10]. Em pessoas com estados de ansiedade, que necessitam do seu uso prolongado, pode causar dependência [10].

Florence et al. teve como objetivo desenvolver e caracterizar uma ME mucoadesiva de clobazam (CZMME) para avaliar o transporte do fármaco para o cérebro, diminuindo assim a sua distribuição sistémica e, conseqüentemente, o potencial para efeitos adversos. A CZMME era composta por carbopol, Capmul MCMC (gliceril mono e dicaprato), Acconan CC6, Tween 20 (polisorbato derivados dos ésteres do sorbitano) e água destilada. O carbopol aumenta o transporte paracelular abrindo as junções de oclusão localizadas nas células apicais, traduzindo-se numa maior absorção do fármaco [10]. Em relação à viscosidade, a microemulsão não-mucoadesiva obteve 7.73cP e a microemulsão mucoadesiva 25.8 cP, isto porque o carbopol, para além de ser um polímero mucoadesivo, tem também função viscosificante. O tamanho de gotícula foi de 20 nm, PDI 0,181 e potencial zeta de -15mV (Tabela 6) [10].

Em termos farmacocinéticos, a razão cérebro/sangue em murganhos foi mais elevada em todos os tempos do estudo com administração IN de CZMME, havendo uma maior e mais prolongada retenção do fármaco ao longo do tempo no local de ação, comparando com a microemulsão de clobazam (CZME). Para além disso, em termos gerais a distribuição do fármaco a nível sistémico foi menor quando administrado IN, tendo sido maior a sua distribuição no cérebro do que a administração IV (Tabela 9) [10,14].

Florence et al. demonstrou, assim, uma rápida e efetiva entrega ao cérebro com a microemulsão de clobazam com adição de um agente mucoadesivo (CZMME) no murganho,

podendo ser uma alternativa à administração intravenosa no tratamento de crises de ansiedade.

### **4.1.3 Fármacos ansiolíticos e antidepressivos**

#### **4.1.3.1. Venlafaxina**

A venlafaxina (VLF) pertence à classe terapêutica SNRI e apresenta baixa biodisponibilidade oral bem como um tempo de semivida curto de 4 - 5 h [28,50]. É ainda substrato da glicoproteína P, sendo por isso bombeada para fora do cérebro, o que diminui a sua biodisponibilidade nesse órgão [50]. A sua eficácia depende ainda da presença contínua no local de ação por um período de tempo prolongado [51].

Por forma a contornar estas limitações, [28] investigaram a utilidade da administração IN de nanopartículas de QT carregadas com VLF para melhorar a sua chegada ao cérebro em comparação com a infusão IV. As nanopartículas de VLF foram formuladas com a técnica de gelificação iónica usando QT, TPP e ácido acético glacial. O tamanho das partículas foi de 167 nm, ZP de +23,83 mV, PDI de 0,367, como verificado na Tabela 6 [28]. Os resultados relativos ao perfil de libertação da VLF mostraram duas fases de lançamento da VLF, a fase inicial, responsável pela libertação de 44,3% de VLF das NPs em 2 h, seguida de uma libertação lenta do fármaco durante 24 h. Um estudo de permeação *ex vivo* utilizando membrana da mucosa nasal do porco mostrou que as NPs de QT-VLF eram capazes de permear a membrana três vezes mais do que uma solução de VLF. Estudos *in vivo* de farmacocinética demonstraram que o DTE (508,59%) e o DTP (80,34%) (Tabela 8) foram elevados, o que comprova que as NPs de QT tiveram uma elevada eficiência no direcionamento de VLF para o cérebro, derivada da sua capacidade mucoadesiva à mucosa nasal. Adicionalmente, em estudos *in vivo* de farmacodinâmica as NPs de QT aumentaram significativamente o tempo total de natação e escalada, e diminuíram o tempo de imobilidade, em comparação com os grupos controlo.

Já em [40] prepararam NPs de alginato carregadas com VLF para administração IN. Estas NPs tiveram como tamanho de partícula 174 nm, PDI 0,391, pH entre 5,7 e 6,12, e PZ + 37 mV, conforme representado na Tabela 6. A concentração de fármaco no cérebro observou-se aumentada quando administrada a formulação IN, numa relação cérebro/sangue de 0,1091, em comparação com o fármaco livre administrado por via IV e IN, para as quais foi de 0,0293 e 0,0700, respetivamente, como observado na Tabela 9. Estes dados demonstram também que a concentração plasmática de VLF diminui quando administradas as NPs por via IN [40]. O DTE% foi quase duas vezes maior de VLF AG-NPs IN em comparação com a

solução VLF IN, o que demonstrou que a formulação nanoparticulada mucoadesiva é mais benéfica na absorção de fármacos pelo nariz para o cérebro [40]. Já os estudos farmacodinâmicos revelaram a eficácia de VLF AG-NPs para entrega IN ao cérebro para o tratamento da depressão. Em estudos de natação forçada, em comparação com o grupo controlo, os antidepressivos prolongaram o comportamento direcionado à fuga e reduziram significativamente a duração da imobilidade [40].

Num outro estudo, de [50], as NPs simples desenvolvidas, compostas por PLGA e álcool de polivinílico, em que o tamanho de partícula é de 206 nm, o PDI de 0,041 e o PZ de -26,5 mV (Tabela 6) mostraram maior capacidade de atingir o cérebro após a administração IN, que as NPs funcionalizadas, que tinham adicionalmente um peptídeo específico agonista dos recetores da transferrina. A razão apontada para este facto foi o transporte das NPs funcionalizadas para o cérebro ser realizado por endocitose mediada por recetores, demorando mais tempo que as NPs simples, que foram transportadas por transporte facilitado e administração IN. A distribuição *in vivo* de NPs de PLGA carregadas com VLF foi determinada em ratos. Observou-se que a transferência das NPs mediadas pelo recetor têm melhor distribuição no cérebro através da administração IN e não são afetadas pelas bombas e efluxo de P-gp presentes na BHE [11,50].

Os transportadores de glicose tipo I (GLUT1) são responsáveis pelo transporte da glicose para o cérebro e encontram-se presentes na BHE. Desta forma, num outro estudo [52] estudaram a ligação da VLF a uma molécula de glicose (VLF-G), por forma a haver um transporte facilitado do complexo formado após administração IV. Foi introduzido ainda um sistema de dissulfeto de tiamina (TDS) no complexo VLF-G de modo a evitar a libertação precoce da VLF. Foram assim administradas, por via IV, a murganhos, 2 soluções contendo 2 conjugados diferentes: venlafaxina-glicose (VLF-G) ou sistema dissulfeto de tiamina com o conjugado venlafaxina-glicose (VLF-TDS-G). O conjugado VLF-TDS-G aumentou significativamente a concentração de VLF no cérebro em comparação com o conjugado VLF-G, e demonstrou ter um bom direcionamento cerebral [52]. Assim, o conjugado VLF-TDS-G apresentou-se como promissor de entrega eficaz por via de administração IV.

Ora para uma eficaz administração IN, foi relatado em estudos que as NPs de QT abrem transitoriamente as junções de oclusão devido à interação do QT com a via da proteína quinase C e por isso conseguem atingir o cérebro de uma forma bastante eficaz em comparação com as NPs de alginato e outras NPs funcionalizadas [28,40,50]. Os resultados farmacodinâmicos também demonstraram o efeito terapêutico nos ratos e murganhos. Assim,

as NPs de QT carregadas com VLF demonstraram ser potencialmente promissoras no tratamento da depressão [28].

