



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Jéssica Alexandra Mendes de Oliveira

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Atopic dermatitis: from classical pharmacological treatments to new drug delivery systems” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Cláudia Silvestre, da Dra. Dina Lopes e da Professora Doutora Eliana Souto apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2019

Jéssica Alexandra Mendes de Oliveira

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada "Atopic dermatitis: from classical pharmacological treatments to new drug delivery systems" referentes à Unidade Curricular "Estágio", sob a orientação da Dra. Cláudia Silvestre, da Dra. Dina Lopes e da Professora Doutora Eliana Souto, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2019



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Eu, Jéssica Alexandra Mendes de Oliveira, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2014202783, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Atopic dermatitis: from classical pharmacological treatments to new drug delivery systems” 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, 3 de setembro de 2019.

Jéssica Alexandra Mendes de Oliveira

(Jéssica Alexandra Mendes de Oliveira)

AGRADECIMENTOS

O meu mais sincero agradecimento para todas as pessoas que, por algum motivo, se cruzaram comigo nesta jornada da minha vida.

Aos meus **pais**, por todo o esforço, luta e por nunca me terem deixado faltar nada. Estou certa das minhas raízes e, o caminho de volta a casa, será sempre o que melhor saberei.

À minha **irmã** que cresceu notando a minha ausência física junto dela. Que as minhas conquistas sejam sempre as tuas também. Porque as tuas serão sempre minhas.

Ao **João**, pela compreensão, paciência e amizade ao longo destes tempos. O ombro onde sempre irei ter.

Aos meus **amigos**, pela amizade e presença nos momentos de maior aflição. À Sequeira, Chá-Chá, Beatriz Abreu, Beatriz Gama, Sara, Cátia, Adriana, Vanessa e Daniela, pela presença constante e por estes 5 anos de amizade. À Tabanez e à Inês, que longe estão sempre perto.

À **Professora Doutora Eliana Souto**, na qualidade de Orientadora, pelo auxílio na realização deste trabalho final.

Ao **João Ferreira**, pela motivação constante, paciência, dedicação e auxílio.

Aos **profissionais** com quem me fui cruzando ao longo do meu percurso académico que tanto contribuíram para a minha formação pessoal e profissional.

A todos os **profissionais do INFARMED, I.P.**, onde desenvolvi o meu estágio curricular em Assuntos Regulamentares, o meu mais sincero agradecimento. Em particular, ao Dr. Carlos Mendes, Dra. Sónia Chambel e Dra. Dina Lopes, pela transmissão de conhecimentos.

A toda a **equipa da Farmácia de Celas**, em Coimbra, em particular à Dra. Cláudia Silvestre, na qualidade de Diretora Técnica, o meu mais profundo agradecimento.

Ao **NEFIAAC**, que fez da minha passagem pela Faculdade uma passagem muito mais rica. Que a defesa dos interesses de toda a comunidade estudantil seja sempre a sua principal bandeira.

Por último, mas não menos importante, à **Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra**, a minha segunda casa e onde passei tão bons momentos.

A todos, um **obrigado** não chega!

Capítulo I

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária na Farmácia de Celas

Capítulo II

Relatório de Estágio em Assuntos Regulamentares do Medicamento na Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.

Capítulo III

Monografia: Atopic dermatitis: from classical pharmacological treatments to new drug delivery systems

Índice Geral

AGRADECIMENTOS.....	4
CAPÍTULO I.....	8
LISTA DE ABREVIATURAS.....	9
1. INTRODUÇÃO.....	10
2. FARMÁCIA DE CELAS.....	11
3. ANÁLISE SWOT.....	11
3.1. PONTOS FORTES.....	11
3.2. PONTOS FRACOS.....	14
3.3. OPORTUNIDADES.....	15
3.4. AMEAÇAS.....	16
4. CASOS CLÍNICOS.....	19
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	20
6. ANEXOS.....	21
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	26
CAPÍTULO II.....	27
LISTA DE ABREVIATURAS.....	28
1. INTRODUÇÃO.....	29
2. INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.	30
3. ANÁLISE SWOT.....	31
3.1. PONTOS FORTES.....	31
3.2. PONTOS FRACOS.....	34
3.3. OPORTUNIDADES.....	35
3.4. AMEAÇAS.....	36
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	37
5. ANEXOS.....	38
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	40
CAPÍTULO III.....	41
ABBREVIATION LIST.....	42
RESUMO.....	44
ABSTRACT.....	45
I. INTRODUCTION.....	46
I.1. ATOPIC DERMATITIS.....	46
I.2. PATHOPHYSIOLOGY.....	46
I.3. EPIDEMIOLOGY.....	47
I.4. CLINICAL DIAGNOSIS.....	48
I.5. PREVENTION.....	48
I.6. TREATMENT.....	49

2.	NANOTECHNOLOGY.....	52
2.1.	CURRENT NANOSYSTEMS FOR SKIN DELIVERY	52
2.2.	PREPARATION METHODS	55
2.3.	NANOPARTICLES AND SKIN PENETRATION.....	56
2.4.	VICISSITUDES OF NANOPARTICULATE DEVICES	56
2.5.	IMMUNOMODULATORY EFFECTS OF NANOPARTICLES.....	57
2.6.	POTENTIAL TREATMENT OF ATOPIC DERMATITIS WITH NANOPARTICLES	57
2.7.	TOXICOLOGIC CONCERNS	59
2.8.	LEGISLATION ON NANOCOSMETICS.....	59
3.	CONCLUSION	61
4.	APPENDIX.....	62
5.	REFERENCES	66

CAPÍTULO I

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Farmácia de Celas



farmáciadecelas

LISTA DE ABREVIATURAS

AINE | Anti-inflamatório não esteroide

CIMPI | Centro de Informação de Medicamentos de Preparação Individualizada

DPC | Desenvolvimento Profissional Contínuo

MICF | Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MM | Medicamentos Manipulados

MNSRM | Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

MNSRM-EF | Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica de Dispensa Exclusiva em Farmácia

MSRM | Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

OF | Ordem dos Farmacêuticos

OTC | *Over The Counter*

PIM | Preparação Individualizada da Medicação

PNV | Plano Nacional de Vacinação

SCGF | Serviço de Consultoria e Gestão em Farmácias

SWOT | *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

I. INTRODUÇÃO

O estágio curricular em Farmácia Comunitária reveste-se de grande importância para o crescimento tanto profissional como pessoal de um estudante de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF). É durante esta etapa do percurso académico que este frequentemente contacta, primeiramente, com o quotidiano laboral de um profissional Farmacêutico, presenciando o ato Farmacêutico e observando os conhecimentos adquiridos ao longo do MICF aplicados na vida real.

No contexto de Farmácia Comunitária o Farmacêutico é um agente de saúde pública com um papel proeminentemente ativo na promoção da utilização segura, eficaz e racional dos medicamentos junto do doente e dos restantes profissionais de saúde (ORDEM DOS FARMACÊUTICOS, 2019). Constituem as suas valências a dispensa, acompanhamento e vigilância de medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) após a interpretação e avaliação da prescrição médica; a dispensa, acompanhamento e vigilância de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) e medicamentos não sujeitos a receita médica de dispensa exclusiva em farmácia (MNSRM-EF); dispensa de medicamentos de uso veterinário e de dispositivos médicos, após correta seleção dos mesmos e prestação de esclarecimentos atinentes à sua correta utilização (ORDEM DOS FARMACÊUTICOS, 2019).

O meu estágio curricular em Farmácia Comunitária decorreu na Farmácia de Celas, em Coimbra, tendo sido iniciado no dia 7 de janeiro de 2019 e com término no dia 24 de abril de 2019. O estágio foi orientado pela proprietária e Diretora Técnica da farmácia, Dra. Cláudia Silvestre.

O presente relatório visa, sob o formato de uma análise SWOT, resumir a abordagem de todos os conhecimentos teóricos e práticos que vivenciei em ambiente de exercício profissional, realçando os pontos fortes (*Strengths*), pontos fracos (*Weaknesses*), oportunidades (*Opportunities*) e ameaças (*Threats*).

2. FARMÁCIA DE CELAS

A Farmácia de Celas, fundada no ano de 1957, localiza-se atualmente na estrada de Coselhas, em Coimbra, sendo constituída por uma equipa de 5 elementos: Dra. Cláudia Silvestre (Proprietária e Diretora Técnica), Dra. Catarina Moreira (Farmacêutica Adjunta Substituta), Dra. Rita Teixeira (Farmacêutica), Cristina Melo (Técnica de Farmácia) e Isabel Marques (Assistente Operacional). O seu horário de funcionamento é das 9h às 20h, de segunda-feira a sexta-feira, e das 9h às 13h30, aos sábados. A Farmácia de Celas presta também atendimento permanente durante o ano, em dias alternados com as restantes farmácias de Coimbra (FARMÁCIA DE CELAS, 2019).

3. ANÁLISE SWOT

A análise SWOT é uma ferramenta de gestão que avalia, a nível interno, os pontos fortes e fracos (*Strengths; Weaknesses*) e, a nível externo, as oportunidades e ameaças (*Opportunities; Threats*). Deste modo, abordarei os referidos aspetos relativos ao meu estágio em Farmácia Comunitária ao longo do relatório.

3.1. PONTOS FORTES

3.1.1. Diversidade de serviços prestados

Atualmente, a venda de MSRM nas farmácias corresponde a uma pequena parcela do total da faturação. Neste sentido, o paradigma das Farmácias Portuguesas tem sofrido profundas alterações ao longo dos anos. Se até há relativamente pouco tempo a Farmácia era perspetivada globalmente pelo utente como um local de venda de medicamentos sujeitos a receita médica, no presente é percecionada como um local de promoção de saúde e bem-estar pessoais e públicos. Na Farmácia de Celas existe à disposição do utente uma grande diversidade de serviços de saúde tais como: preparação individualizada da medicação (PIM), consulta de nutrição, consulta de nutrição clínica, *shiatsu*, podologia, medição de parâmetros bioquímicos, administração de vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação (PNV), gabinete de estética e teste da zaragatoa para a pesquisa de *Streptococcus* do grupo A (**Anexo I**). Neste sentido, tive oportunidade de contactar com uma grande diversidade de serviços, inclusive efetuar diversas PIM e reforçar a minha perceção da abrangência do papel proeminente do Farmacêutico comunitário junto da comunidade, nomeadamente junto da população mais idosa e polimedicada que não reúne condições para, de forma independente,

gerir a sua medicação diária. A medição de parâmetros bioquímicos, foi outras das tarefas que desempenhei durante o meu estágio.

3.1.2. Formação contínua

O Desenvolvimento Profissional Contínuo (DPC) preconizado pela Ordem dos Farmacêuticos (OF) permite potenciar a excelência do exercício profissional Farmacêutico, respondendo às necessidades ao nível da saúde e bem-estar dos doentes e dos cidadãos em geral, através da atualização de conhecimentos e formação contínua. Neste âmbito, foi-me concedida a oportunidade de participar em diversas formações na área da Dermocosmética e da Nutrição, tendo adquirido conhecimentos que me permitiram melhorar o aconselhamento personalizado que prestei durante o estágio.

3.1.3. Preparação de medicamentos manipulados

A Farmácia de Celas encontra-se localizada proximamente ao Hospital Pediátrico da Universidade de Coimbra, pelo que a população pediátrica constitui uma parte significativa dos utentes desta farmácia. Consideradas as necessidades específicas deste grupo específico de utentes e, visto não existir com a frequência desejada uma resposta adequada no desenvolvimento de formas farmacêuticas adequadas a esta população por parte da Indústria Farmacêutica, a manipulação de medicamentos é uma tarefa crucial para garantir a disponibilidade do medicamento desejado. A equipa da Farmácia de Celas dispõe de um laboratório altamente equipado e organizado onde prepara diversos medicamentos manipulados (MM). No decorrer do meu estágio preparei oportunamente alguns MM, tais como: suspensão oral de propranolol a 5 mg/mL (**Anexo II**) e suspensão oral de furosemida a 4 mg/mL. A preparação de um MM é iniciada com o preenchimento de uma ficha de preparação, anexando-se posteriormente uma cópia da prescrição médica bem como do rótulo do medicamento. Sempre que um novo pedido de um MM surgisse e, ainda que não tivesse sido realizado na farmácia anteriormente, estabelecia-se contacto com o Centro de Informação de Medicamentos de Preparação Individualizada (CIMPI) para o pedido de esclarecimentos sobre o método de preparação do medicamento.

3.1.4. Organização da Farmácia e da equipa técnica

A Farmácia de Celas dispõe de um Serviço de Consultoria e Gestão em Farmácias (SCGF) prestado pela empresa Glintt, e cuja metodologia de ação é baseada na filosofia *Kaizen*, considerando o diagnóstico e identificação de ineficiências na Farmácia assim como oportunidades de melhoria contínua. A filosofia *Kaizen* assenta a sua atuação em 4 pilares

fundamentais: a Eficiência Operacional, a Gestão Económica e Financeira, a Gestão dos Recursos Humanos e a Gestão Comercial e Marketing (GLINTT, 2019). Este serviço, a nível Operacional, permite a organização de todo o espaço da Farmácia, traduzindo-se num menor tempo de espera para o utente. Deste modo, na Farmácia de Celas foram geradas zonas bem sinalizadas para cada objeto (imagens sombra), com o intuito de o espaço se encontrar sempre organizado bem como o material sempre acessível quando necessário. Respeitante à Gestão de Recursos Humanos, o serviço permite a organização e a motivação da equipa, bem como o cumprimento da legislação obrigatória. Neste âmbito foi estabelecido o Quadro *Kaizen* (**Anexo III**) onde constam os indicadores de desempenho da Farmácia, as atividades planeadas e a decorrer em cada momento, sugestões de melhoria, funções de cada elemento da equipa e objetivos implementados. A presença do quadro *Kaizen* constituiu uma vantagem no decorrer do meu estágio desde o momento em que iniciei o atendimento ao balcão, uma vez que é uma forma facilitada de consultar as promoções em vigor e eventos futuros da Farmácia, proporcionando um atendimento ao utente mais satisfatório. Cada elemento da equipa tem funções delegadas. Não obstante, toda a equipa tem o conhecimento necessário para que cada elemento possa desempenhar todas as funções inerentes ao trabalho em contexto de Farmácia Comunitária. A entreaajuda é uma mais-valia sendo que, durante o meu estágio, fui auxiliada em todas as situações, tendo sido muito bem integrada na dinâmica da equipa e auxiliada quando me deparava com as mais diversas situações.

3.1.5. Plano de Estágio

Durante o estágio realizado foi-me permitida a execução de funções inerentes ao exercício da atividade farmacêutica - sob supervisão constante de Farmacêuticos - tendo, decorrente desta oportunidade, desenvolvido em *continuum* uma atitude profissional mais robusta e aprimorado a dignificação do Ato Farmacêutico.

A equipa demonstrou-se bastante disponível no esclarecimento das dúvidas que foram surgindo ao longo do meu estágio. Durante as primeiras semanas foram-me confiadas as tarefas relacionadas com a receção de encomendas, disposição das mesmas nos locais estipulados para o efeito, tendo paralelamente observado os atendimentos que decorriam sempre com o intuito de me familiarizar com o modo como estes se processavam bem como com o funcionamento do *software* SIFARMA 2000®. Após este período inicial, estando mais integrada no ambiente da farmácia e possuindo confiança adicional, iniciei o atendimento ao balcão sob supervisão das profissionais farmacêuticas.