#### **4.1.3.2. Duloxetina**

A duloxetina (DLX) é um fármaco pertencente à classe SNRIs e sofre elevado metabolismo de primeira passagem hepático e tem uma biodisponibilidade reduzida, de apenas 50% [26].

Para contornar estes problemas, Alam et al. desenvolveram DLX-NLS para administração por via IN. Os NLS eram compostos por monoestearato de glicerilo, Capryol PGMC, sais biliares, taurocolato de sódio, manitol, pertecnato de sódio e cloreto estanoso di-hidratado. No entanto, os autores não fizeram a caracterização da formulação, o que deixa questões acerca de pelo menos a homogeneidade e o tamanho de partícula do nanossistema desenvolvido, características que podem influenciar grandemente a absorção e biodisponibilidade de fármaco.

A administração IN dos NLS de DLX foi de 10,75% ID/g enquanto que da solução de DLX deu origem a uma concentração seis vezes maior de DLX no cérebro (0,82% ID/g) quando comparada com a administração IV de uma solução de fármaco (0,134% ID/g), podendo por este motivo afirmar-se que a chegada de fármaco ao cérebro quando administrado por via IV é muito menor e, por este motivo necessitamos de uma maior concentração de fármaco como forma de prever a perda do mesmo na circulação sistémica e efeito de primeira passagem [26]. O DTP (86,80%) e DTE (758%) (Tabela 8) sugeriram que a formulação DLX-NLS tem uma melhor eficiência de direcionamento ao cérebro do que a solução DLX (DTP = 65%; DTE = 287%) quando administrada por via IN. Em relação à administração de DLX por via IV, esta demonstrou ser pouco eficaz, uma vez que apenas pequenas quantidades de fármaco foram detetadas no cérebro [26].

#### **4.1.3.3. Paroxetina**

A paroxetina pertence aos SSRIs, apresenta baixa biodisponibilidade oral (inferior a 50%) e sofre um extenso efeito de primeira passagem [9,12]. Exibe ainda um elevado potencial para interações fármaco-fármaco, principalmente quando administrada em regimes de politerapia [12].

Por forma a ultrapassar alguns destes problemas, [12] estudaram a eficiência de entrega direta ao cérebro de paroxetina associada a um outro fármaco, o borneol (Bor). O borneol é um composto natural que já demonstrou eficácia na abertura de canais na BHE, ou seja, acredita-se que se trate de uma modulação dos transportadores ABC, por inibição competitiva da P-gp e as proteínas de junções de oclusão, reduzindo o efluxo de fármacos que sejam substratos da mesma [12,37,53]. É um processo reversível caracterizado por uma transitória e rápida penetração da BHE. Esta coadministração de Bor com o fármaco funcionará de uma forma dose e tempo dependente, tendo sido por isso adicionado à nanopartícula de modo a melhorar o fornecimento do fármaco ao cérebro [53]. A paroxetina foi incorporada juntamente com o borneol em NP lipídicas contendo Lauroglycol™ 90, Precirol® ATO 5, Tween 80 (polisorbato derivados dos ésteres do sorbitano) e água. Apresentou um tamanho de partícula de 160 nm, um PDI de 0,273 e um PZ de +11 mV (Tabela 6). Os estudos de permeação em células RPMI 2650 (células nasais humanas) revelaram um aumento da permeação de fármaco de 2,57 vezes quando comparando os TLN com uma suspensão de paroxetina.

A administração IN dos TLN carregados com borneol (e paroxetina, BorTLN) a murganhos permitiu uma exposição cerebral 63% maior (dada por AUC) do que a injeção IV, enquanto que a administração de uma solução de paroxetina livre por via IN apenas aumentou a exposição em 49%. Assim, BorTLN parece ser uma boa estratégia para aumentar a entrega intranasal ao cérebro de fármacos lipofílicos, como é o caso da paroxetina. Foi ainda observado que a exposição do pulmão aos fármacos diminuiu quando estes foram encapsulados, podendo contribuir para uma diminuição dos efeitos adversos.

Foram ainda realizados ensaios de farmacodinâmica em ratos deprimidos, e o tratamento com os TLN por via IN demonstrou uma significativa melhoria nos seus comportamentos em relação à suspensão de paroxetina [9]. A nível bioquímico, comprovou-se ainda que os TLN ajudaram a aumentar os níveis de glutathione e a diminuir os níveis de TBARS [9].

#### **4.1.4. Outras classes de fármacos**

##### **4.1.4.1. Baicaleína**

A baicaleína (BA) é o flavonóide natural mais ativo encontrado nas raízes secas de *Scutellaria baicalensis georgi*, apresentando efeitos benéficos a nível do SNC e imunológico [3]. Chen et al. produziram NLS compostos por monoestearato de glicerilo, poloxâmico 188 e

1,2-dipalmitoil-sn-glicero-3-fosfolina e funcionalizados com o péptido PGP (PGP-BA-NLSs), ou não (BA-NLSs) com um PZ de -14 mV (BA-NLSs) e -13 mV (PGP-BA-NLSs) com pH de 5,5 para ambas (Tabela 6) [3].

Foram estudadas em ratos, após administração intraperitoneal das formulações, alterações nas concentrações de lactato desidrogenase (LDH), uma vez que em situações depressivas é comum ocorrer alterações hormonais que levam a uma regulação negativa da LDH, o que causa um acúmulo de lactato no cérebro resultante da fermentação láctica. Tanto os PGP-BA-NLSs com os BA-NLSs aumentaram o efeito da BA na redução da libertação de LDH, comparando com uma solução de fármaco, sem diferença significativa entre tratamentos [3].

Foram feitos ainda ensaios farmacodinâmicos, nos quais ambos os tipos de NLS mostraram diminuir o tempo de imobilidade, aumentar o tempo de escalada e aumentar o tempo de natação, sendo as PGP-BA-NLSs mais eficazes que as BA-NLSs. Após observação da distribuição da BA no cérebro, observou-se que após administração dos NLS esta se encontrou em maior concentração na amígdala basolateral do cérebro, uma região cerebral associada a distúrbios emocionais e psiquiátricos [3]. Todos estes resultados significam que a modificação dos NLSs com PGP pode ser benéfica na produção de um efeito antidepressivo [3].

#### **4.1.4.2. Icarina**

A icarina é o principal componente ativo das partes aéreas secas da planta *Epimedium brevicornum Maxim* [4]. Apresenta efeitos antitumorais, protetores cardiovasculares, osteogénicos, neuroprotetores e antidepressivos [4]. Foram já feitos vários estudos com icarina, tendo-se concluído que esta é muito pouco absorvida após administração oral [4].

Em [4] foi estudada a entrega IN de icarina através de um sistema composto de nanohidrogel termossensível (icarina-NGSTH), de forma a melhorar a atividade antidepressiva e a aumentar a biodisponibilidade deste fármaco. Utilizou-se um poloxâmico para formar um hidrogel *in situ* termossensível. Estes hidrogéis prolongam o tempo de libertação do fármaco e, consequentemente, podem aumentar a sua biodisponibilidade, uma vez que há mais tempo disponível para a absorção ocorrer na cavidade nasal. O nanogel era também composto por, Tween 80 (polisorbato derivados dos ésteres do sorbitano) e Span 80 (polisorbato de ésteres de sorbitano com propriedades tensioativas). A formulação adquiriu um tamanho de partícula de 71 nm, um PDI de 0,50 e um PZ de -19 mV (Tabela 6).

Ao nível da farmacocinética, foi observada a distribuição *in vivo* dos nanogeis de icarina no cérebro de murganhos e ratos, após administração IN. Os ratos e murganhos administrados com este sistema foram comparados com ratos e murganhos nos quais se realizou uma administração crônica de fluoxetina, um antidepressivo de eficácia conhecida [4]. Após administração IN do sistema Icarina-NGSTH ao fim de 5 minutos conseguiu-se observar uma fluorescência a nível cerebral, sendo esta ainda mais forte após 30 min, o que nos pode indicar que o fármaco chega ao cérebro de uma forma rápida e por isso também terá um efeito mais rápido.

Em relação aos ensaios farmacodinâmicos, com a administração IN da formulação desenvolvida o tempo de imobilidade dos murganhos encontrou-se diminuído, e como outros comportamentos depressivos foram omitidos. A dose de icarina-NGSTH administrada foi apenas um quinto da dose administrada de fluoxetina, e um décimo da solução de icarina, o que comprovou que a icarina em nanogeis apresenta efeitos antidepressivos promissores [4]. Os mesmos testes comportamentais foram feitos em ratos e obteve-se a mesma taxa de sucesso. A IL-6, uma citocina pró-inflamatória mostrou estar aumentada em situações de depressão, devido à neuroinflamação que ocorre. Também se observou que o sistema icarina-NGSTH regulou os níveis de testosterona e diminuiu a expressão de interleucina 6 (IL-6) no plasma com uma dose mais baixa (Tabela 9) [4,54,55].

#### **4.1.4.3. Tramadol**

O tramadol (TRM) é um fármaco analgésico central com baixa afinidade para os recetores opióides, apresentando o seu metabolito maior afinidade para os mesmos. Também se caracteriza por inibir os recetores de noradrenalina (NE) e 5-HT [29].

O estudo realizado por [29] teve como objetivo a administração IN de NPs de tramadol, avaliando a sua eficácia por administração IN. As NPs desenvolvidas foram compostas por *Pluronic* F-127 e tripolifosfato (TPP). Estas NPs foram também incorporadas num gel composto por cloreto de belzalcónio e *Pluronic* F-127. Obtiveram um tamanho de partícula de 152 nm, um PDI de 0,143 e um PZ de 31 mV (Tabela 6). Foram realizados ensaios farmacodinâmicos em ratos, incluindo teste de natação forçada, de atividade locomotora, de imobilidade, de variação de peso corporal e de preferência de glicose, nos quais foram avaliados os resultados após administração crônica das NPs formuladas, em solução ou em gel, e que foram comparadas com uma solução salina de TRM e gel de TRM. Em termos farmacodinâmicos, os ratos administrados apenas com a solução salina de TRM não

demonstraram alterações significativas na sua imobilidade, enquanto os ratos onde foram administradas as NPs de TRM fez com os ratos diminuíssem a imobilidade, aumentassem a atividade locomotora e o peso corporal [29].

Foram ainda feitas determinações de parâmetros bioquímicos nos cérebros dos animais, e concluiu-se que o gel de NPs de TRM pode diminuir os níveis de nitrito e malondialdeído em comparação com a solução salina de TRM. Os níveis de GSH e catalase também foram medidos e verificou-se um aumento quando administradas as NPs de TRM em gel [29].

#### **4.1.4.4. Edaravona**

A edavarona [34] é um fármaco que atua como neuroprotetor, eliminando os radicais livres e protegendo a membrana neuronal de dano oxidativo. Por esta razão é usada no tratamento da esclerose lateral amiotrófica, mas como os processos oxidativos têm também um papel preponderante na depressão e ansiedade, ganhou interesse recentemente para o tratamento destas patologias [47].

Em Qin et al. foram usados lipossomas modificados com o peptídeo RGD (Arg-Gly-Asp) por via de uma administração intraperitoneal. Este peptídeo tem como vantagem a ligação com leucócitos e desta forma a penetração da BHE em casos de neuroinflamação, encontrada na depressão. Estudou-se o uso do peptídeo RGD cíclico, que demonstra ter ainda mais afinidade para recetores expressos na superfície dos leucócitos que o não cíclico.

Neste estudo foi administrada uma endotoxina bacteriana (LPS) de modo a comprometer o comportamento social de ratos pela produção de citocinas inflamatórias como a IL-6, que causa distúrbios neuropsiquiátricos e depressão. Foram preparados 3 tipos de lipossomas: lipossomas compostos por edaravona, peptídeo cíclico cRGD, fofatidilcolina de soja, 1,2- dipalmitoil-sn-glicero-3-fosfocolina, colesterol (cRGD-ERLs); lipossomas simples compostos apenas por edaravona e colesterol; e lipossomas compostos pelo peptídeo cRGD, fofatidilcolina de soja, 1,2- dipalmitoil-sn-glicero-3-fosfocolina, colesterol. Os lipossomas cRGD-ERLs demonstraram ter mais eficácia que as restantes formulações no aumento da mobilidade no teste de natação forçada. Notavelmente, a administração de cRGD-ERLs atenuou significativamente as concentrações e diminuiu a secreção de IL-6 em resposta ao LPS, sugerindo que a edaravona pode reprimir a produção de citocinas pró-inflamatórias como um eliminador de radicais livres [47].

#### 4.1.4.5. Carbamazepina

A carbamazepina (CBZ) é um fármaco antiepiléptico e ansiolítico [56]. A CBZ mostra sua atividade ansiolítica por meio da modulação de neurotransmissores mediados por adenosina para alterar a corrente iônica pós-sináptica [56]. A baixa solubilidade aquosa e o extenso metabolismo hepático manifestam-se com uma absorção lenta, variável e dependente da velocidade de dissolução nos fluidos do trato gastrointestinal após administração oral [56].

Por forma a melhorar a entrega deste fármaco ao cérebro, Khan et al. investigou o potencial dos TLNs com carbamazepina (CBZ-TLNs) por administração intraperitoneal [56]. Os CBZ-TLNs otimizados demonstraram tamanho de partícula de 97,7 nm, PDI de 0,27 e potencial zeta de -22 mV (Tabela 6). Ensaio de libertação *in vitro* mostraram que os CBZ-TLNs exibiram um perfil de libertação bifásica, com uma libertação do fármaco mais rápida nas 4 h iniciais comparativamente com a dispersão de CBZ.

Foram usados murganhos para avaliar a atividade ansiolítica, sendo feita uma administração por via intraperitoneal. CBZ-TLNs aumentaram significativamente a AUC de CBZ (520,4  $\mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{mL}$ ) no cérebro em comparação com a dispersão de CBZ (244,9  $\mu\text{g} \cdot \text{h} / \text{mL}$ ) (Tabela 8). Adicionalmente, CBZ-TLNs resultou numa concentração mais alta de CBZ no plasma e no cérebro em cada ponto de tempo do que a dispersão de CBZ. Além disso, as concentrações cerebrais de CBZ-TLNs nos mesmos pontos de tempo eram muito maiores do que suas concentrações plasmáticas [56].

A atividade ansiolítica em estudos farmacodinâmicos também demonstrou a superioridade dos CBZ-TLNs em relação à dispersão de CBZ [56]. Os CBZ-TLNs apresentaram ainda melhores resultados quando comparados ao tratamento com diazepam.

#### 4.1.4.6. Riluzole

O riluzole é um fármaco que atua reduzindo a libertação do glutamato na fenda sináptica, o que dificulta a ativação dos recetores de glutamato, protegendo os neurónios da dopamina. Também ajuda na redução do stress oxidativo e na melhoria da memória [1]. Todos estes fatores estão relacionados com uma potencial atividade ansiolítica. No entanto, este fármaco sofre um extenso efeito de primeira passagem pela CYP1A2, o que dificulta a eficácia clínica. Para contornar estes problemas, [1] desenvolveram NP de quitosano. O uso de quitosano está descrito como tendo a capacidade de favorecer a força mucoadesiva das NPs, bem como o aumento da absorção, melhorando assim a entrega do fármaco ao cérebro.