No decurso do estágio preparei alguns MM, controlei igualmente a entrada e saída de psicotrópicos, a gestão de devoluções, a dinamização das redes sociais da farmácia, a medição de parâmetros bioquímicos relacionados com os utentes e ainda a reposição de lineares.

Considero que o tempo estipulado para a frequência do Estágio me permitiu contactar com as mais diversas tarefas em ambiente de Farmácia Comunitária assim como interiorizar as devidas aprendizagens.

3.1.6. Foco no utente

O critério fundamental de qualquer atendimento em contexto de Farmácia Comunitária consiste na satisfação do utente. Para tal devem empregar-se técnicas que permitam estabelecer um diálogo que elimine qualquer dúvida do utente subjacente ao atendimento ou à medicação dispensada. Desta feita, no decurso do atendimento, o foco da equipa encontra-se direcionado exclusivamente para o utente. Releva-se que os utentes percecionem o Farmacêutico como um profissional com enorme importância na prestação de cuidados de saúde. Com tal intuito, o aconselhamento Farmacêutico é sustentado como o centro de qualquer atendimento realizado nesta farmácia. A Farmácia de Celas dispõe de um sistema personalizado de impressão de etiquetas de posologia, onde constam os seguintes elementos: a identificação da farmácia, o nome do utente, o nome do produto e respetiva dosagem, a posologia e, caso aplicável, uma frase de precaução/momento da toma (**Anexo IV**). Este tipo de canal de comunicação com o utente é um fator diferenciador da farmácia pois, adicionalmente ao carácter profissional, torna-se igualmente apelativo dado ser possível existir uma etiqueta personalizada para cada utente. Adicionalmente, a possibilidade de criar uma etiqueta individual para cada utente e personalizá-la consoante as necessidades, proporcionou uma maior interação entre mim e o utente no momento do atendimento. A empatia, muitas vezes criada, leva a que o utente deposite no estagiário uma maior confiança, conduzindo a uma maior valorização do mesmo.

3.2. PONTOS FRACOS

3.2.1. Reduzidas oportunidades de desenvolvimento do aconselhamento de produtos de Dermocosmética e produtos de uso veterinário

A vida dos portugueses tem vindo a ser impactada fortemente pela crise económica que se instalou no país há já 11 anos, projetando-se na tomada de decisões aquando de uma compra de produtos OTC (*Over The Counter*), produtos de Dermocosmética, e produtos de uso veterinário pelos utentes. Decorrente desta realidade, foram reduzidas as oportunidades que

possuí para melhorar as minhas competências nestas vertentes em contexto profissional. De salientar que o atual Plano de Estudos do MICEF, ainda que contemplando a unidade curricular de Dermofarmácia e Cosmética, não permite o desenvolvimento de tais competências no aconselhamento dermofarmacêutico. Neste sentido, após o término do estágio senti que esta área constitui uma das quais terei que investir fortemente a nível de formação pessoal. Não obstante, assisti a diversas formações que, seguramente, contribuíram para a expansão do meu leque de conhecimentos, tendo certamente melhorado a minha capacidade de aconselhamento, sobretudo na área da Dermocosmética.

A procura de alguns produtos de uso veterinário nos meses que antecedem o verão é notória. A título de exemplo, avanço os produtos desparasitantes internos e externos, repercutindo-se na importância de o profissional Farmacêutico possuir valências na área da medicina veterinária com o intuito de prestar o aconselhamento mais correto. No início do Estágio Curricular possuía pouca aptidão para o aconselhamento veterinário, dado estes conhecimentos não serem aprofundados na unidade curricular de Preparações de Uso Veterinário, inserida no plano curricular do MICEF. No entanto, tive oportunidade de melhorar tais competências através da transmissão de conhecimentos pela equipa da farmácia.

3.3. OPORTUNIDADES

3.3.1. Estágios extracurriculares

A realização de estágios extracurriculares em Farmácia Comunitária previamente à realização do Estágio Curricular é, na minha opinião, de relevo, na medida em que permite uma familiarização prévia com este contexto. A experiência adquirida ao longo dos estágios extracurriculares que realizei permitiu-me, chegada a ocasião, efetuar atendimentos de forma mais completa, apresentando-me com uma atitude de maior confiança durante todo o processo, tendo conseguido transmitir gradualmente maior confiança aos utentes ao longo da realização do Estágio Curricular.

3.3.2. Dinamização de campanhas através das redes sociais e plataformas online

Atualmente, as redes sociais e plataformas online assumem colossal importância na vida dos portugueses, pelo que a dinamização e promoção das Farmácias bem como os serviços por estas prestados através destes canais de comunicação têm importância acrescida na visibilidade das mesmas.

3.3.3. Localização e fidelização de utentes

Estando a Farmácia de Celas localizada proximamente a diversos hospitais da cidade de Coimbra e, enquadrando-se numa localidade com um número significativo de habitantes, destacam-se duas categorias diferentes de utentes: os utentes habituais e os utentes ocasionais. Os utentes habituais, já fidelizados, procuram os serviços da Farmácia pelo profissionalismo que na mesma se exerce e, frequentemente, em busca de uma palavra amiga ou até de algum auxílio fora do contexto da Farmácia e seus demais serviços. Relativamente aos utentes ocasionais, pretende-se que, sempre que possível, se fidelizem e que retornem, pelo que toda a equipa se encontra direcionada para a prestação de atendimentos exímios. A diversidade do público-alvo permite desenvolver um atendimento mais flexível, existindo a necessidade de adaptação consoante o tipo de utente e a sua realidade.

3.3.4. Dinamização do cartão das Farmácias Portuguesas

Toda a equipa demonstrou bastante empenho na dinamização do cartão das Farmácias Portuguesas sendo que, no início de cada atendimento, era solicitado o nome do utente, cartão de cidadão ou cartão das Farmácias Portuguesas. Sempre que algum utente não possuísse o cartão, na Farmácia de Celas eram explicadas todas as vantagens do mesmo e, sempre que possível, efetuava-se o registo da adesão do utente ao respetivo serviço. A dinamização deste tipo de serviço foi bastante notória dado que, para a Farmácia, é uma estratégia de fidelização do utente, proporcionando-lhe simultaneamente um serviço de satisfação e rentabilidade.

3.4. AMEAÇAS

3.4.1. Medicamentos esgotados

Como futuros Farmacêuticos, somos constantemente confrontados com a necessidade de colocar o utente no centro dos cuidados farmacêuticos. Com a constante rutura de stock de medicamentos que vivenciei durante o meu período de estágio, considero impossível para os profissionais a possibilidade de prestação de um serviço de cuidados farmacêuticos exemplar, estando inclusivamente em risco a qualidade de vida dos próprios utentes.

3.4.2. Pouca disponibilidade de diálogo entre utente e Farmacêutico

Consequência emergente da vida agitada da sociedade, os utentes pretendem rentabilizar ao máximo o tempo pessoal dedicado a determinadas tarefas pelo que, em cada deslocação que efetuam às farmácias, desejam um atendimento rápido e eficaz. Considerando a informação veiculada pelos meios de comunicação, uma porção volumosa da população exerce a sua

opinião na escolha do medicamento de preferência, não existindo, portanto, uma margem confortável para a intervenção farmacêutica no aconselhamento. Maioritariamente, os utentes demonstram-se indisponíveis para escutar atentamente o que o profissional Farmacêutico pretende transmitir, alegando que não dispõem de mais tempo para dispêndio no atendimento. A meu ver, esta é uma ameaça para o setor Farmacêutico, em particular para os Farmacêuticos. Resultante da efetiva ausência de tempo dedicado pelos utentes em atenderem a uma explicação exaustiva acerca dos seus medicamentos por parte destes profissionais, torna-se gradualmente mais comum a substituição (não oficial) das funções destes profissionais de saúde e das Farmácias por outros espaços de saúde e bem-estar. Perante esta realidade urge a alteração de tal mentalidade na sociedade, realçando e afirmando perentoriamente o valor e a importância do Farmacêutico na rede de cuidados de saúde primários com vista a que o utente atribua primazia à Farmácia no momento de adquirir qualquer tipo de produtos de saúde.

3.4.3. Conjetura socioeconómica do país e a concorrência no setor Farmacêutico

A realidade socioeconómica do país tem afetado e assolado as farmácias sob o ponto de vista financeiro, tendo como consequência a adoção pelas últimas de um perfil mais comercial e lucrativo em detrimento das reais necessidades do utente.

A venda de MNSRM assim como determinados dispositivos médicos fora da circunstância das Farmácias tem agravado tremendamente a economia do setor Farmacêutico. As grandes e estratégicas campanhas promocionais dinamizadas por diversos “estabelecimentos de saúde” e bem-estar são uma afronta a todas as Farmácias que, apresentando na sua generalidade um menor poder de compra e, daí, menor margem de lucro, são compelidas a competir relativamente aos preços praticados por esses estabelecimentos.

3.4.4. Conhecimentos superficiais em algumas áreas e componente prática do MICF

O Plano Curricular do MICF é abrangente e diversificado, possuindo uma componente teórica muito desenvolvida, todavia com uma componente prática menos aprimorada. A realidade vivenciada exige que o Farmacêutico seja um profissional multifacetado, com capacidade de adaptação às necessidades dos utentes, tendo por isso necessidade de domínio de conhecimentos nas mais diversas áreas como, por exemplo, aconselhamento Farmacêutico,

dispositivos médicos, puericultura, medicina veterinária, suplementos alimentares, dermofarmácia e cosmética e conhecimentos informáticos a nível do *software* SIFARMA 2000®. Embora estejam à disposição dos profissionais Farmacêuticos inúmeras possibilidades de atualização de conhecimentos através de pós-graduações e formações devidamente certificadas pela Ordem dos Farmacêuticos, é importante a adequação do Plano Curricular do MICF ao quotidiano de um Farmacêutico. O programa de unidades curriculares - nas quais constam Preparações de Uso Veterinário, Dermofarmácia e Cosmética - deveria sofrer uma reformulação com a finalidade de fomentar, nos alunos, conhecimentos afinados assim como habilidades de aconselhamento nas respetivas áreas. Denote-se que, tanto os estudantes do MICF como os profissionais de Farmácia já ingressados no mercado de trabalho, têm um papel bastante ativo na formação, devendo em todas as instâncias ser independentes e motivados para a procura de informação para além da que é ministrada nas unidades curriculares do MICF. Apenas desta forma se conseguirá honrar a profissão Farmacêutica e perpetuar a mais valia do Farmacêutico na rede de cuidados primários do utente.

4. CASOS CLÍNICOS

Caso 1:

Utente do sexo feminino dirigiu-se à farmácia com uma prescrição médica de Ventilan[®] (salbutamol). Após terem sido por mim prestados os devidos esclarecimentos acerca da correta utilização do medicamento, questionei a utente se pretendia algo mais, tendo a utente respondido afirmativamente, solicitando Spidifen[®] EF 400 mg (ibuprofeno), um anti-inflamatório não esteroide (AINE).

Inicialmente questionei a utente para que finalidade pretendia o medicamento. A senhora respondeu que seria para ter em casa de reserva, no caso de ocorrência de cefaleias. Perante esta resposta e, tendo em conta o historial clínico de asma da utente, transmiti que o Spidifen[®] EF 400 mg estava contraindicado em doente asmáticos, pelo que não seria segura a sua utilização, podendo mesmo ser exacerbada uma crise asmática. Neste sentido, recomendei que optasse pelo paracetamol na dosagem de 500 mg, que se encontra indicado no tratamento da dor ligeira a moderada. Aconselhei a toma de um a dois comprimidos de 500 mg, em intervalos de 4 horas a 6 horas caso a toma fosse repetida, até um máximo de 6 comprimidos (3000 mg) num período de 24 horas (INFARMED, I.P., 2019).

Caso 2:

Utente do sexo feminino dirigiu-se à farmácia para comprar a pílula Daylette[®] (contendo na sua composição 3 mg de drospirenona e 0,02 mg de etinilestradiol) (INFARMED, I.P., 2019). Explicou ter terminado a toma da embalagem anterior e não ter iniciado a toma da embalagem seguinte, estando com um atraso de 2 dias no início da toma, não tendo tido relações sexuais na semana anterior.

Expliquei à utente que a pílula Daylette[®] se trata de uma pílula constituída por 24 comprimidos contendo as duas hormonas anteriormente mencionadas e 4 comprimidos que não contêm hormonas, designados por placebo. Face ao exposto pela utente, expliquei-lhe que não estava a tomar hormonas há 6 dias (4 dias correspondentes aos 4 comprimidos placebos e 2 dias correspondentes ao esquecimento). Dado a utente não ter tido relações sexuais desprotegidas nos 7 dias precedentes, aconselhei-a a tomar o comprimido correspondente à toma daquele dia, na hora habitual, salientando o facto da necessidade do uso de precauções adicionais durante os 7 dias seguintes, como por exemplo o preservativo, a fim de evitar uma gravidez indesejada.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estágio em trato permitiu-me colocar em prática, em contexto profissional, os conhecimentos técnico-científicos adquiridos ao longo da frequência do MICF.

No final deste estágio senti novamente que a Farmácia Comunitária se enquadra como sendo uma área de atuação do Farmacêutico com a qual me identifico bastante. O exercício desta profissão requer investimento permanente na formação pessoal do profissional Farmacêutico, pois apenas assim se adquire uma constante atualização dos conhecimentos a fim de corresponder às expectativas dos utentes, transmitindo-lhes a confiança e o profissionalismo devidos.

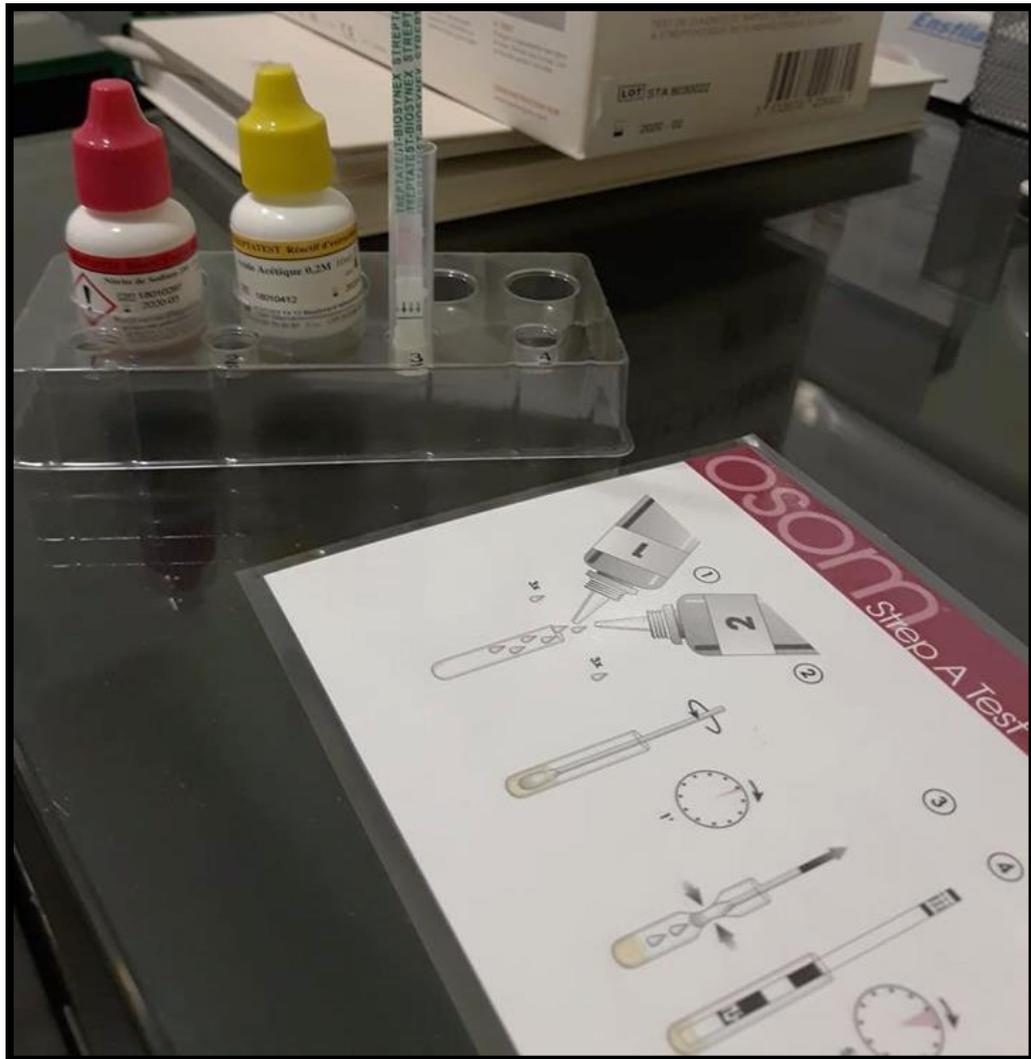
Um Farmacêutico comunitário deve possuir algumas características de índole pessoal essenciais, tais como uma capacidade de escuta ativa, simpatia, satisfação na ajuda ao próximo, boa disposição e, primordialmente, o rigor profissional.