Para além disto, como foi dito anteriormente, estas NP facilitam a abertura transitória das junções estreitas, bem como previnem a degradação do fármaco encapsulado [1]. As NP foram ainda funcionalizadas com transferrina, faz com que as NPs de RIZ atravessem a BHE por transcitose. Isto acontece porque os recetores de transferrina estão amplamente espalhados pelas células endoteliais capilares cerebrais, que estão envolvidas no processo de transcitose. Por este motivo, a transferrina pode atravessar livremente as regiões intactas da BHE. As NPs desenvolvidas (RIZ-Tf CSNPs) foram caracterizadas, tendo-se obtido um tamanho de partícula de 207 nm e um PDI de 0,406 (Tabela 6).

Em ensaios de farmacodinâmica, foi administrado haloperidol em todos os ratos do estudo, antes da administração de qualquer formulação, para indução de sintomas de ansiedade, uma vez que o haloperidol leva à degradação neuronal, o que produz stress oxidativo. Com a administração de RIZ-Tf CSNPs IN, os ratos apresentaram uma melhoria mais acentuada nos efeitos neurológicos em comparação com os grupos controlo, tratamento com haloperidol e com haloperidol juntamente com solução IN de RIZ [1]. Em termos bioquímicos, no grupo em que apenas foi administrado haloperidol, mostrou níveis reduzidos de GSH e aumento de malondialdeído. Em relação às restantes formulações, mostraram melhores resultados, principalmente a formulação de RIZ-Tf CSNPs [1]. Já os níveis de TBARS, encontraram-se mais baixos em ratos tratados com as RIZ-Tf CSNPs do que quando administrada a solução de RIZ [1].

Em estudos *in vivo* de farmacocinética, as NPs desenvolvidas mostraram uma captação melhorada do fármaco por via IN, tendo o uso de transferrina se mostrado como uma vantagem adicional, que aumentou a eficiência de direcionamento do fármaco ao cérebro, comparando com a solução de RIZ IN e a solução de RIZ IV. De acordo com os estudos feitos, estas NPs de RIZ-Tf terão um elevado potencial terapêutico para entrega IN [1].

#### **4.1.4.7. Berberina**

A Berberina (BBH) é um alcalóide encontrado em variadas plantas medicinais, tais como a *Coptis chinensis*, sendo isolada principalmente da casca das suas raízes [57]. Tem conhecidas propriedades medicinais, tais como ação antioxidante, anti-inflamatórias, hepatoprotetoras, entre outras. Tem apresentado estudos revelando que a BBH tem a capacidade de inibir a iMAO-A, enzima responsável para degradação de NE e 5-HT, no entanto apresenta pouca biodisponibilidade [58–60].

Em [30] estudaram a incorporação de berberina num gel termossensível. Esse gel apresenta características como alta absorção de fluidos e baixa tensão superficial, que levam a uma boa biocompatibilidade e elevada dosagem de fármaco, características que lhe são dadas pelos polímeros dos quais é composto (poloxâmeros 407 e 188, que são copolímeros não iônicos constituídos por uma cadeia hidrofóbica de polioxipropileno e duas cadeias hidrofílicas de polioxietileno). Antes da preparação do sistema de hidrogel os autores melhoraram a solubilidade da berberina, recorrendo à utilização de ciclodextrinas. Foi feito primeiramente um complexo de inclusão BBH/HP- $\beta$ -CD, e depois este complexo foi incorporado no hidrogel termorresponsivo de poloxâmeros. As interações intermoleculares formadas entre as HP- $\beta$ -CD e os poloxâmeros P407 e P188 resultaram na formação de uma matriz supramolecular [30].

Em estudos de farmacocinética, em ratos, foram usados dois grupos, em que num dos grupos administraram um sistema de inclusão do complexo de hidrogel termossensível BBH/HP- $\beta$ -CD numa dose de 0,15 mg/kg IN, e no outro grupo apenas o complexo de inclusão BBH/HP- $\beta$ -CD numa dose de 5 mg/kg intragástrica (IG) [30]. O sistema hidrogel BBH/HP- $\beta$ -CD demonstrou ser um tratamento de maior eficácia, e eficácia mais rápida, que o sistema de inclusão BBH/HP- $\beta$ -CD IN, comprovado pelos valores obtidos de  $C_{m\acute{a}x}$  e AUC (Tabela 8) no hipocampo, que foram superiores.

Fez-se ainda um outro estudo, administrando-se primeiramente reserpina a ratos. A reserpina é conhecida por esgotar os neurotransmissores monoamínicos nas sinapses e por isso induzir comportamentos semelhantes à depressão [30]. Esta administração causou uma notável diminuição nos níveis de 5-HT e NE no hipocampo dos ratos, e 5-HT, NE e DA no estriado, em comparação com o grupo controlo. Para reverter estes efeitos, foi administrada por via intragástrica fluoxetina, o complexo de inclusão BBH/HP- $\beta$ -CD por administração intragástrica e o sistema de hidrogel BBH/HP- $\beta$ -CD por administração IN, e todos eles restauraram a disfunção de 5-HT, NE e DA induzida pela reserpina. No entanto, o hidrogel BBH/HP- $\beta$ -CD IN teve uma eficácia superior.

Outros aspetos que influenciam a eficácia dos estudos são a sua duração, o modelo animal utilizado e também a não determinação de valores farmacocinéticos para evidenciar a eficácia que podem ter demonstrado por efeitos farmacodinâmicos.

## **4.2. ANÁLISE GERAL**

### **4.2.1. CARACTERÍSTICAS DA FORMULAÇÃO**

Tendo a grande maioria dos artigos analisados optado por incorporar o fármaco em estudo num nanossistema, faz sentido fazer uma análise geral das características da formulação reportadas. Estas características incluíram: o tamanho de partícula, o índice de polidispersão (PDI), o potencial zeta (PZ), o pH e o tipo de formulação, estando resumidas na Tabela 6.

**Tabela 6.** Características dos nanossistemas desenvolvidos por todos os artigos analisados.

Nanossistema		Formulação		Referências	
Tamanho de partícula (nm)	PDI	PZ (mV)	pH		
NA	NA	NA	5,5	Solução de Ciclodextrinas	[48]
20	0,181	-15	5 – 6	Microemulsão Mucoadesiva	[10]
16	0,168	-8		Microemulsão Não mucoadesiva	
167	0,367	24	5,12	Nanopartícula polimérica	[28]
174	0,391	37	5,7 -6,1		[40]
130	ND	ND	ND	Nanopartícula lipídica	[26]
152	0,143	31	ND	Nanopartícula polimérica	[29]
129	ND	-23	ND	Lipossomas	[61]
133		-22			
206	0,447	ND	ND	Nanopartículas poliméricas	[39]
227	0,483				
215	0,214	17	5 a 5,5	Nanopartículas poliméricas	[7]
58	0,339	-33	ND	Nanoemulsão	[9]
ND	ND	-14	5,5	Nanopartículas lipídicas	[3]
		-13		Nanopartículas lipídicas com um peptídeo	
116	0,057	-23	ND	Nanopartículas poliméricas	[41]
98	0,270	-22	ND	Nanoemulsão	[56]
174	0,264	ND	ND	Nanopartículas poliméricas	[4]
207	0,406			Nanopartículas poliméricas ligadas a transferrina	
74	0,150	-19	ND	Nanogeis	[4]
160	0,273	11	ND	Nanopartículas lipídicas	[12]

Índice de polidispersão (PDI); Não aplicável (NA); Nanopartícula (NP); Não determinado (ND); Potencial zeta (PZ).