Através do exercício deste estágio apercebi-me que a Farmácia é percecionada não só como um espaço gerador de saúde e bem-estar, mas também como um porto de abrigo, onde se pode recorrer nas mais diversas situações, pois existe sempre um profissional competente e disponível a auxiliar.

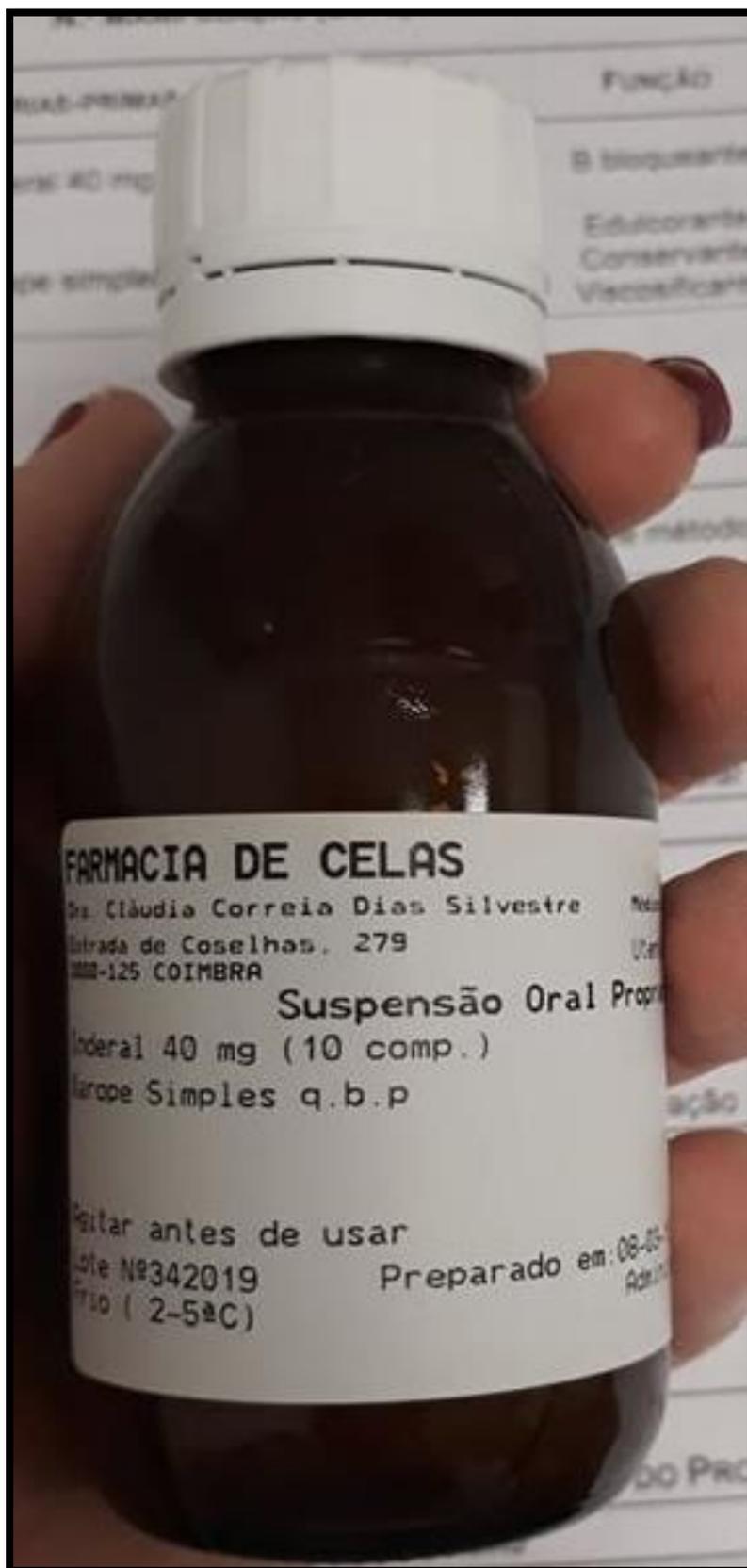
Finalmente, gostaria de agradecer a título pessoal à Dra. Cláudia Silvestre, que tornou o meu estágio uma experiência o mais completa possível, assim como pela confiança em mim depositada. À Dra. Catarina Moreira, agradeço pela aprendizagem contínua que me proporcionou, fruto da vasta experiência profissional de que é detentora. À Dra. Rita Teixeira, pela sua constante ajuda, sempre de sorriso no rosto, assim como pela paciência na transmissão das tarefas que tão bem desempenha. À Cristina Melo que, com o seu bom humor, amenizou as dificuldades por mim sentidas ao longo deste percurso de estagiária. Por último, e não menos importante, à Isabel Marques, pelo seu auxílio constante ao longo deste estágio e pelos ensinamentos que levo para a vida.

6. ANEXOS

Anexo I: Teste para a pesquisa de *Streptococcus* do grupo A.



Anexo II: Suspensão oral de propranolol 5 mg/mL.



Anexo IV: Etiquetas de posologia personalizada.

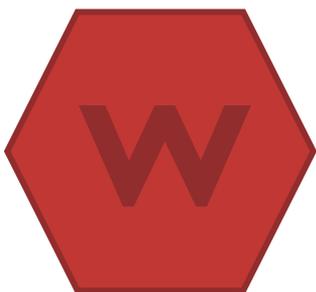


Anexo V: Esquemática da Análise SWOT.



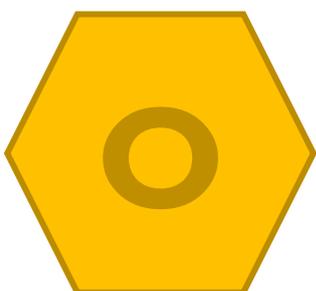
Pontos Fortes (*Strengths*)

- ✓ Diversidade de serviços prestados;
- ✓ Formação contínua;
- ✓ Preparação de medicamentos manipulados;
- ✓ Organização da Farmácia e da equipa técnica;
- ✓ Plano de Estágio;
- ✓ Foco no utente.



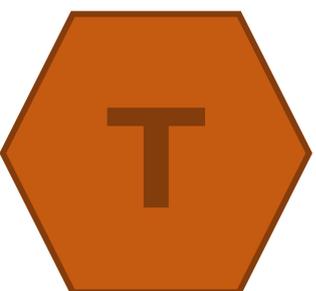
Pontos Fracos (*Weaknesses*)

- ✓ Reduzidas oportunidades de desenvolvimento do aconselhamento de produtos de Dermocosmética e produtos de uso veterinário.



Oportunidades (*Opportunities*)

- ✓ Estágios extracurriculares;
- ✓ Dinamização de campanhas através das redes sociais e plataformas *online*;
- ✓ Localização e fidelização de utentes;
- ✓ Dinamização do cartão das Farmácias Portuguesas.



Ameaças (*Threats*)

- ✓ Medicamentos esgotados;
- ✓ Pouca disponibilidade de diálogo entre utente e Farmacêutico;
- ✓ Conjetura socioeconómica do país e a concorrência no setor Farmacêutico;
- ✓ Conhecimentos superficiais em algumas áreas e componente prática do MICF.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

FARMÁCIA DE CELAS. [Acedido a 2019-04-25]. Disponível na Internet: <https://www.farmaciadecelas.pt/>

GLINTT – **Serviço de Consultoria e Gestão em Farmácias**. [Acedido a 2019-04-25]. Disponível na Internet: <https://www.glintt.com/pt/o-que-fazemos/ofertas/BusinessConsulting/Paginas/CGF.aspx>

INFARMED, I.P. – **Estrutura e Organização**. [Acedido a 2019-07-24]. Disponível na Internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/estrutura-e-organizacao>

INFARMED, I.P. – **Resumo das Características do Medicamento - Ben-u-ron 500 mg comprimidos**. [Acedido a 2019-04-25]. Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=886&tipo_doc=rcm

INFARMED, I.P. – **Resumo das Características do Medicamento – Daylette**. [Acedido a 2019-04-25]. Disponível na Internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=50851&tipo_doc=rcm

ORDEM DOS FARMACÊUTICOS – **Artigo 6º**. Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos. [Acedido a 2019-04-25]. Disponível na Internet: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/codigo_deontologico_da_of_4436676175988472c14020.pdf

ORDEM DOS FARMACÊUTICOS – **Artigo 9º**. Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos. [Acedido a 2019-04-25]. Disponível na Internet: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/codigo_deontologico_da_of_4436676175988472c14020.pdf

ORDEM DOS FARMACÊUTICOS – **Artigo 16º**. Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos. [Acedido a 2019-04-25]. Disponível na Internet: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/codigo_deontologico_da_of_4436676175988472c14020.pdf

CAPÍTULO II

Relatório de Estágio em Assuntos Regulamentares do Medicamento no INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.

Direção de Avaliação do Medicamento / Unidade de Manutenção no Mercado
(DAM/UMM)



LISTA DE ABREVIATURAS

AIM | Autorização de Introdução no Mercado

CAM | Comissão de Avaliação de Medicamentos

CE | Comunidade Europeia

CHMP | *Committee for Medicinal Products for Human Use*

CMDh | *Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human*

CTS | *Communication and Tracking System*

DAM | Direção de Avaliação de Medicamentos

FFUC | Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

FI | Folheto Informativo

GestProc | Base de dados de Gestão de Processos

GiMED | Plataforma de Gestão de Informação de Medicamentos

GPR | Gestão de Processos Regulamentares

MICF | Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

PC | Procedimento Centralizado

PD | Procedimento Descentralizado

PN | Procedimento Nacional

PT-EMR | Portugal – Estado Membro de Referência

RCM | Resumo das Características do Medicamento

RM | Reconhecimento Mútuo

SWOT | *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

TAIM | Titulares de Autorização de Introdução no Mercado

UAC | Unidade de Avaliação Científica

UE | União Europeia

UEC | Unidade de Ensaios Clínicos

UIM | Unidade de Introdução no Mercado

UMM | Unidade de Manutenção no Mercado

I. INTRODUÇÃO

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) na Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) possibilita aos estudantes do 5.º ano curricular a realização do estágio em Farmácia Comunitária e em Indústria Farmacêutica.

Desde o momento em que me dediquei a adquirir um leque mais vasto de conhecimentos em Assuntos Regulamentares, nomeadamente na unidade curricular de Assuntos Regulamentares do Medicamento, que a área tem vindo a despertar em mim crescente interesse. Nesse sentido, decidi por bem realizar o meu estágio curricular no INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P., abreviadamente designado por INFARMED, I. P., na área de Assuntos Regulamentares do Medicamento, nomeadamente na Direção de Avaliação do Medicamento/Unidade de Manutenção no Mercado (DAM/UMM).

As funções que desempenhei ao longo do estágio cingiram-se à gestão de processos regulamentares. Esta tarefa compreende o processo pelo qual ao longo do ciclo de vida do medicamento no mercado é imprescindível que o titular submeta algumas Alterações aos Termos de Autorização de Introdução no Mercado (AIM) resultantes da necessidade de atualização do processo de fabrico, atualização de Folhetos Informativos (FI) e do Resumo das Características do Medicamento (RCM), por exemplo. Foi-me ainda concedida a oportunidade de integrar a equipa das Arbitragens para gerir processos regulamentares relativos às AIM, ao abrigo do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de medicamentos para uso humano que contêm as substâncias ativas “candesartan”, “irbesartan”, “losartan”, “olmesartan”, “valsartan”. O âmbito da Arbitragem relacionou-se com o facto de os medicamentos detentores de sufixo “sartan” passarem a ter um controlo e deteção de contaminações por N-nitrosamina (NDMA (N-Nitrosodimethylamine) e/ou NDEA (N-Nitrosodiethylamine)). Assim que o problema da contaminação por N-nitrosamina se tornou conhecido, as autoridades de toda a União Europeia (UE) tomaram medidas de precaução imediatas, tais como a recolha dos lotes afetados ao nível das farmácias, uma vez que a exposição a este tipo de impurezas poderia ter potencial risco a longo prazo para os utentes. Deste modo, o *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) recomendou a alteração dos termos das AIM dos medicamentos envolvidos, tendo solicitado aos titulares de AIM a realização de avaliações obrigatórias nos processos de fabrico, modificação dos processos (se necessário) a fim de avaliar o risco de formação e contaminação por N-nitrosamina.

O presente relatório visa uma análise global do estágio realizado, através de uma análise SWOT (*Strenghts, Weaknesses, Opportunities and Threats*), onde saliento alguns pontos fortes e pontos fracos bem como oportunidades e ameaças.

2. INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.

O INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. situa-se no Parque da Saúde de Lisboa, organizado em 4 edifícios (Edifício 21-A (sede), Edifício 17-A, Edifício 24, Edifício 36 (Tomé Pires)). É um instituto público com administração indireta do Estado, tendo autonomia administrativa, financeira e património próprio. O conselho Diretivo é composto por 3 elementos: um presidente, um vice-presidente e um vogal. O corpo dirigente é constituído por diretores intermédios de nível I (diretores de direção) e 14 diretores intermédios de nível 2 (diretores de unidade) (**Anexo I**) (INFARMED, I.P., 2019).

Os valores fundamentais do INFARMED I.P. assentam sobretudo na proteção da Saúde Pública, existindo um constante esforço por parte de todos os trabalhadores para a melhoria contínua, a fim de contribuir para o objetivo primordial. A missão do INFARMED I.P. consiste em regulamentar e supervisionar as ações atinentes aos medicamentos de uso humano, produtos de saúde, dispositivos médicos e produtos cosméticos, com o intuito de garantir o acesso dos profissionais de saúde e dos cidadãos a medicamentos e produtos de saúde de qualidade, eficazes e seguros.

2.1. Direção de Avaliação de Medicamentos (DAM)

A Direção de Avaliação de Medicamentos (DAM), atualmente dirigida pela Dra. Marta Marcelino, encontra-se dividida em 4 Unidades, sendo elas: Unidade de Manutenção no Mercado (UMM), Unidade de Ensaios Clínicos (UEC), Unidade de Avaliação Científica (UAC) e a Unidade de Introdução no Mercado (UIM).

2.1.1. Unidade de Manutenção no Mercado (UMM)

Durante o ciclo de vida do medicamento no mercado, é recorrente a necessidade de atualização do seu dossier de AIM, devido a avanços científicos ou tecnológicos. Todas as alterações a serem implementadas no dossier da AIM designam-se por Alterações aos Termos da AIM e têm que ser previamente aprovadas pelo INFARMED, I.P., na Unidade de

Manutenção no Mercado (UMM). Durante o meu estágio tive oportunidade de desenvolver tarefas na UMM, a Unidade do INFARMED I.P. responsável por assegurar as atividades indispensáveis à manutenção no mercado de medicamentos já registados ou autorizados, nomeadamente as que visem a autorização de alterações, renovações, e pedidos de revogação ou declaração da caducidade, de registos ou de AIM de medicamentos. Esta Unidade é constituída por diferentes grupos que desempenham funções correspondentes à equipa onde estão integradas. As equipas dividem-se em: equipa das Arbitragens, e equipas responsáveis por pedidos de Alterações aos Termos da AIM: por Procedimento Centralizado (PC), por Reconhecimento Mútuo (RM), Procedimento Descentralizado (PD) e Procedimento Nacional (PN) (INFARMED, I.P., 2019).

3. ANÁLISE SWOT

3.1. PONTOS FORTES

3.1.1. Acolhimento inicial do Estagiário

A integração inicial dos estagiários no INFARMED, I.P. foi realizada por um dos membros dos Serviços de Recursos Humanos, que efetuou uma visita guiada pelos diferentes pavilhões do INFARMED, I.P., tendo explicado o seu funcionamento. Posteriormente, foi lecionada pela Dra. Dina Cordeiro Lopes uma formação geral na Área Regulamentar, nomeadamente os tipos de Procedimentos de Registo de Medicamentos.

Previamente ao início do estágio todos os estagiários tiveram a oportunidade de receber uma breve contextualização acerca do trabalho que iriam desenvolver. A formação foi orientada pelo Dr. Carlos Mendes e abordou as Alterações aos Termos de AIM. A formação inicial foi uma excelente forma de iniciar o estágio pois foi possível relembrar alguns conceitos já adquiridos nas unidades curriculares de Assuntos Regulamentares do Medicamento e de Gestão de Processos Regulamentares.

Foram cedidos alguns documentos de leitura obrigatória antes do início das funções, tais como o Regulamento (CE) n.º 1234/2008 da Comissão de 24 de novembro de 2008, relativo à análise das Alterações aos Termos das AIM de medicamentos para uso humano e medicamentos veterinários, assim como as recomendações do *The Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human (CMDh)* para a classificação de alterações “*unforeseen*”

de acordo com o Artigo 5º do Regulamento (CE) n.º 1234/2008 da Comissão de dezembro de 2018.

3.1.2. Autonomia e responsabilidade na gestão de processos regulamentares

Após algumas semanas de prática em gestão de processos regulamentares acompanhada pelo meu orientador, Dr. Carlos Mendes, adquiri alguma autonomia na gestão dos processos com as devidas alterações farmacêuticas. As referidas alterações que geri permitiram-me aplicar conhecimentos adquiridos nas unidades curriculares de Tecnologia Farmacêutica I, II e III assim como de Assuntos Regulamentares do Medicamento. Passo a citar alguns exemplos das alterações: alteração do processo de fabrico do produto acabado, introdução de novos procedimentos analíticos ou a alteração de um procedimento analítico previamente aprovado e alteração dos parâmetros de especificação e/ou limites do produto acabado.

Quando me foi delegada a gestão de processos resultantes da Decisão da Comunidade Europeia (CE) acerca de medicamentos para uso humano contendo as substâncias ativas “candesartan”, “irbesartan”, “losartan”, “olmesartan”, “valsartan” foi-me atribuída total autonomia na gestão dos processos, após uma formação inicial. Com este tipo de alterações pretendia-se que todos os titulares de AIM que comercializassem os medicamentos referenciados na Decisão de Execução da Comissão Europeia de 2/4/2019, submetessem uma alteração a declarar a implementação de uma estratégia de controlo para a deteção e o controlo de impurezas de N-nitrosamina na substância ativa (ou compostos intermédios, se tal se justificasse).

3.1.3. Presença na reunião da Comissão de Avaliação de Medicamentos (CAM) e visita às instalações do Laboratório do INFARMED I.P.

A Comissão de Avaliação de Medicamentos (CAM) é um órgão consultivo do INFARMED, I.P. constituído por avaliadores Farmacêuticos, Médicos e Toxicológicos com competência para emitir pareceres em matérias relacionadas com medicamentos, nomeadamente no que concerne à avaliação da qualidade, eficácia, segurança e assuntos de carácter técnico-científico. No decorrer do estágio tive oportunidade de assistir a duas reuniões da CAM, onde constatei a complexidade dos assuntos debatidos, tais como a aprovação ou não de pedidos de AIM e de Alterações aos Termos de AIM do tipo II e onde foi possível ficar com uma breve ideia dos fatores a considerar no momento de aprovar ou não a AIM de um medicamento. Considero

o dever deste órgão de extrema importância para a perpetuação de um trabalho de excelência no INFARMED, I.P.

O Laboratório do INFARMED, I.P. é uma referência a nível nacional respeitante à comprovação da qualidade dos medicamentos comercializados. A visita às instalações foi uma oportunidade única de contactar com o trabalho desenvolvido por Farmacêuticos e outros profissionais ao nível do controlo do medicamento bem como ao nível das diversas áreas e departamentos do laboratório. Nesta visita constatei a importância deste laboratório tanto a nível nacional como internacional, através da partilha de informações e resultados de análise de medicamentos entre diferentes países.

3.1.4. Contacto com profissionais competentes na Área Regulamentar do Medicamento de diversos departamentos do INFARMED, I.P.

Durante o meu estágio tive oportunidade de gerir alterações de Processos Nacionais e de Processos em que Portugal atuava como Estado Membro de Referência (PT-EMR). Neste sentido, trabalhei com duas equipas distintas e, conseqüentemente, diferentes profissionais Farmacêuticos com uma enorme competência técnica e científica na área regulamentar. Considero uma mais valia poder adquirir conhecimentos partilhados por profissionais de diferentes áreas, dado que o estágio se torna mais completo existindo paralelamente um maior desenvolvimento profissional e, sobretudo, pessoal.

3.1.5. Duração do estágio

A duração de três meses do estágio é deveras vantajosa dado permitir uma integração inicial do estagiário, permitindo-lhe igualmente a capacidade de desempenhar tarefas autonomamente. Dado que todas as tarefas relacionadas com a gestão de processos regulamentares são semelhantes, após a análise dos primeiros processos e após uma correta interiorização de toda a informação transmitida por profissionais superiores, foi possível a realização de tarefas de uma forma quase autónoma, pois os procedimentos repetiam-se. No entanto, o facto de o estágio apenas possuir uma duração de 3 meses, não permite experienciar na prática todas as áreas do INFARMED, I.P.

3.1.6. Conhecimentos prévios na área de Assuntos Regulamentares e Gestão de Processos Regulamentares

O curso de MICF possibilita aos estudantes o primeiro contacto com a fase pré-AIM do medicamento através da unidade curricular obrigatória de Assuntos Regulamentares do

Medicamento e, posteriormente, no 5.º ano curricular, um aprofundamento dos conhecimentos na fase pós-AIM do medicamento através da unidade curricular opcional de Gestão de Processos Regulamentares (GPR). Considero que, através destas duas unidades curriculares, adquiri conhecimentos prévios que me permitiram executar tarefas e assimilar os conhecimentos de forma mais simplificada. Tal só foi possível decorrente deste contacto precoce com grande parte da informação transmitida no INFARMED, I.P., tendo tido inclusivamente um melhor desempenho no estágio.

3.2. PONTOS FRACOS

3.2.1. Falta de recursos humanos

Numa era de tamanha exigência e volume de trabalho, a escassez de recursos humanos no INFARMED, I.P. é notável, havendo propensão para a acumulação de processos de pedidos de Alterações aos Termos da AIM. A falta de recursos humanos repercute-se tanto na acumulação de trabalho por parte dos profissionais como também na qualidade dos estágios oferecidos pelo INFARMED, I.P. Dado que a carga de trabalho individual de cada profissional é elevada, a disponibilidade dos orientadores para responder a dúvidas e transmissão de conhecimentos é frequentemente reduzida.

3.2.2. Dependência de profissionais a nível de plataformas online utilizadas pelo INFARMED, I.P.

No INFARMED, I.P. há uma plataforma que tem como finalidade permitir aos profissionais a comunicação com os Titulares de AIM (TAIM), que se designa por Subalt. O envio de email para os TAIM através desta plataforma é obrigatório, uma vez que esta permite um acesso abrangente a todos os funcionários do INFARMED, I.P. Esta é uma forma de as informações trocadas entre os Gestores de Processos Regulamentares e os TAIM serem sujeitas a rastreio e a ser evitada perda de informação. No início do estágio foi-nos transmitida a ideia que o acesso a esta plataforma iria ser concedida a todos os estagiários da DAM/UMM. Não obstante, o mesmo não ocorreu, tendo veiculado a uma maior dependência dos estagiários relativamente aos seus orientadores. A meu ver, este é um ponto predominantemente negativo visto conduzir à finalização mais demorada de processos e a uma constante dependência dos orientadores para o envio de *emails* aos TAIM.

3.2.3. Restrição do estágio a uma área

Considero que seria bastante frutífero para a expansão do leque de conhecimentos por parte do estagiário a possibilidade de contactar com diversas áreas da DAM. No presente estágio apenas me foi concedida a possibilidade de realizar tarefas no âmbito da gestão de pedidos de Alterações aos Termos de AIM, em processos PT-EMR e em PN. No seguimento das tarefas desenvolvidas, somente geri processos de pedidos de alteração aos termos de AIM (alterações na categoria B, das orientações do Regulamento (CE) n.º 1234/2008 da Comissão, de 24 de novembro de 2008) e, posteriormente, alterações na categoria C, no âmbito das alterações submetidas resultante do Procedimento das Arbitragens da CE. Na minha opinião, seria pertinente para o estagiário contactar com pedidos de Alterações aos Termos de AIM que implicassem alterações dos textos do FI, RCM e Rotulagem. Seria interessante ainda para o estagiário poder conhecer um pouco melhor outras áreas da DAM, como é o caso da área de AIM.

3.3. OPORTUNIDADES

3.3.1. Desenvolvimento de prática na Área de Assuntos Regulamentares do Medicamento

O setor de Assuntos Regulamentares do Medicamento tem vindo a desenvolver-se no ramo Farmacêutico e, possuir a oportunidade de realizar um Estágio Curricular no INFARMED I.P. neste âmbito, é uma oportunidade que deve ser aceite por quem perspetiva exercer a sua profissão em tal setor. Este estágio revestiu-se de grande importância pois permitiu-me adquirir bastantes conhecimentos na área regulamentar de avaliação de medicamentos, essenciais para o desempenho de funções similares num futuro próximo. Outra vantagem deste estágio é a possibilidade de captar a perspetiva e vivenciar o funcionamento interno de uma Autoridade Regulamentar, como é o caso do INFARMED I.P.

3.3.2. Contacto com titulares de Autorização de Introdução no Mercado

O contacto com titulares de AIM é uma tarefa diária para um profissional do INFARMED I.P. Consoante se tratasse de PN ou PT-EMR, o contacto realizado com o titular e a documentação de suporte era apresentada em Português ou em Inglês, respetivamente. Neste sentido, o estágio adquiriu um perfil multidisciplinar pois não adquiri apenas conhecimentos na Área Regulamentar do Medicamento como também melhorei as minhas competências a nível da Língua Inglesa.

3.4. AMEAÇAS

3.4.1. Falha nas plataformas online do INFARMED I.P.

As plataformas online do INFARMED I.P., tais como a SMUH-ALTER, a GiMED (plataforma de Gestão de Informação de Medicamentos), a CTS (*Communication and Tracking System*) e a GestProc (base de dados de Gestão de Processos) eram alvo constante de atualizações, veiculando à sua indisponibilidade para a realização de tarefas por parte dos colaboradores. Neste sentido, o trabalho a ser realizado ficava comprometido, levando, em muitos casos, à acumulação do mesmo com repercussão nos tempos de resposta aos pedidos de alteração aos termos de AIM submetidos pelos titulares.

3.4.2. Submissão de processos de forma incompleta/errada pelos TAIM

Na maioria dos processos de pedidos de Alterações aos Termos de AIM submetidos pelos titulares, há erros na sua submissão, como é o caso de documentação incorretamente preenchida, errada ou incompleta. Este tipo de ocorrências conduz a um aumento do tempo necessário para a finalização de processos dado implicar o envio de um pedido de elementos ao titular solicitando as devidas alterações na documentação. A latência na resposta por parte dos titulares é uma constante, pelo que o tempo decorrido entre o momento do início da gestão do processo pelo gestor e a sua efetiva finalização é elevado, levando a que o gestor do processo, posteriormente, despenda de mais tempo para analisar novamente o processo quando retoma à sua análise.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considero o estágio realizado no INFARMED, I.P uma mais valia no meu percurso académico. A aquisição de conhecimentos mais aprofundados na DAM/UMM acerca da fase de pós-AIM do medicamento permitiu-me colmatar algumas lacunas respeitantes aos conhecimentos transmitidos nas unidades curriculares de Assuntos Regulamentares do Medicamento e de Gestão de Processos Regulamentares.