A maioria dos artigos mencionou o tamanho de partícula, o PDI e o PZ, tendo outros não feito nenhuma menção a estes aspetos, que acabam por ser bastante importantes, pois vão influenciar a absorção e, conseqüentemente, a biodisponibilidade dos fármacos encapsulados.

Para que haja uma entrega mais eficaz do fármaco, é necessário que o tamanho de partícula se encontre na gama nanométrica. Além disso, formulações que apresentem um menor tamanho de partícula têm menos resistência à penetração nas membranas mucosas [11].

Diretamente relacionado com o tamanho de gotícula está o PDI, que é definido como o desvio padrão da distribuição do diâmetro das partículas dividido pelo diâmetro médio da *partícula* [62]. Normalmente é usado para estimar a uniformidade do tamanho das partículas, sendo muito importante na farmacocinética de medicamentos, uma vez que um valor mais baixo indica uma maior probabilidade de uma absorção mais uniforme, e um valor mais alto significa que na formulação existem partículas de maior tamanho, o que pode levar a irregularidade farmacocinética e variabilidade no resultado terapêutico. Normalmente, é recomendado que o PDI seja inferior a 0,5 [14], o que se verifica em todos os artigos no qual estes parâmetros foram analisados, estando os dados transcritos na Tabela 6.

A carga da superfície dos nanossistemas também pode afetar a penetração dos mesmos na BHE, ou através da mucosa nasal [37]. Esta pode ser determinada através da medição do PZ. As membranas da mucosa nasal estão carregadas negativamente, por isso moléculas carregadas positivamente são mais suscetíveis de interagir com a mucosa nasal através de forças electroestáticas. Isto causará um aumento do tempo de residência e bioadesão da formulação ao epitélio nasal. Por esta razão, muitos dos nanotransportadores apresentam carga positiva, de forma a aumentar a biodisponibilidade das moléculas veiculadas [11].

Nanossistemas com PZ entre -10 e +10 mV são considerados neutros, enquanto que nanopartículas com PZ superior a +30 mV ou inferior a -30 mV são consideradas fortemente catiónicas e fortemente aniónicas, respetivamente. Como as membranas são carregadas negativamente, o PZ afeta a capacidade de uma nanopartícula permear as membranas. Na revisão feita apenas dois artigos apresentam formulações com PZ acima de +30 mV e abaixo de -30 mV, o que significa que a maioria das formulações são consideradas neutras, conseguindo permear com alguma eficácia as membranas [63].

E sendo que na maior parte dos artigos optou-se por se fazer administração IN das formulações desenvolvidas, para que esta possa ser adequada as formulações devem cumprir

determinados requisitos, como o pH, que deve estar entre 5.0 e 6.0, de acordo com o pH da mucosa nasal [20], por forma a não causar irritação ou outro tipo de dano. A viscosidade é também um fator bastante relevante na administração IN, sendo que quanto mais viscosa for a preparação mais tempo se encontra em contacto com a mucosa nasal, no entanto pode haver casos em que a viscosidade é demasiado elevada e isso leve à diminuição da difusão do fármaco a partir da preparação [14,20]. Curiosamente, na maioria dos artigos o pH e a viscosidade são as duas características menos mencionadas, o que poderá levantar a questão da adequação ou não das preparações desenvolvidas para a via intranasal. Dos artigos nos quais foram relatados valores de pH (Tabela 6), estes variavam entre 4,62 e 7,00, estando adequado para a fisiologia da mucosa nasal.

#### **4.2.2. FARMACOCINÉTICA E FARMACODINÂMICA *IN VIVO***

Na maioria dos estudos *in vivo*, usando ratos ou murganhos, foram feitos ensaios farmacodinâmicos e/ou farmacocinéticos para avaliar o desempenho das formulações após administração por várias vias.

Nos estudos de farmacocinética, por forma a avaliar a quantidade de fármaco que foi direcionado para o cérebro, foi feita a sua quantificação. Na Tabela 7 encontra-se apresentado, de acordo com o respetivo artigo, o modelo animal onde foi avaliado o direcionamento do fármaco, e o método de quantificação utilizado. Foram usadas várias técnicas para quantificar as amostras de sangue (distribuição sistémica) e cérebro (direcionamento para o local de ação desejado), nomeadamente a cromatografia líquida de elevada precisão (HPLC), a cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massa (GC-MS), cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massa (LC-MS/MS), cintigrafia e fluorescência. Muitos dos estudos realizados não quantificaram a quantidade de fármaco que chegou ao cérebro, avaliando apenas a farmacodinâmica, e por esse motivo os resultados não são tão completos.

**Tabela 7.** Animais usados na realização dos estudos farmacocinéticos e método de quantificação do fármaco no cérebro (quando aplicável).

REF	Farmacocinética		Farmacodinâmica
	Modelo Animal	Método de quantificação	Modelo animal
[48]	Rato	GC-MS	NA
[30]		LC-MS/MS	
[10]	Murganho	Cintigrafia	
[26]	Rato		
[28]		HPLC	Rato
[40]			NA
[44]			Rato
[39]			NA
[52]			Murganho
[56]	Rato e Murganho		NA
[1]	Rato	Rato	
[12]	Murganho	NA	
[61]	Rato	UPLC	Rato
[47]	NA	ND	
[29]			
[3]	Rato	Fluorescência	Murganho
[50]	Murganho		Murganho e Rato
[4]	Rato		
[9]	NA	ND	Rato
[41]			
[7]			

Cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC); Cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massa (LC-MS/MS); Cromatografia gasosa acoplada espectrometria de massa (GC-MS); Não Aplicável (NA); Não Determinado (ND); Referência (REF); Cromatografia líquida de ultra eficiência (UPLC).

A área sob a curva ROC (AUC) 0-t representa a exposição total do fármaco ao longo do tempo, de 0 a t (horas/minutos). Representa a variação da concentração de fármaco ao longo do tempo, tanto no cérebro como no sangue e serve para comparar se duas formulações atingem em igual extensão um tecido ou o plasma. O  $T_{máx}$  é o tempo que o fármaco leva até atingir a concentração máxima,  $C_{máx}$ , no local desejado (cérebro ou plasma/sangue) após administração. Estes valores encontram-se descritos na Tabela 9.

A percentagem de transporte direto (DTP%) e a eficiência de direcionamento do fármaco (DTE%) foram calculados para cada artigo através do AUC relatado (sempre que possível) e são apresentados na Tabela 8 [28,39]. DTE% é uma medida de transporte cerebral de fármaco por meio da administração IN, quando comparada com administração IV.

Já o DTP% é um rácio semelhante, que compara também a administração intranasal com a intravenosa, mas que representa a fração do fármaco que sofre um transporte direto para o cérebro. Valores de DTE% e DTP% mais elevados determinam que os fármacos apresentam melhor eficiência de direcionamento para o cérebro após administração IN que com a via IV, sendo que valores de DTE acima de 100% significam que o fármaco é mais eficazmente transportado para o cérebro pela via IN, e valores de DTP acima de 0% indicam que o fármaco é transportado pelas vias neuronais (vias diretas) [14,28,44].