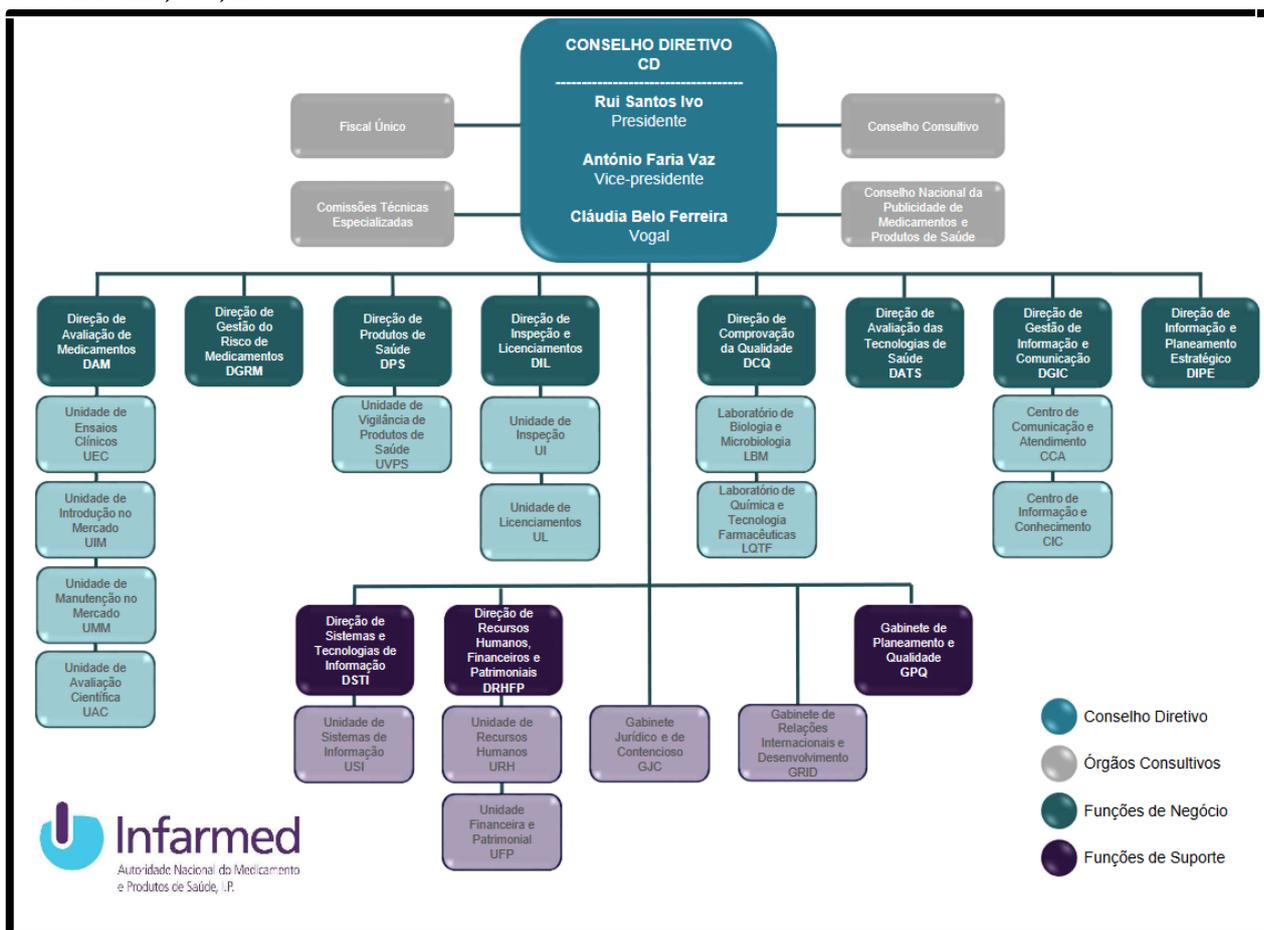
O facto de me ter sido concedida a possibilidade de contactar com a visão interna da Autoridade Regulamentar é uma vantagem competitiva no acesso ao mercado de trabalho na Área Regulamentar do Medicamento. O espírito crítico e o profissionalismo foram duas competências que tive oportunidade de melhorar.

A integração na equipa reveste-se de grande importância para um melhor desempenho. Neste sentido, considero que fui bem integrada pelo meu orientador Dr. Carlos Mendes, o qual me transmitiu bastantes conhecimentos na área e me inculuiu um espírito crítico típico de um profissional Farmacêutico. Sem dúvida que o meu estágio se tornou mais completo pela sua capacidade de ensinar.

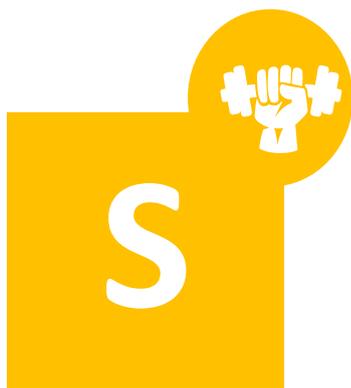
Ter tido a oportunidade de partilhar as últimas semanas no INFARMED, I.P. com a Dra. Sónia Chambel foi também bastante gratificante, na medida em que desempenhei algumas tarefas de Procedimentos de Arbitragem, permitindo-me terminar o meu Estágio com um leque de conhecimentos mais abrangente na Área Regulamentar do Medicamento.

5. ANEXOS

Anexo I: Organograma da Estrutura e Organização do INFARMED, I.P. Adaptado de INFARMED, I.P., 2019



Anexo II: Esquematização da Análise SWOT.



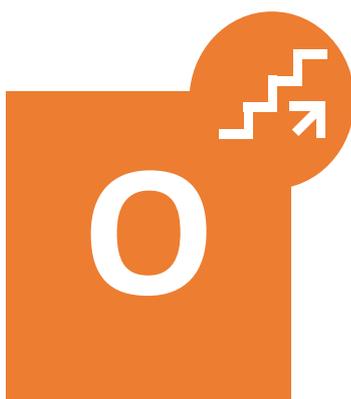
Pontos Fortes (*Strengths*)

- ✓ Acolhimento inicial do Estagiário;
- ✓ Autonomia e responsabilidade na gestão de processos regulamentares;
- ✓ Presença na reunião da Comissão de Avaliação de Medicamentos (CAM) e visita às instalações do Laboratório do INFARMED I.P.;
- ✓ Contacto com profissionais competentes na Área Regulamentar do Medicamento de diversos departamentos do INFARMED, I.P.;
- ✓ Duração do estágio;
- ✓ Conhecimentos prévios na área de Assuntos Regulamentares e Gestão de Processos Regulamentares.



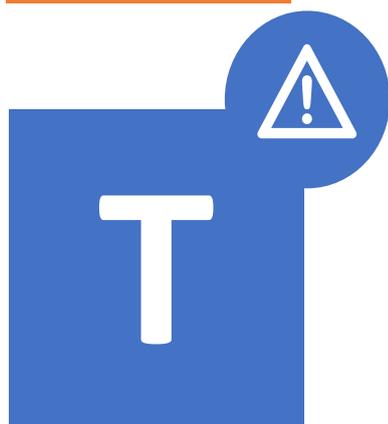
Pontos Fracos (*Weaknesses*)

- ✓ Falta de recursos humanos;
- ✓ Dependência de profissionais a nível de plataformas online utilizadas pelo INFARMED, I.P.;
- ✓ Restrição do estágio a uma área.



Oportunidades (*Opportunities*)

- ✓ Desenvolvimento de prática na Área de Assuntos Regulamentares do Medicamento;
- ✓ Contacto com titulares de Autorização de Introdução no Mercado.



Ameaças (*Threats*)

- ✓ Falha nas plataformas online do INFARMED I.P.;
- ✓ Submissão de processos de forma incompleta/errada pelos TAIM.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

INFARMED, I.P. – **Apresentação**. [Acedido a 2019-07-24]. Disponível na Internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed>

INFARMED, I.P. – **Estrutura e Organização**. [Acedido a 2019-07-24]. Disponível na Internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/estrutura-e-organizacao>

CAPÍTULO III

Atopic dermatitis: from classical pharmacological treatments to new drug delivery systems

ABBREVIATION LIST

AD | Atopic dermatitis

BMV | Betamethasone valerate

CosIng | Cosmetic Ingredient Database

CPNP | Cosmetic Products Notification Portal

CS-NPs | Chitosan nanoparticles

DNFB | 1-fluoro-2,4-dinitrobenzene

EU | European Union

EVs | Elastic vesicles

FDA | Food and Drug Administration

FLG | Filament-aggregating protein

FVs | Flexible vesicles

GMP | Good Manufacturing Practice

HA | Hyaluronic acid

HA-BMV-CS-NPs | Betamethasone valerate-loaded chitosan nanoparticles and coated with hyaluronic acid

HA-TCS-CS-NPs | Tacrolimus-loaded chitosan nanoparticles and coated with hyaluronic acid

HC | Hydrocortisone

HC-HT-CS-NPs | Hydrocortisone with hydroxytyrosol-loaded chitosan nanoparticles

HC-loaded NPs | Hydrocortisone-loaded nanoparticles

HCA-PCL-NPs | Hydrocortisone acetate-loaded poly(ϵ -caprolactone) nanoparticles

HT | Hydroxytyrosol

IFN γ | Interferon-gamma

IgE | Immunoglobulin E

IL-1 β | Interleukin 1 β

IL-4 | Interleukin 4

IL-5 | Interleukin 5

IL-13 | Interleukin 13

IL-17 | Interleukin 17

IL-18 | Interleukin 18

IPA | Isopropyl alcohol

LCNPs | Liquid crystalline nanoparticles

NLCs | Nanostructured lipid carriers

NPs | Nanoparticles

PG | Propylene glycol

PLA | Polylactic acid

PLGA | Poly (lactic-co-glycolic acid)

S. aureus | *Staphylococcus aureus*

SC | Stratum corneum

SCCP | Scientific Committee on Consumer Products

SCCS | Scientific Committee on Consumer Safety

SLNs | Solid Lipid Nanoparticles

TCIs | Topical calcineurin inhibitors

TCS | Tacrolimus

TCS-CS-NPs | Tacrolimus-loaded chitosan nanoparticles

TCSs | Topical corticosteroids

TEWL | Transepidermal water loss

T-LN | Tacrolimus-loaded lipid-nanoparticles

TFs | Transferosomes

TiO₂ | Titanium dioxide

USA | United States of America

UVA | Ultraviolet A radiation

UVB | Ultraviolet B radiation

ZnO | Zinc oxide

RESUMO

A dermatite atópica é a inflamação crónica dermatológica mais prevalente, caracterizando-se por um forte prurido e lesões eczematosas em diversas partes do corpo. Esta doença afeta crianças e adultos numa proporção de 20 % em diferentes partes do mundo. A fisiopatologia da dermatite atópica envolve uma mistura de fatores tais como os de foro ambiental, genético, imunológico e disfunção ao nível da barreira da pele. A base da prevenção consiste no uso diário de hidratantes para o restauro da função de barreira epidérmica. As terapias convencionais envolvem o uso de corticosteroides tópicos (terapia de primeira linha), inibidores de calcineurina, anti-histamínicos, antibióticos, fototerapia e fármacos imunossupressores sistémicos (em casos de dermatite atópica refratária). No entanto, a aplicação tópica é um mecanismo difícil devido à barreira natural da pele que limita a penetração dos fármacos. Decorrente de tal, os investigadores procuram desenvolver alternativas para as terapias convencionais. Os sistemas inovadores de libertação de fármacos têm vindo a ganhar uma atenção crescente devido à sua capacidade de melhorar a solubilidade, a biodisponibilidade, a penetração, a atuação nas células-alvo e reduzir os efeitos secundários dos fármacos usados no tratamento da dermatite atópica. Não obstante, estudos adicionais são necessários para se compreenderem os aspetos toxicológicos e a segurança a longo prazo das nanopartículas. Esta revisão aborda o potencial tratamento da dermatite atópica recorrendo a sistemas de libertação de nanopartículas assim como as limitações de foro toxicológico inerentes às mesmas.

Palavras-chave: dermatite atópica, sistemas de libertação de fármacos, tratamento farmacológico, nanotecnologia, nanopartículas.

ABSTRACT

Atopic dermatitis (AD) is the most prevalent relapsing chronic inflammation of the skin, characterized by strong itching and eczematous lesions in different parts of the body. This disease affects both children and adults in a ratio of 20 % in different parts of the world. The pathophysiology of AD concerns a mixture of factors, such as environmental, genetic, immunological and dysfunctions of the epidermal barrier. The base of prevention is the daily use of moisturizers to aid in the repair of the epidermal barrier function. The conventional therapies involve the use of topical corticosteroids (TCSs) (first-line therapy), calcineurin inhibitors (TCIs), antihistamines, antibiotics, phototherapy and systemic immunosuppressant drugs (in severe refractory cases of AD). However, topical delivery to the skin is a difficult task to achieve due to the natural barrier of skin which limits the penetration of drugs. Therefore, researchers have sought to develop alternatives to conventional therapies. Innovative delivery systems have achieved increasing attention due to their capacity to enhance solubility, bioavailability, penetration, targeting specific types of cells and reduce the secondary effects of the drugs employed in the treatment of AD. Nonetheless, additional studies are needed to understand the toxicological aspects and long-term safety of nanoparticles (NPs). This review includes the potential treatment of AD with nanoparticle skin delivery systems and their toxicologic concerns.

Keywords: atopic dermatitis, drug delivery systems, pharmacological treatment, nanotechnology, nanoparticles.

I. INTRODUCTION

I.1. ATOPIC DERMATITIS

Atopic dermatitis (AD) is a chronic, relapsing and inflammatory skin condition that occurs frequently in families with atopic diseases prevalence (bronchial asthma, atopic dermatitis, allergic rhinitis) and food allergy (KAKKAR *et al.*, 2019). Conventional topical options are the support for atopic dermatitis therapy. Still, they often yield problems related with patient compliance due to toxic reactions such as skin irritation and allergic replies. The drug release from these systems to the skin may be achieved without specificity and low efficiency (GUPTA *et al.*, 2012). Novel drug delivery systems currently under development to treat dermatological conditions, are therefore designed to penetrate through the stratum corneum (SC), because the skin barrier is impermeable to most conventional drugs, and also to minimize the adverse effects originated from the unspecific delivery of the drug (GUPTA *et al.*, 2012; HUA, 2015). To date, there is no reversive therapy for AD. Despite this fact, nanotechnological approaches are increasing in popularity and are promising strategies to treat atopic diseases like AD in the near future (AKHTAR *et al.*, 2017; SHAO *et al.*, 2016).

I.2. PATHOPHYSIOLOGY

AD or atopic eczema is the most common inflammatory, relapsing and highly pruritic skin disease, commonly referred to as eczema, affecting children and adults, and still cannot be cured (NYGAARD *et al.*, 2017; WEIDINGER *et al.*, 2016). AD can also be associated with the term “allergic march” or “atopic march”, due to its manifestations, characterized by immunoglobulin E (IgE) antibody release, and due to the clinical symptoms, generally occurring in early life, and persisting over years, only disappearing with age (KAKKAR *et al.*, 2019). This disease is the result of a genetic combination of factors – environment influences, skin-barrier dysfunction, impairment of immune responses. Associated with pruritus and inflammation persistence are the elevated serum IgE levels, and the activity of T-lymphocytes and mast cells (KAKKA *et al.*, 2019; LYONS *et al.*, 2015; TOLLEFSON and BRUCKNER, 2014). The common characteristic of skin patients with AD is xerosis, the presence of pruritus and lesions with erythematous pruritic papules, serous exudate, and excoriations (THOMSEN, 2014). Sometimes there is a double skinfold on the inferior eyelid, known as Dennie-Morgan fold, becoming exaggerated in atopic dermatitis crises (LYONS *et al.*, 2015; THOMSEN, 2014).

Two main hypotheses are still discussed and have been proposed to explain the inflammatory lesions. The "in-out" premise concerns a defective skin barrier, and the "inside-out" hypothesis

concerns an impairment in the adaptive immune system response. The theory of barrier impairment is the most recent amongst the two theories and is perceived as fundamental to immune system activation. Therefore, these two hypotheses should not be considered isolated in any case because they are complementary (CZARNOWICKI *et al.*, 2014; THOMSEN, 2014).

1.2.1. The skin barrier hypothesis

The physical and chemical integrity of this barrier is a criterion for a regular primary function of skin, for example, to prevent water loss and the penetration of immunogens and pathogens further avoiding interactions of the allergens with the antigen-presenting cells and immune effector cells (LYONS *et al.*, 2015; NUTTEN, 2015). Skin barrier dysfunction boosts the proliferation of microorganisms, becoming an access point for every kind of antigens (KAKKAR *et al.*, 2019).