Ambos apresentam fórmulas de cálculo como podemos ver abaixo:

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

E

$$DTP\% = \frac{AUC_{\text{cérebroIN}} - F}{AUC_{\text{cérebroIV}}} \times 100$$

Em que F é dado por:

$$F = \frac{AUC_{\text{cérebroIV}}}{AUC_{\text{sangueIV}}} \times AUC_{\text{sangueIN}}$$

[14]

**Tabela 8.** Valores de DTE e DTP calculados nos estudos feitos.

REF	Fármaco	Formulação	DTE (%)	DTP (%)
[48]	Buspirona	Solução de Ciclodextrinas	412,9%**	76%**
[10]	Clobazam	Microemulsão mucoadesiva e não mucoadesiva	70% MME** e 65% ME**	91% MME** e ME**
[28]	Venlafaxina	Nanopartícula polimérica	510,34%**	80%**
[52]		Solução	499%*	80%*
[40]		Nanopartícula polimérica	427,59%**	77%**
[26]	Duloxetina	Nanopartícula Lipídica	378,88%*	74%*
[39]	Buspirona	Nanopartículas com QTT	2594,11%*	96%*
[1]	Riluzole	Nanopartículas com QT	1138,39%**	91%**
[12]	Paroxetina	Nanopartículas lipídicas	232%**	57%**
		Nanopartículas lipídicas com borneol	388%**	74%**

Referências (REF); eficiência de direcionamento do fármaco (DTE); percentagem de transporte direto (DTP); venlafaxina (VLF); duloxetina (DLX); buspirona (BHU); quitosano (QT); quitosano tiolado (QTT); ciclodextrinas (CDs); \* Valores calculados usando a fórmula da secção 4.2.2.; \*\* Valores obtidos dos artigos originais.

**Tabela 9.** Parâmetros farmacocinéticos determinados em ensaios in vivo, em ratos e murganhos.

REF	C <sub>máx</sub> cérebro	C <sub>máx</sub> sangue/plasma	T <sub>máx</sub> cérebro	T <sub>máx</sub> sangue/plasma	AUC <sub>0-t</sub> cérebro	AUC <sub>0-t</sub> sangue/plasma
[48]	2,76 ± 1,0 ng/g	3,0 ± 0,5 ng/mL	30 ± 15 min	30 ± 10 min	711 ± 252 ng min/g	762 ± 218 ng min/mL
[10]	0,073 nM MME 0,063 nM ME	0,11 nM MME 0,085 nM ME	0,5h MME e ME	1h MME e ME	0,274 nM.h <sup>-1</sup> MME ; 0,222 nM.h <sup>-1</sup> ME	0,392 nM.h <sup>-1</sup> MME ; 0,342 nM.h <sup>-1</sup> ME
[28]	926,05 ± 32,79 ng/ml	5781,33 ± 200,24 ng/ml (plasma)	60 min	120 min	297259,8 ng/ml min	2007753 ng/ml min
[40]	742,5 ng/mL	6255,34 ng/mL	60 min	60 min	268,6 ug ml-1 h	2166,6 ug ml-1 h
[26]	10,75 % ID / g	6,45 % ID / g	ND	ND	111,69	68,91
[44]	283,66 ng/mL 421,55 ng/mL 489,48 ng/mL	206,69 ng/mL 391,14 ng/mL 450,85 ng/mL	10 min 10 min 10 min	10 min 15 min 15 min	15137,31 ng.min/mL 25113,87 ng.min/mL 35342,95 ng.min/mL	8167,51 ng.min/mL 12225,95 ng.min/mL 15220,16 ng.min/mL
[39]	797,46 ng/mL	254,59 ng/ml	120 min	120 min	4048,29 ng / ml min	917,1 ng / ml min
[52]	60,70 (VLF V-TDS-G)	110,81 (VLF V-TDS-G)	0,92h (VLF V-TDS-G)	ND	465,29 µg/ml h (VLF V-TDS-G)	388,09 µg/ml h (VLF V-TDS-G)
[52]	20,44 (VLF V-G)	103,09 (VLF V-G)	0,83h (VLF V-G)	0,25h (VLF V-G) e (VLF V-TDS-G)	211,18 µg/ml h (VFL V-G)	479,98 µg/ml h (VFL V-G)
[56]	101,4 µg/mL	22,7 µg/mL	ND	520,4 µg.h-2/mL	171,8 µg.h-2/mL	ND
[1]	2932,69 ng/mL (RIZ CSNPs IN) 4214,52 ng/mL (RIZ Tf CSNPs IN)	1671,65 ng/mL (RIZ CSNPs IN) 1776,52 ng/mL (RIZ Tf CSNPs IN)	1h (RIZ CSNPs IN) 1h (RIZ Tf CSNPs IN)	2h (RIZ CSNPs IN) 2h (RIZ Tf CSNPs IN)	37968,28 ng.min/mL (RIZ CSNPs IN) 64655,46 ng.min/mL (RIZ Tf CSNPs IN)	24350,61 ng.min/mL (RIZ CSNPs IN) 25319,08 ng.min/mL (RIZ Tf CSNPs IN)
[12]	0,0285 µg/g escitalopram (BorNLC) 1,37 µg/g paroxetina	0,384 µg/g escitalopram (BorNLC) 0,359 µg/g paroxetina	60min escitalopram (BorNLC) 5 min paroxetina	5 min escitalopram (BorNLC) 30 min paroxetina	6,25 µg min/mL escitalopram (BorNLC) 94,3 µg min/mL paroxetina	28,3 µg min/mL escitalopram (BorNLC) 68,8 µg min/mL paroxetina

Microemulsão mucoadesiva (MME); Microemulsão (ME); Não Determinado (ND); Referências (REF)

Em relação à farmacodinâmica, foram realizados testes de natação forçada, teste de atividade locomotora e testes de preferência de sacarose. Estes são os principais testes feitos ao nível da depressão.

O teste de natação forçada é um dos mais utilizados para verificar o tempo de imobilidade do animal. Geralmente, o animal deprimido apresenta maior tempo de imobilidade do que o animal normal. Após a administração das variadas formulações aos grupos de animais onde foi induzida depressão, obteve-se uma redução significativa do tempo de imobilidade, o que nos permite afirmar que a formulação chega ao cérebro e fornece a atividade antidepressiva por via IN, ou mesmo em alguns casos por via intraperitoneal.

Outro teste feito em alguns dos artigos desta revisão é o teste da atividade locomotora. Animais que se encontrem num estado deprimido são mais propensos a apresentar uma maior imobilidade em relação a ratos saudáveis ou que estejam a receber tratamento antidepressivo/ansiolítico [29]. Por último, o teste de preferência de sacarose é um teste em que é avaliado o consumo de sacarose durante o tratamento com antidepressivos ou ansiolíticos em comparação com grupos controlo, sendo que em animais sujeitos a tratamento antidepressivo/ansiolítico o consumo de sacarose não se encontra alterado, enquanto que em animais sem tratamento este consumo de sacarose vai encontrar-se aumentado [64]. No geral, em todos os estudos analisados foi demonstrada uma evolução positiva no comportamento dos animais, o que comprovava que o tratamento desenvolvido era mais eficaz em comparação com outras vias de administração/formulações.

## **5. Discussão Final**

Após análise de todos as estratégias de direcionamento cerebral de vários fármacos, podemos concluir que para termos uma entrega rápida e eficaz a partir do nariz até ao cérebro é importante termos a informação mais completa possível. Ora para isto devem ser conhecidas as características do nanossistema usado como o tamanho de partícula, PDI e potencial zeta bem como as características da preparação final, ou seja, o pH e viscosidade tudo características relevantes para a entrega nasal. Os nanossistemas mais utilizados foram com nanopartículas poliméricas e lipídicas, mostrando estes ter uma eficácia na entrega ao cérebro através da cavidade nasal, pela determinação do DTE e DTP.