Barrier dysfunction occurs when there are variations in epidermal terminal differentiation, in lipid composition, and after mutations on filaggrin gene/FLG (filament-aggregating protein) once it is responsible for the natural hydration factor (preserving keratinocytes together) and for terminal epidermal differentiation (CZARNOWICKI *et al.*, 2014; LYONS *et al.*, 2015). Patients with loss-of-function mutations in FLG are commonly associated with an increased risk of development of AD due to increased skin pH leading to serine protease activation, modified microbial colonization, promotion of pro-inflammatory cytokine expression and growth of *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) (CZARNOWICKI *et al.*, 2014; LYONS *et al.*, 2015). AD severity is correlated with the density of *S. aureus* on the skin (LYONS *et al.*, 2015).

1.2.2. Immunological Hypothesis

The “inside-out” hypothesis suggests a disparity between the innate and adaptive immune response leading to abnormal T-cell response (NYGAARD *et al.*, 2017), increased production of interleukins - namely IL-4, IL-5, and IL-13 -, inhibition of Th1-cells differentiation and overexpression of IgE levels (THOMSEN, 2014). Yet, the high IgE levels are present in only 50 % of the cases (THOMSEN, 2014).

1.3. EPIDEMIOLOGY

Atopic dermatitis affects about 20 % population during their lifetime. Although the prevalence of the disease varies across the world, an increase in the overall number was registered

between 1950 and 2000, described as the "allergic epidemic" (THOMSEN, 2014). AD prevalence has increased in recent years and mainly affects young children (10 % - 20 % in developed countries) (LYONS *et al.*, 2015) but can also affect adults (1 % - 3 %) (NUTTEN, 2015). Around 95 % of the children develop atopic dermatitis below five years of age (THOMSEN, 2014) but in 60 % of the cases, the disease occurs during the first year of life (WEIDINGER and NOVAK, 2016).

1.4. CLINICAL DIAGNOSIS

The diagnosis of patients with AD is frequently established clinically because no specific tests are available to diagnose AD (WERFEL *et al.*, 2014). A skin biopsy may be sometimes useful when the diagnosis is ambiguous, being an important approach in a differential diagnosis when there are suspicions of malignant diseases like T-cell lymphoma (WEIDINGER *et al.*, 2018). The suitability of the physical exam (based on the characteristics and distribution of skin lesions) in conjunction with a family and personal history of atopic disorders are the basis for AD diagnosis (WERFEL *et al.*, 2014). Note that the lesions typically display age-related morphology and distribution (WEIDINGER *et al.*, 2018) (**Annex I**). The chief clinical features in AD skin are pruritus, presence of ichthyosis vulgaris (dry skin and a scaly appearance), relapsing eczema and/or xerosis (TOLLEFSON and BRUCKNER, 2014). Allergic contact eczema, irritant and toxic contact eczema, microbial eczema, nummular eczema and, in adulthood, the stage of cutaneous T-cell lymphoma, scabies, seborrheic dermatitis, erythroderma, psoriasis and immune deficiency syndromes may present with eczematous rashes and can resemble atopic-dermatitis-like changes. In these cases, a differential diagnostic is required (EICHENFIELD *et al.*, 2014b; WERFEL *et al.*, 2014).

1.5. PREVENTION

There are three health care programs to prevent AD. Avoidance of food allergens and minimization of the exposure to antigens such as traffic and tobacco smoke, volatile organic compounds (propylene glycol and glycol ether), pollen, dust mite, animal fur, are considered primary and secondary prevention methods (KAKKAR *et al.*, 2019; WEIDINGER *et al.*, 2018). Tertiary prevention relates to the use of moisturizers or emollients and contact avoidance with allergens (KAKKAR *et al.*, 2019). Some studies have demonstrated that a daily routine using emollients in the skin has reduced the probabilities of AD to manifest in infants by 30 % to 50 % (WEIDINGER and NOVAK, 2016).

I.6. TREATMENT

The purpose of AD treatment is alleviating the disease, enhance the quality of life, reach long-term disease control and avoid infections (LYONS *et al.*, 2015; WEIDINGER and NOVAK, 2016). Therapeutic approaches include skin hydration, control of skin inflammation and restoration of the skin barrier using emollients (LYONS *et al.*, 2015; NYGAARD *et al.*, 2017). Therapeutics of AD require targeted strategies such as the regular use of moisturizers to deal with dry skin, topical corticosteroids (TCSs) to minimize inflammation, antimicrobial agents to eliminate bacterial infections, antihistamines to alleviate pruritus, calcineurin inhibitors against eczema/inflammation, phototherapy or even systemic immunosuppressant drugs are recommended (NYGAARD *et al.*, 2017; THOMSEN, 2014) (**Annex II**).

I.6.1. Nonpharmacologic treatment

I.6.1.1. Moisturizers

Topical moisturizers may have different ingredients, for example, emollients (glycol and glyceryl stearate, soy sterols), occlusive agents (petrolatum, dimethicone, mineral oil) and humectants (glycerol, lactic acid, urea) (EICHENFIELD *et al.*, 2014a). The type of emollient used is chosen according to the individual patient characteristics. Topical emollients provide wide lubrication and are useful for the treatment of dry and lichenified (thickened skin resultant of continuously rubbing or scratching) areas (WEIDINGER and NOVAK, 2016). Occlusive agents reduce water loss through formation of an occlusive layer. Nonetheless, there are other compounds like humectants which act by attracting and holding water molecules thus promoting hydration of the SC (EICHENFIELD *et al.*, 2014a). Moisturizers used every day after bathing shall not contain fragrances, perfumes, and other potential allergens as a measure to increase the skin barrier function (THOMSEN, 2014; WEIDINGER and NOVAK, 2016). No evidence has been reported on the superiority of emollient products with ceramides and essential fatty acids over traditional emollients (THOMSEN, 2014; WEIDINGER and NOVAK, 2016). Thus, moisturizers are a cornerstone of AD therapy and must be the main primary treatment for this disease (EICHENFIELD, *et al.*, 2014a)

I.6.1.2. Bathing

Bathing is essential in the daily routine of patients with AD to remove scales, irritants and allergens from the skin (ABDEL-MOTTALEB, 2016)

1.6.1.3. Wet wraps

Wet wraps are recommended to minimize water loss, dry skin, and prevent skin scratching (ABDEL-MOTTALEB, 2016). Wet wrap therapy consists on the after-bath application of diluted TCSs or emollients, followed by a wet dressing and then by dry clothes. This therapy increases absorption of TCSs (LYONS *et al.*, 2015).

1.6.2. Pharmacologic treatment

1.6.2.1. Topical Corticosteroids

The first-line of anti-inflammatory treatment in AD uses TCSs. Generally, low-potency corticosteroids are preferred in children. Despite this, in severe cases, high-potency corticosteroids are recommended (WEIDINGER and NOVAK, 2016). TCSs can cause cutaneous impacting adverse effects like retreating of the skin and stretch marks occurrence when used wrongly. Another effect of these drugs is the diminished patient compliance due to corticophobia (fear of using corticosteroids) (NYGAARD *et al.*, 2017). When appropriately used, the risk of side effects is minimized (THOMSEN, 2014). It is necessary to educate patients and their families using the right recommendation and perform dose adjustments to increase the cases of success in treatment (LYONS *et al.*, 2015).

1.6.2.2. Antimicrobial Treatments

No clear evidence is known on the advantages of the addition of antimicrobial agents in topical therapeutics in AD without staphylococcal infection (WEIDINGER and NOVAK, 2016). Although in patients with *S. aureus* infection, oral or systemic antibiotic treatment is required to avoid familial transmission. Patients with severe AD may improve their health condition with topical or systemic antibiotics if *S. aureus* colonization already is established. In all cases of antibiotics usage to treat AD, it is important to choose a correct antimicrobial agent to avoid resistance of microorganisms (LYONS *et al.*, 2015).

1.6.2.3. Antihistamines

Pruritus is the most influencing occurrence in the overall life quality of AD individuals (LYONS *et al.*, 2015). Antihistamines are advised for itching conditions, but no evidence has been reported about their activity in the treatment of eczema (THOMSEN, 2014). Some studies point to no superior effect of antihistamines when compared to placebo - despite other studies demonstrated an antipruritic effect (DARSOW *et al.*, 2014). The sedative effect of first-

generation oral antihistamines (hydroxyzine, diphenhydramine) may be regarded as a benefit to decrease the overall number of sleep disorders in these patients (LYONS *et al.*, 2015).

1.6.2.4. Calcineurin Inhibitors

TcIs are non-steroidal anti-inflammatory agents that selectively block cytokine transcription in activated T-cells thus decreasing inflammation (LYONS *et al.*, 2015).

Calcineurin inhibitors are a second-line option for short-term and intermittent treatment with demonstrated safety and effectivity. This type of treatment does not cause skin atrophy and can be applied in sensitive skin areas (WEIDINGER and NOVAK, 2016). The topical immunomodulators tacrolimus (formulated as a moderate-strong topical corticosteroid cream) and pimecrolimus (formulated as a mild corticosteroid cream) have been reported to reduce erythema, pruritus and excoriations (DARSOW *et al.*, 2014). Combination of emollients and calcineurin inhibitors is recommended. Yet, it is important to remind that these must be applied at different times, to avoid a dilution effect (WEIDINGER and NOVAK, 2016).

1.6.2.5. Phototherapy

Ultraviolet A (UVA) and Ultraviolet B (UVB) light combined with topical corticosteroids are a possible eczema treatment (THOMSEN, 2014). The UVB decreases both bacteria in skin surface and superantigen production from *S. aureus* (SILVA *et al.*, 2006). It is important to refer that phototherapy leads to skin aging and increases the risk of skin cancer (THOMSEN, 2014).

1.6.2.6. Systemic immunosuppressant drugs

Systemic immunosuppressive therapies like ciclosporin, azathioprine, methotrexate, and mycophenolate mofetil, are an alternative in severe AD and severe refractory cases when topical treatment and phototherapy fail (WEIDINGER and NOVAK, 2016). Systemic immunosuppressants do not restore barrier function and, therefore, it is imperative to use emollients (LYONS *et al.*, 2015).

2. NANOTECHNOLOGY

NPs are defined as materials possessing dimensions from 1 nm to 100 nm (DELOUISE, 2012). Current research has developed new nanocarriers to improve the safety of AD treatment, decrease the systemic adverse effects and to overcome the limitations of conventional formulations (AKHTAR *et al.*, 2017). The main limitations of conventional formulations are the poor dissolution rate and limited permeability of insoluble drugs, diminished drug delivery, small cell uptake and the off-target effects (SHAO *et al.*, 2016). Topic delivery via nanoparticles grounds the current dermatological science (AKHTAR *et al.*, 2017). These specific delivery systems may delivery a lot of active substances such as dexamethasone phosphate, antibiotics, and methylprednisolone succinate (SHAO *et al.*, 2016). Nanosystems are a recent innovation with the ability to improve penetration across the SC, as well as retention and to control the release of drugs directly to the targeted cells allowing improved effects when compared with current therapies. The novel carriers reduce the undesirable side effects associated with the drugs and, therefore, must be subjected to further studies in order to take all the potential (GUPTA *et al.*, 2012, PALMER and DELOUISE, 2016).

2.1. CURRENT NANOSYSTEMS FOR SKIN DELIVERY

The drug delivery systems based on the nanometric scale are currently a key technology (KAKKAR *et al.*, 2019). There are different types of these systems, and all of them differ in the synthesis method, materials employed and overall structure and functionality (ANTUNES *et al.*, 2017).

2.1.1 Vesicular system

2.1.1.1. Liposomes

Liposomes are spherical vesicles with ultra-small size. They are constituted by cholesterol, natural phospholipids displayed in concentric bilayers generating an aqueous core. Features as the high capacity of encapsulating lipophilic and hydrophilic substances, biocompatibility, biodegradability and higher capacity to penetrate the epidermal barrier, due to their similar lipid composition with epidermis, make this structure very promising (ANTUNES *et al.*, 2017; GUPTA *et al.*, 2012; SHAO *et al.*, 2016).

2.1.1.2. Transferosomes/Flexible vesicles

Transferosomes or flexible vesicles (FVs) are similar to liposomes in structure but have greater flexibility through pores. These nanocarriers have the capacity to penetrate SC by intracellular or intercellular pathways and can pass through smaller pores than its size. This characteristic is possible due to an amphipathic structure with a hydrophilic and a lipophilic portion conjugated with a surfactant (ANTUNES *et al.*, 2017).

2.1.1.3. Ethosomes

Ethosomes, also referred to as elastic vesicles, are lipid vesicles similar in composition with liposomes and are characterized by a high flexibility of vesicular membrane (ANTUNES *et al.*, 2017; ASCENSO *et al.*, 2015; SHAO *et al.*, 2016). The formulations based in ethosomes have in the composition ethanol and water increasing the flexibility and lipid fluidity of the vesicles which makes them possible to pass through the pores much smaller than their diameters. (ANTUNES *et al.*, 2017; ASCENSO *et al.*, 2015). This nanocarrier demonstrates enhanced effectiveness in delivery target-specific drugs than traditional liposomes or hydroalcoholic solutions (ASCENSO *et al.*, 2015; SHAO *et al.*, 2016). There are 3 types of ethosomes: classical ethosomes, binary ethosomes, and transethosomes. Classical ethosomes are composed of phospholipids, ethanol in a high concentration, and water. Binary ethosomes differs from classical ethosomes due to the addition of another type of alcohol, such as propylene glycol (PG) and isopropyl alcohol (IPA). Transethosomes are similar to classical ethosomes but possess a surfactant in their composition to improve vesicles penetration (ABDULBAQI *et al.*, 2016).

2.1.1.4. Proliposomes

Proliposomes are nanocarriers which, after natural reconstitution, forms liposomes. The absence of water promotes protein stability and liposomal aggregation. After hydration, the liposomal encapsulated drug is released, and skin permeation increases. The industrial production method can be scaled up easily and, thus, the proliposomes are an attractive approach (JAHN *et al.*, 2014).

2.1.1.5. Cubosomes

The emulsification of a cubic lipid phase in water originates cubosomes (liquid crystalline nanoparticles (LCNPs)) possessing a percutaneous release mechanism (GUPTA *et al.*, 2012).

This nanocarrier is an alternative to encapsulate protein and peptide drugs, avoiding enzymatic degradation. The amphipathic structure may incorporate hydrophilic drugs (in the aqueous channels), hydrophobic drugs (in the lipid bilayers) and amphiphilic drugs (at the bilayer-water interface) (BOGE *et al.*, 2019). Cubosomes have a large surface area, low viscosity and high stability to heat (RAJ *et al.*, 2012).

2.1.2. Nanoparticles

2.1.2.1. Lipidic nanoparticles (SLNs and NLCs)

Solid Lipid Nanoparticles (SLN) have a structure with lipids that remain solid at room temperature (DELOUISE, 2012) and may encapsulate lipophilic and hydrophilic drugs (GUPTA *et al.*, 2012). SLN have attracted special interest due to their capacity to permeate drugs across the SC and to highly retain drugs in epidermis and dermis (SHAO *et al.*, 2016). The theory that SLN restore skin barrier by virtue of transepidermal water loss (TEWL) have been related to the small size that has an occlusive effect and to the adhesive properties (GUPTA *et al.*, 2012). Nanostructured lipid carriers (NLC) have solid lipids in combination with liquid lipids and remain solid at room temperature (ANTUNES *et al.*, 2017; GUPTA *et al.*, 2012). NLC are formed by an imperfect crystalline structure with increased capacity to encapsulate drugs (GUPTA *et al.*, 2012). NPs promote a controlled drug release profile and, therefore, these carriers have become the target of research for skin delivery (AKHTAR *et al.*, 2017).

2.1.2.2. Polymeric nanoparticles

Polymeric nanoparticles use polymers as polylactic acid (PLA), poly (lactic-co-glycolic acid) (PLGA), poly(ϵ -caprolactone) and chitosan, promoting less skin irritation when the drug is released. Other interesting characteristics of polymeric carriers are their biodegradability and biocompatibility due to the polymers used being also non-toxic (GUPTA *et al.*, 2012).

2.1.2.3. Dendritic nanoparticles

Dendritic nanoparticles are flexible macromolecules, with low polydispersity index and regularly hyperbranched that makes possible conjugation of diverse types of chemicals in their surface (AKHTAR *et al.*, 2017; SVENSON and TOMALIA, 2005).

2.1.3 Miscellaneous systems (Nanoemulsion)

Nanoemulsions (a particle with a diameter less than 500 nm) are transparent emulsions with rheological properties, composed of water, oils, and at least one surfactant, and can penetrate both in healthy or damaged skin (SHAO *et al.*, 2016). Nanoemulsions increase the percutaneous delivery of drugs as a result of their positive charge. This feature of nanoemulsions in parallel with the negative charge of corneocytes in the SC promotes an improvement on the retention time of the drugs and, thus, in their bioavailability (SHAO *et al.*, 2016).

2.2. PREPARATION METHODS

A crystalline structure of nanoparticles is preferred in relation to amorphous structure as the latter form unstable materials, less cohesive and more hygroscopic. The amorphous structure only is acceptable if the amorphous compound remains stable during storage and processing. The production methods can be characterized into 2 categories:

2.2.1. Top-down

In top-down approaches, the particles have their size reduced to a nanoscale through milling (the particles are broken down by milling balls), high pressure homogenization (microfluidization and piston-gap homogenization), photolithography, interference lithography, electron-beam lithography, nanostencil lithography, nanoimprint lithography or nanosphere lithography. To promote the recrystallization of some amorphous regions formed during milling, drug particles are suspended in a non-solvent buffer. In microfluidization the air-jet milling is essential to promote fragmentation through collision of particles. Top-down methods commonly generate crystalline nanoparticles, but this technique requires high energy or pressure and expensive equipment (CHAN and KWOK, 2011; FU *et al.*, 2018).

2.2.2. Bottom-up

Bottom-up methods include emulsification, precipitation or self-assembly (FU *et al.*, 2018). NPs are constructed from drug molecules settled in solution being further subjected to precipitation/crystallization processes and, finally, are subjected to evaporation. The energy required is insignificant and, so, this is an inexpensive and productive method. Despite these advantages the NPs formed may be crystalline or amorphous (CHAN and KWOK, 2011) with

a particle size, shape, and polydispersity index often demonstrating irregularities (FU *et al.*, 2018).

2.3. NANOPARTICLES AND SKIN PENETRATION

There are three pathways for topical nanoparticles penetrate the skin: intracellularly, intercellularly, and through the sweat glands and hair follicles (LARESE FILON *et al.*, 2015; PALMER and DELOUISE, 2016) (**Annex III**). The size of the NPs influences the penetration through the skin. Particles with a diameter less than 4 nm might penetrate or permeate intact skin; particles with a size inferior to 20 nm may permeate the intact and damage skin and particles with a size below 45 nm can penetrate or permeate unhealthy skin. The larger particles, with a diameter superior to 45 nm, may be translocated or deposited in skin appendages once skin is not easily penetrated or permeate (LARESE FILON *et al.*, 2015).

2.4. VICISSITUDES OF NANOPARTICULATE DEVICES

Nanotechnology allows sophisticated drug encapsulation, stability, permeation through the skin and can be used to treat local skin in AD (KAKKAR *et al.*, 2019). NPs can penetrate healthy or defected skin barrier (DELOUISE, 2012). As a result of the NP capacity to decrease the clearance, drugs may accumulate in the diseased tissue, improving therapeutic efficacy and minimize the adverse effects (WOLFRAM *et al.*, 2015). They can also promote a controlled drug release profile and, therefore, these carriers became the target of research for skin delivery (AKHTAR *et al.*, 2017). Due to their large surface area, this approach is ideal to enhancing the dissolution of the poorly soluble drugs (CHAN and KWOK, 2011).

Despite these advantages, these nanosystems intended to drug delivery present some limitations as cytotoxicity due to intracellular degradation of products, immunological side effects, a propensity to particle agglomeration because of small particle size and large surface (SHAO *et al.*, 2016). The particle size, shape, charge, surface characteristics, nature of the NPs, and variations of epidermal thickness and hair follicle density affect NP penetration through skin (DELOUISE, 2012; KAKKAR *et al.*, 2019). With respect to the nature of NP (metal and non-metal), is important to distinguish the facility of metal-based NP to release ions (LARESE FILON *et al.*, 2015). Not all drugs are ideal to encapsulate drugs because it is required an active substance with a molecular weight lower than 500 Da and with a short half-life (ANTUNES *et al.*, 2017). Even so, these features demonstrate therapeutic superiority over the conventional delivery systems (SHAO *et al.*, 2016).

2.5. IMMUNOMODULATORY EFFECTS OF NANOPARTICLES

The interaction mechanism of nanomaterials with skin has been studied to improve the design and safety of topical therapeutics based on NPs. Jatana and collaborators demonstrated that charge, size and composition of nanoparticles interfere in the modulation of immune events. NPs characterized by a negative or neutral charge and with a size up to 200 nm exhibit an immunosuppressive effect. Nevertheless, NPs with positive charge do not have this feature (JATANA *et al.*, 2017). When negatively NPs with a size below 200 nm co-challenge with a Th1-sensitizer as 1-fluoro-2,4-dinitrobenzene (DNFB) an inhibition of pro-inflammatory mediators' release occurs. It is achieved by means of mast cell degranulation suppression and subsequent recruitment of other immune cells. During a normal immune elicitation reply, the employment of DNFB without NPs stimulates keratinocytes to produce cytokine mediators (IL-1 β , IL-18) which amplify the processes of mast cell activation and degranulation, histamine release and activating chemokines (CXCL1/CXCL2) and cytokines (IFN- γ , IL-17) that exacerbate T-cells activation and, concomitantly, the consequent allergic occurrence (JATANA *et al.*, 2017) (**Annex IV**).

2.6. POTENTIAL TREATMENT OF ATOPIC DERMATITIS WITH NANOPARTICLES

Siddique and associates prepared hydrocortisone (HC), a topical glucocorticoid, with hydroxytyrosol (HT), yielding anti-microbial and antioxidant-loaded chitosan nanoparticles (CS-NPs). This study suggests that using HC-HT-CS-NPs (in the form of an aqueous cream) does not lead neither to systemic absorption nor toxicity. No sign of skin atrophy or irritation was observed. The cream was considered safe and well-tolerated, which may be suitable in AD treatment (SIDDIQUE and KATAS, 2019).

Pandey and colleagues engineered betamethasone valerate (BMV) as a system of chitosan nanoparticles (CS-NPs) coated with hyaluronic acid (HA) to improve the targeted delivery and the therapeutic efficacy of these drug. HA-BMV-CS-NPs is a potential tool for the treatment of AD (PANDEY *et al.*, 2019).

Other study headed by Zhuo prepared tacrolimus-loaded chitosan nanoparticles (TCS-CS-NPs) coated with hyaluronic acid (HA). The *in vitro* results demonstrated efficient dermal targeting, high TCS retaining in the epidermis and dermis, reduction in TEWL and in erythema intensity. HA-TCS-CS-NPs demonstrated anti-dermatitis effect and could be a promising tool to deliver immunomodulatory agents, like tacrolimus (ZHUO *et al.*, 2018).

Pople *et al.* prepared tacrolimus-loaded lipid-nanoparticles (T-LN). Study results suggest that T-LN have both increased drug penetration efficacy in deeper skin-layers (where dendritic cells reside) as well as enhanced bioavailability of tacrolimus in comparison to the commercial ointment Protopic®. Any distribution or spreading to the other organs was observed (POPLE and SINGH, 2012).

Rosado and colleagues prepared hydrocortisone acetate (HCA)-loaded poly(ϵ -caprolactone) (PCL) nanoparticles (NPs). *In vitro* release studies proved greater permeation of nanoencapsulated hydrocortisone in relation to free drug. Despite toxicology studies demonstrated an accumulation in the site of drug delivery, due to a slow degradation of particles used in drug delivery system, the HCA-PCL-NPs may be used in AD treatment alternately to conventional TCSs due to their capacity to minimize adverse effects of this type of drugs (ROSADO *et al.*, 2013).

Hussain and collaborators prepared polymeric NPs encapsulating hydrocortisone (HC) (HC-loaded NPs). Subsequent studies demonstrated improvement in erythema intensity, in skin thickness and a controlled transepidermal water loss (TEWL). HC-loaded NPs are a promising tool to deliver glucocorticoids in cases of AD due to the anti-fibrotic and anti-inflammatory activity as well as the improvement of elastic connective tissues integrity suggested by the authors (HUSSAIN *et al.*, 2013).

Goindi *et al.* investigated the effective dermal delivery of elastic vesicles (EVs) in a topical formulation of cetirizine dihydrochloride. These vesicular systems possess high membrane flexibility and may permeate the skin through pores smaller than their dimensions due to this remarkable feature. This study demonstrated the enhancement of drug permeability, and diminishment of itch and erythema (GOINDI *et al.*, 2013).

Lei and associates prepared tacrolimus-loaded transferosomes (TFs). The study establishes that TFs-gel possesses higher retention of tacrolimus in the skin comparatively to liposomes-gel and the commercial tacrolimus ointment Protopic®. The superior performance and the delivery of tacrolimus were demonstrated by TFs-gel in comparison to ointment and liposomal gel. Thus, TFs-gel may be an effective delivery system for AD treatment (LEI *et al.*, 2013).

Goindi *et al.* prepared flexible vesicles (FVs) loaded with levocetirizine. The authors concluded that this flexible vesicular system has remarkable dermal safety and aptitude to penetrate and

permeate the skin barrier. This system also demonstrated a higher retention profile than liposomes, a consequence of its elastic nature (GOINDI *et al.*, 2014).

Lapteva and collaborators synthesized tacrolimus-loaded polymeric micelles and concluded that drug penetration in dermis with this formulation is superior when compared to conventional vehicles, and the systemic absorption is minimal (LAPTEVA *et al.*, 2014).

2.7. TOXICOLOGIC CONCERNS

The toxicologic effects of nanocarriers are being studied to establish the safety of these skin delivery systems (PALMER and DELOUISE, 2016). The toxicity of NPs may appear in different levels, such as molecular, cellular, in tissues and in organs. When NPs pass through the different parts of the body as blood, extracellular matrix, cell cytoplasm and cellular organelles, they can change the function and structure of biomolecules, cells and tissues. The small size of NPs increases their reactivity and warrants a better penetration in the skin and a better access to the blood stream and may be transported to organs causing a systemic effect. Some types of NPs may induce structural modifications in proteins, cytochrome c, and ribonuclease A. Due to the clusters of proteins along the surface of the nanoparticle protein aggregation may occur (WOLFRAM *et al.*, 2015). The presence of metals and NPs constituted by metal oxides in the body can trigger cellular toxicity as a consequence of reactive oxygen species production which leads to the lysosome membrane disruption: the release of protons, iron atoms, and hydrolytic enzymes which promote oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and protein aggregation (DELOUISE, 2012; WOLFRAM *et al.*, 2015).

Despite NPs are an innovative strategy to contour the limitations of conventional drugs, it is important to develop safety assays to predict the potential toxicity of these nanomedicines (WOLFRAM *et al.*, 2015).

2.8. LEGISLATION ON NANOCOSMETICS

Several cosmetic companies develop cosmetics using nanotechnology due to their value added in what concerns to the product performance. The main active ingredients of these formulations are vitamins A and E, β -carotene, retinol, α -hydroxy acids and coenzyme Q10 (ubiquinone) (ANTUNES *et al.*, 2017). Other types of nanoparticles are used, such as nanoemulsions, minerals - titanium dioxide (TiO_2), zinc oxide (ZnO), alumina, silver, silicon dioxide, calcium fluoride and copper. Nanoparticles like TiO_2 and ZnO are used in sunscreens with the functions of UV-filters (GERGELY and COROYANNAKIS, 2009).

Essentially, nanomedicines do not require strict regulations, despite it is important concerning the safety evaluations assays in order to minimize the toxicity in molecular, cellular, organ, immune system and environmental terms (WOLFRAM *et al.*, 2015). The physical and chemical properties of nanoparticles are different from the same particles but in a large-scale formulation (ANTUNES *et al.*, 2017).

The European Union (EU) Cosmetics Regulation (EC number 1223/2009) stresses the laws for cosmetic products commercialized in the EU market. In the framework of the Scientific Committee on Consumer Products (SCCP), in December 2007, the definition of “nanomaterial” became “an insoluble or biopersistent and intentionally manufactured material with one or more external dimensions, or an internal structure, on the scale from 1 to 100 nm” (EUROPEAN COMMISSION, 2019).

The Cosmetics Regulation advocates a Cosmetic Products Notification Portal (CPNP) where the cosmetic products containing nanomaterials in their composition must be notified via this portal at least 6 months previously to be marketed. In this portal it is also possible to find all information about cosmetics, such as substance identification, physico-chemical properties, toxicological profile, and reasonably foreseeable exposure conditions. Also, the responsible person shall assure the safety and the Good Manufacturing Practice (GMP) compliance (EUROPEAN COMMISSION, 2019).

Cosmetics industry is obliged to comply with the requirements of the SCCS and write the word “nano” in brackets in the list of ingredients following the name of the substance. The Cosmetic Ingredient Database (CosIng) provides information about cosmetic substances and ingredients (EUROPEAN COMMISSION, 2019).

Cosmetic Regulation forbids marketing authorization of products which demonstrate an apparent risk for human health. Thus, when the European Commission has doubts about the safety of a given nanomaterial present in a cosmetic composition, it is necessary to request an opinion from the SCCS (GERGELY and COROYANNAKIS, 2009). In the EU territory it is not necessary the approval of Food and Drug Administration (FDA) to market cosmetics with nanoparticles in their compositions, whilst in the United States of America (USA) these cosmetics are regulated by FDA agency (FDA, 2019).

3. CONCLUSION

AD is a chronic disease with complex pathogenesis which is very impacting in the life quality of patients and their families. The common treatment is based on topical therapies to diminish pruritus, inflammation and restore skin barrier function. The principal pharmacological treatment consists in using TCSs and TCIs. Nevertheless, since AD is a chronic disease, the long-term use of these treatments may trigger skin atrophy due to the inhibition of collagen synthesis and, in infants, the risk of systemic absorption is higher due to their immature skin barrier. In topical treatments only a few portions of the drug are absorbed as a consequence of the low penetration through the SC. An effective treatment is currently required to both restore barrier function and control inflammation.

In this perspective, NPs have been subjected to a tremendous increment in its use in recent years because of their properties, such as greater skin penetration/retention, capacity to targeting tissues and to control the drug release profile. The features of a nanoformulation shall increase the permeability of skin, reduce the irritation, allow the contact with deeper layers of skin and minimize the adverse effects, thus increasing patient compliance.

Nanocarriers intended to drug delivery in the AD treatment are considered by several researchers an effective strategy to decrease the effective cost of treatment as these nanocarriers can reduce the necessity for high drugs concentrations, allowing an increased application interval and a diminished toxicity as result of increased skin retention and drug targeting.