Assim sendo, e como já foi desenvolvido e aprovada pelo FDA um fármaco para o tratamento da depressão com administração IN em 2019, pode ser um ponto de partida para

a entrada de mais fármacos antidepressivos e ansiolíticos por via intranasal [65]. É um *spray* nasal com o princípio ativo escetamina, Spravato® 28 mg sendo usado em tratamento de depressões *major* e com tendências suicidas em que os doentes apresentam resistência aos antidepressivos orais. Por ser um medicamento recente no mercado farmacêutico tem ainda grande monitorização clínica devido aos efeitos adversos que pode causar [65–67].

## **6. Conclusão**

Após a observação de todos os detalhes que caracterizaram cada formulação e todas as conclusões retiradas por cada um deles, a via IN constitui uma excelente via alternativa à administração oral e IV, uma vez que seria uma alternativa à passagem pela BHE e aumentaria a eficácia terapêutica, bem como a diminuição dos efeitos adversos e efeitos de primeira passagem. Seria importante desenvolver ainda mais esta área para poder ser uma nova alternativa no mercado farmacêutico para dar uma melhor vida aos doentes que sofrem diariamente com estas patologias.

## 7. Bibliografia

- [1] Nabi B, Rehman S, Fazil M, et al. Riluzole-loaded nanoparticles to alleviate the symptoms of neurological disorders by attenuating oxidative stress. *Drug Dev Ind Pharm.* 2020;46:471–483.
- [2] West KB, Wilbanks J, Suveg C. Exposure therapy for separation anxiety disorder. *Exposure Therapy for Children with Anxiety and OCD.* Elsevier; 2020. p. 143–163.
- [3] Chen B, Luo M, Liang J, et al. Surface modification of PGP for a neutrophil–nanoparticle co-vehicle to enhance the anti-depressant effect of baicalein. *Acta Pharm Sin B.* 2018;8:64–73.
- [4] Xu D, Lu Y-R, Kou N, et al. Intranasal delivery of icariin via a nanogel-thermoresponsive hydrogel compound system to improve its antidepressant-like activity. *Int J Pharm.* 2020;586:119550.
- [5] Camkurt MA, Findıklı E, İzci F, et al. Evaluation of malondialdehyde, superoxide dismutase and catalase activity and their diagnostic value in drug naïve, first episode, non-smoker major depression patients and healthy controls. *Psychiatry Res.* 2016;238:81–85.
- [6] Skelin I, Kovačević T, Diksic M. Neurochemical and Behavioural Changes in Rat Models of Depression. *Croatica Chemica Acta.* 2011;84:287–299.
- [7] Singh D, Rashid M, Hallan SS, et al. Pharmacological evaluation of nasal delivery of selegiline hydrochloride-loaded thiolated chitosan nanoparticles for the treatment of depression. *Artif Cells Nanomed Biotechnol.* 2016;44:865–877.
- [8] Heninger G, Delgado P, Charney D. The Revised Monoamine Theory of Depression: A Modulatory Role for Monoamines, Based on New Findings From Monoamine Depletion Experiments in Humans. *Pharmacopsychiatry.* 1996;29:2–11.
- [9] Pandey YR, Kumar S, Gupta BK, et al. Intranasal delivery of paroxetine nanoemulsion via the olfactory region for the management of depression: formulation, behavioural and biochemical estimation. *Nanotechnology.* 2016;27:025102.
- [10] Florence K, Manisha L, Kumar BA, et al. Intranasal Clobazam Delivery in the Treatment of Status Epilepticus. *J Pharm Sci.* 2011;100:692–703.
- [11] Lee D, Minko T. Nanotherapeutics for nose-to-brain drug delivery: An approach to bypass the blood brain barrier. *Pharmaceutics.* 2021 ;13 :2049

- [12] Silva S, Bicker J, Fonseca C, et al. Encapsulated Escitalopram and Paroxetine Intranasal Co-Administration: In Vitro/In Vivo Evaluation. *Front Pharmacol.* 2021;12 :751321.
- [13] Akil H, Gordon J, Hen R, et al. Treatment resistant depression: A multi-scale, systems biology approach. *Neurosci Biobehav Rev.* 2018;84:272–288.
- [14] Pires PC, Santos AO. Nanosystems in nose-to-brain drug delivery: A review of non-clinical brain targeting studies. *J Control Rel.* 2018;270:89–100.
- [15] Xie J, Shen Z, Anraku Y, et al. Nanomaterial-based blood-brain-barrier (BBB) crossing strategies. *Biomaterials.* Elsevier Ltd; 2019.
- [16] Zhou Y, Peng Z, Seven ES, et al. Crossing the blood-brain barrier with nanoparticles. *Journal of Controlled Release.* Elsevier B.V.; 2018. p. 290–303.
- [17] Crowe TP, Greenlee MHW, Kanthasamy AG, et al. Mechanism of intranasal drug delivery directly to the brain. *Life Sci.* Elsevier Inc.; 2018. p. 44–52.
- [18] Erdő F, Bors LA, Farkas D, et al. Evaluation of intranasal delivery route of drug administration for brain targeting. *Brain Res Bull.* Elsevier Inc.; 2018. p. 155–170.
- [19] Keller LA, Merkel O, Popp A. Intranasal drug delivery: opportunities and toxicologic challenges during drug development. *Drug Deliv Transl Res.* 2022;12:735–757.
- [20] Misra A, Kher G. Send Orders of Reprints at [reprints@benthamscience.org](mailto:reprints@benthamscience.org) *Current Pharmaceutical Biotechnology.* 2012.
- [21] Liu Q, Zhang Q. Nanoparticle systems for nose-to-brain delivery. *Brain Targeted Drug Delivery Systems: A Focus on Nanotechnology and Nanoparticulates.* Elsevier; 2018. p. 219–239.
- [22] Aderibigbe BA, Naki T. Design and efficacy of nanogels formulations for intranasal administration. *Molecules.* 2018;23:1241.
- [23] Zha S, Wong K, All AH. Intranasal Delivery of Functionalized Polymeric Nanomaterials to the Brain. *Adv Healthc Mater.* 2022;11:2102610.
- [24] Rohrer J, Lupo N, Bernkop-Schnürch A. Advanced formulations for intranasal delivery of biologics. *Int J Pharm.* 2018;553:8–20.
- [25] He H, Lin D, Sun J, et al. An in vitro and in vivo study of the brain-targeting effects of an epidermal growth factor-functionalized cholera toxin-like chimeric protein. *J Control Rel.* 2020;322:509–518.

- [26] Alam MI, Baboota S, Ahuja A, et al. Pharmacoscintigraphic evaluation of potential of lipid nanocarriers for nose-to-brain delivery of antidepressant drug. *Int J Pharm.* 2014;470:99–106.
- [27] Devillier P, Grassin-Delye S, Naline E, et al. Administration intranasale des médicaments à visée systémique: Une nouvelle voie pour les opioïdes. *Thérapie.* 2010;65:475–481.
- [28] Haque S, Md S, Fazil M, et al. Venlafaxine loaded chitosan NPs for brain targeting: Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation. *Carbohydr Polym.* 2012;89:72–79.
- [29] Kaur P, Garg T, Vaidya B, et al. Brain delivery of intranasal *in situ* gel of nanoparticulated polymeric carriers containing antidepressant drug: behavioral and biochemical assessment. *J Drug Target.* 2015;23:275–286.
- [30] Wang QS, Li K, Gao LN, et al. Intranasal delivery of berberine: Via *in situ* thermoresponsive hydrogels with non-invasive therapy exhibits better antidepressant-like effects. *Biomater Sci.* 2020;8:2853–2865.
- [31] Alavian F, Shams N. Oral and Intra-nasal Administration of Nanoparticles in the Cerebral Ischemia Treatment in Animal Experiments: Considering its Advantages and Disadvantages. *Curr Clin Pharmacol.* 2019;15:20–29.
- [32] Casetari L, Illum L. Chitosan in nasal delivery systems for therapeutic drugs. *Journal of Controlled Release.* 2014;190:189–200.
- [33] Madav Y, Wairkar S. Strategies for enhanced direct nose-to-brain drug delivery. *Direct Nose-to-Brain Drug Delivery.* Elsevier; 2021. p. 169–184.
- [34] Naqvi S, Panghal A, Flora SJS. Nanotechnology: A Promising Approach for Delivery of Neuroprotective Drugs. *Front Neurosci.* Frontiers Media S.A.; 2020.
- [35] Zielińska A, Carreiró F, Oliveira AM, et al. Polymeric Nanoparticles: Production, Characterization, Toxicology and Ecotoxicology. *Molecules.* 2020;25:3731.
- [36] Volpatti LR, Matranga MA, Cortinas AB, et al. Glucose-Responsive Nanoparticles for Rapid and Extended Self-Regulated Insulin Delivery. *ACS Nano.* 2020;14:488–497.

- [37] Zhang W, Mehta A, Tong Z, et al. Development of Polymeric Nanoparticles for Blood–Brain Barrier Transfer—Strategies and Challenges. *Advanced Science*. John Wiley and Sons Inc; 2021.
- [38] Abdellatif AAH, Alsowinea AF. Approved and marketed nanoparticles for disease targeting and applications in COVID-19. *Nanotechnol Rev*. De Gruyter Open Ltd; 2021. p. 1941–1977.
- [39] Bari NK, Fazil M, Hassan MQ, et al. Brain delivery of buspirone hydrochloride chitosan nanoparticles for the treatment of general anxiety disorder. *Int J Biol Macromol*. 2015;81:49–59.
- [40] Haque S, Md S, Sahni JK, et al. Development and evaluation of brain targeted intranasal alginate nanoparticles for treatment of depression. *J Psychiatr Res*. 2014;48:1–12.
- [41] Jani P, Vanza J, Pandya N, et al. Formulation of polymeric nanoparticles of antidepressant drug for intranasal delivery. *Ther Deliv*. 2019;10:683–696.
- [42] Ghasemiyeh P, Mohammadi-Samani S. Solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers as novel drug delivery systems: applications, advantages and disadvantages. *Res Pharm Sci*. 2018;13:288.
- [43] Bonferoni MC, Rossi S, Sandri G, et al. Nanoemulsions for “nose-to-brain” drug delivery. *Pharmaceutics*. 2019;11.
- [44] Bshara H, Osman R, Mansour S, et al. Chitosan and cyclodextrin in intranasal microemulsion for improved brain buspirone hydrochloride pharmacokinetics in rats. *Carbohydr Polym*. 2014;99:297–305.
- [45] Mujahid A, Dickert FL. *Molecularly Imprinted Polymers*. *Molecularly Imprinted Catalysts*. Elsevier; 2016. p. 79–101.
- [46] Bulbake U, Doppalapudi S, Kommineni N, et al. Liposomal formulations in clinical use: An updated review. *Pharmaceutics*. MDPI AG; 2017 :12.
- [47] Qin J, Zhang R-X, Li J-L, et al. cRGD mediated liposomes enhanced antidepressant-like effects of edaravone in rats. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2014;58:63–71.
- [48] Patil K, Yeole P, Gaikwad R, et al. Brain targeting studies on buspirone hydrochloride after intranasal administration of mucoadhesive formulation in rats. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2009;61:669–675.

- [49] Clobazam: Uses, Interactions, Mechanism of Action | DrugBank Online <https://go.drugbank.com/drugs/DB00349> (July, 2022).
- [50] Cayero-Otero MD, Gomes MJ, Martins C, et al. *In vivo* biodistribution of venlafaxine-PLGA nanoparticles for brain delivery: plain vs. functionalized nanoparticles. *Expert Opin Drug Deliv.* 2019;16:1413–1427.
- [51] Kilts CD. Potential New Drug Delivery Systems for Antidepressants: An Overview. *J Clin Psychiatry.* 2003 ;64 :31-33.
- [52] Zhao Y, Zhang L, Peng Y, et al. GLUT<sub>1</sub>-mediated venlafaxine-thiamine disulfide system-glucose conjugates with “lock-in” function for central nervous system delivery. *Chem Biol Drug Des.* 2018;91:707–716.
- [53] Zhang Q-L, Fu BM, Zhang Z-J. Borneol, a novel agent that improves central nervous system drug delivery by enhancing blood–brain barrier permeability. *Drug Deliv.* 2017;24:1037–1044.
- [54] Ting EY-C, Yang AC, Tsai S-J. Role of Interleukin-6 in Depressive Disorder. *Int J Mol Sci.* 2020;21:2194.
- [55] Määttänen I, Gluschkoff K, Komulainen K, et al. Testosterone and specific symptoms of depression: Evidence from NHANES 2011–2016. *Compr Psychoneuroendocrinol.* 2021;6:100044.
- [56] Khan N, Shah FA, Rana I, et al. Nanostructured lipid carriers-mediated brain delivery of carbamazepine for improved *in vivo* anticonvulsant and anxiolytic activity. *Int J Pharm.* 2020;577:119033.
- [57] Jin Y, Khadka DB, Cho W-J. Pharmacological effects of berberine and its derivatives: a patent update. *Expert Opin Ther Pat.* 2016;26:229–243.
- [58] El-Sherbeni AA, El-Kadi AOS. Microsomal cytochrome P450 as a target for drug discovery and repurposing. *Drug Metab Rev.* 2017;49:1–17.
- [59] Kulkarni SK, Dhir A. On the mechanism of antidepressant-like action of berberine chloride. *Eur J Pharmacol.* 2008;589:163–172.
- [60] Liu Y-M, Niu L, Wang L-L, et al. Berberine attenuates depressive-like behaviors by suppressing neuro-inflammation in stressed mice. *Brain Res Bull.* 2017;134:220–227.

- [61] Qin J, Yang X, Zhang R-X, et al. Monocyte mediated brain targeting delivery of macromolecular drug for the therapy of depression. *Nanomedicine*. 2015;11:391–400.
- [62] Clayton KN, Salameh JW, Wereley ST, et al. Physical characterization of nanoparticle size and surface modification using particle scattering diffusometry. *Biomicrofluidics*. 2016;10:054107.
- [63] Clogston JD, Patri AK. Zeta potential measurement. *Methods Mol Biol*. 2011 ;697:63–70.
- [64] Belovicova K, Bogi E, Csatlosova K, et al. Animal tests for anxiety-like and depression-like behavior in rats. *Interdiscip Toxicol*. 2017;10:40–43.
- [65] FDA aprova nova medicação em spray nasal para depressão resistente ao tratamento; disponível apenas em um consultório médico ou clínica certificada | FDA <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-nasal-spray-medication-treatment-resistant-depression-available-only-certified>. (Setembro, 2022)
- [66] Spravato (esketamina) Histórico de aprovação da FDA - Drugs.com <https://www.drugs.com/history/spravato.html>. (Agosto, 2022)
- [67] Resumo Das Características Do Medicamento. Spravato 28 mg solução para pulverização nasal. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spravato-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spravato-epar-product-information_pt.pdf) (Agosto, 2022)