The potential nanotechnology-based products for AD are being tested in laboratory context and are considered key technologies to lessen the effects of this skin disease. However, it is essential to explore the safety and efficacy of these new resources.

4. APPENDIX

Annex I: Age-dependent morphology and distribution of the lesions in patients with AD.

Adapted from WEIDINGER *et al.*, 2018

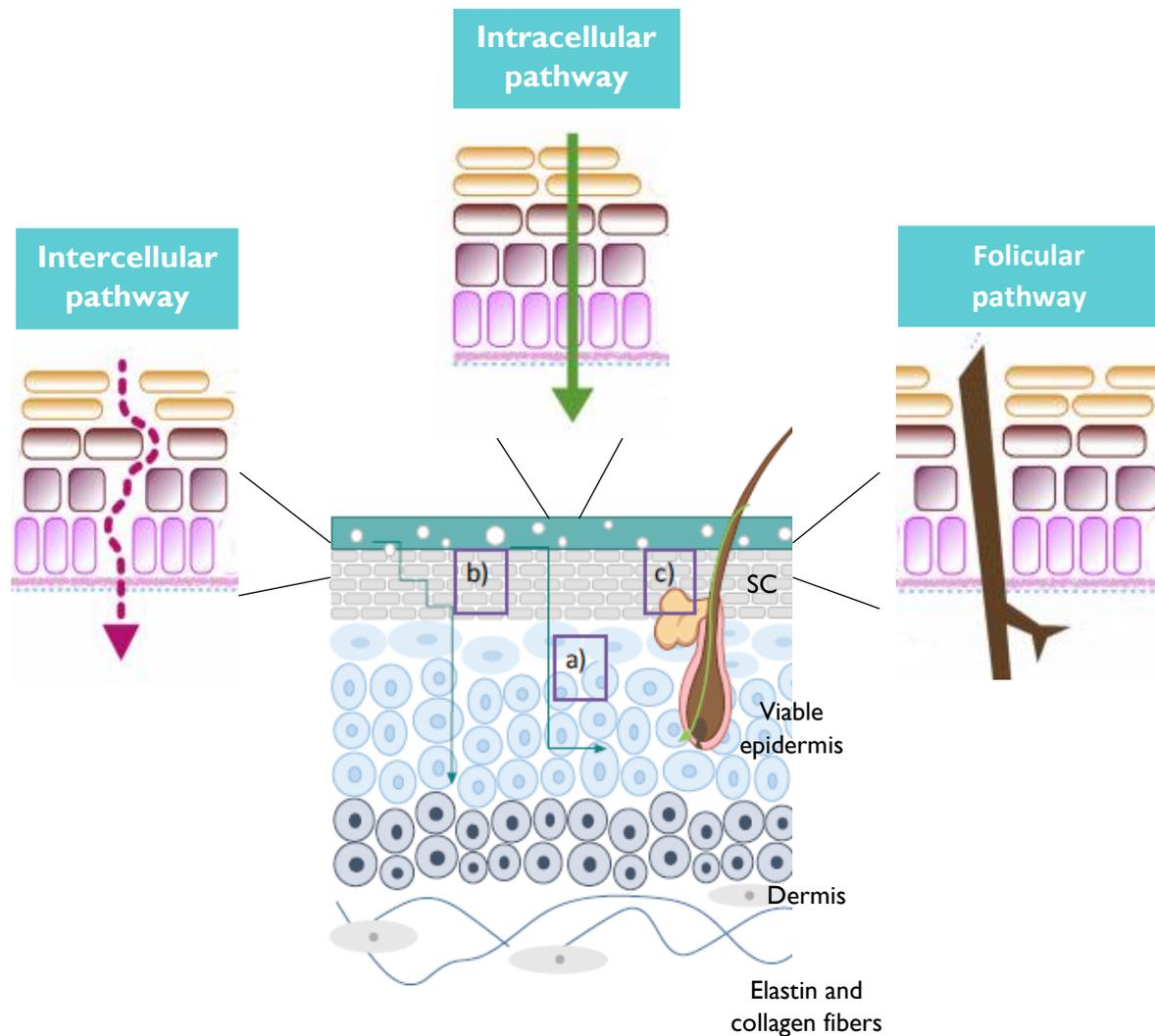


- (A)** In infants, atopic dermatitis currently manifests through lesions around the face and extensor surfaces of the limbs.
- (B)** From age of 1 to 2 years-old and onwards, lesions are present in flexural folds.
- (C)** In adolescents and adults, acute lesions are frequently localized in the face and neck and are characterized by areas of lichenification and excoriated plaques at flexures. Adults may develop atopic hand eczema.

Annex II: Treatment strategies in AD. Adapted from AKHTAR, N. *et al.*, 2017

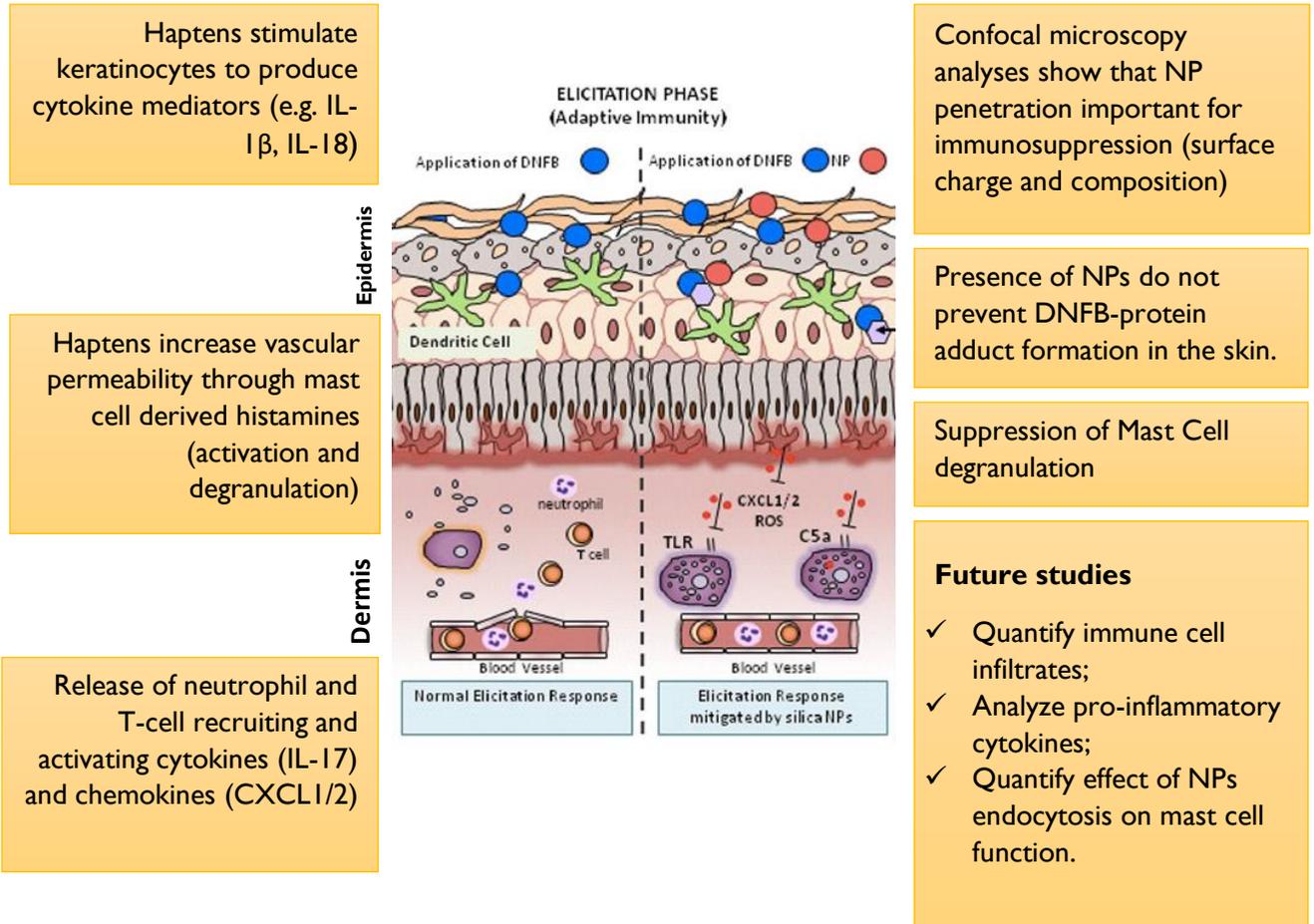
Treatment Strategies for Atopic Dermatitis	Education	<ul style="list-style-type: none"> • Regarding the nature of the disease • Advantages of treatment adherence • Application of topical therapy
	Skin Care	<ul style="list-style-type: none"> • Daily skin care and regular bathing • Application of moisturizers • Emollients
	Use of Corticosteroids	<ul style="list-style-type: none"> • Topical Corticosteroids (TCSs) • Systemic Corticosteroids
	Topical Calcineurin Inhibitors (TCIs)	<ul style="list-style-type: none"> • Pimecrolimus • Tacrolimus
	Use of Antihistamines	<ul style="list-style-type: none"> • Hydroxyzine • Diphenhydramine
	Use of antimicrobial treatments	<ul style="list-style-type: none"> • Topical antibiotics • Systemic antibiotics
	Phototherapy	<ul style="list-style-type: none"> • UVA light • UVB light
	Systemic immunosuppressant drugs	<ul style="list-style-type: none"> • Ciclosporin • Azathioprine • Methotrexate • Mycophenolate mofetil

Annex III: Different pathways to skin absorption of nanomaterials. Adapted from ANTUNES *et al.*, 2017; LARESE FILON *et al.*, 2015



- (A)** Intracellular route: absorption through the cell membrane.
- (B)** Intercellular route: absorption between epidermal cells.
- (C)** Follicular route: absorption through hair follicles and sweat glands.

Annex IV: Differences between a normal elicitation response and modulated immune responses by NPs. Adapted from JATANA *et al.*, 2017



5. REFERENCES

ABDEL-MOTTALEB, M.M.A. – **Nanoparticles for Treatment of Atopic Dermatitis**. In *Nanoscience in Dermatology*. (2016) 167-175.

ABDULBAQI, I.M.; DARWIS, Y.; KHAN, N.A.; ASSI, R.A.; KHAN, A.A. – **Ethosomal nanocarriers: the impact of constituents and formulation techniques on ethosomal properties, in vivo studies, and clinical trials**. *International journal of nanomedicine*, 11 (2016) 2279-2304.

AKHTAR, N.; VERMA, A.; PATHAK, K. – **Exploring preclinical and clinical effectiveness of nanoformulations in the treatment of atopic dermatitis: Safety aspects and patent reviews**. *Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University*, 55 (2017) 1-10.

ANTUNES, A.F.; PEREIRA, P.; REIS, C.; RIJO, P.; REIS, C. – **Nanosystems for Skin Delivery: From Drugs to Cosmetics**. *Current drug metabolism*, 18 (2017) 412-425.

ASCENSO, A.; RAPOSO, S.; BATISTA, C.; CARDOSO, P.; MENDES, T.; PRAÇA, F.G.; BENTLEY, M.V.; SIMÕES, S. – **Development, characterization, and skin delivery studies of related ultradeformable vesicles: transfersomes, ethosomes, and transethosomes**. *International journal of nanomedicine*, 10 (2015) 5837-5851.

BOGE, L.; HALLSTENSSON, K.; RINGSTAD, L.; JOHANSSON, J.; ANDERSSON, T.; DAVOUDI, M.; LARSSON, P.T.; MAHLAPUU, M.; HAKANSSON, J.; ANDERSSON, M. – **Cubosomes for topical delivery of the antimicrobial peptide LL-37**. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics : official journal of Arbeitsgemeinschaft fur Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V*, 134 (2019) 60-67.

CHAN, H.K.; KWOK, P.C. – **Production methods for nanodrug particles using the bottom-up approach**. *Advanced drug delivery reviews*, 63 (2011), 406-416.

CZARNOWICKI, T.; KRUEGER, J.G.; GUTTMAN-YASSKY, E. – **Skin barrier and immune dysregulation in atopic dermatitis: an evolving story with important clinical implications**. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*, 2 (2014), 371-379.

DARSOW, U.; RAAP, U.; STANDER, S. – **Atopic Dermatitis**. In *Itch: Mechanisms and Treatment* (2014).

DELOUISE, L.A. – **Applications of nanotechnology in dermatology.** *The Journal of investigative dermatology*, 132 (2012), 964-975.

EUROPEAN COMMISSION – **Nanomaterials.** [Accessed on 2019-08-19]; Available from: https://ec.europa.eu/growth/sectors/cosmetics/products/nanomaterials_en

EICHENFIELD, L.F.; TOM, W.L.; BERGER, T.G.; KROL, A.; PALLER, A.S.; SCHWARZENBERGER, K.; BERGMAN, J.N.; CHAMLIN, S.L.; COHEN, D.E.; COOPER, K.D., et al. – **Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies.** *Journal of the American Academy of Dermatology*, 71 (2014) 116-132.

EICHENFIELD, L.F.; TOM, W.L.; CHAMLIN, S.L.; FELDMAN, S.R.; HANIFIN, J.M.; SIMPSON, E.L.; BERGER, T.G.; BERGMAN, J.N.; COHEN, D.E.; COOPER, K.D., et al. – **Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis.** *Journal of the American Academy of Dermatology*, 70 (2014) 338-351.

FDA – **Cosmetics Nanotechnology.** [Accessed on 2019-08-04]; Available from: <https://www.fda.gov/cosmetics/scienceresearch/nanotech/>

FU, X.; CAI, J.; ZHANG, X.; LI, W.D.; GE, H.; HU, Y. – **Top-down fabrication of shape-controlled, monodisperse nanoparticles for biomedical applications.** *Advanced drug delivery reviews*, 132 (2018) 169-187.

GERGELY, A.; COROYANNAKIS, L. – **Nanotechnology in the EU cosmetics regulation.** *Household and Personal Care Today*, 3 (2009).

GOINDI, S.; KUMAR, G.; KAUR, A. – **Novel flexible vesicles based topical formulation of levocetirizine: in vivo evaluation using oxazolone-induced atopic dermatitis in murine model.** *Journal of liposome research*, 24 (2014) 249-257.

GOINDI, S.; KUMAR, G.; KUMAR, N.; KAUR, A. – **Development of novel elastic vesicle-based topical formulation of cetirizine dihydrochloride for treatment of atopic dermatitis.** *AAPS PharmSciTech*, 14 (2013) 1284-1293.

GUPTA, M.; AGRAWAL, U.; VYAS, S.P. – **Nanocarrier-based topical drug delivery for the treatment of skin diseases.** *Expert opinion on drug delivery*, 9 (2012) 783-804.

HUA, S. – **Lipid-based nano-delivery systems for skin delivery of drugs and bioactives.** *Frontiers in pharmacology*, 6 (2015) 219.

HUSSAIN, Z.; KATAS, H.; AMIN, M.C.; KUMULOSASI, E.; SAHUDIN, S. – **Antidermatitic perspective of hydrocortisone as chitosan nanocarriers: an ex vivo and in vivo assessment using an NC/Nga mouse model.** *Journal of pharmaceutical sciences*, 102 (2013) 1063-1075.

JAHN, A.; SONG, C.K.; BALAKRISHNAN, P.; HONG, S.S.; LEE, J.H.; CHUNG, S.J.; KIM, D.D. – **AAPE proliposomes for topical atopic dermatitis treatment.** *Journal of microencapsulation*, 31 (2014) 768-773.

JATANA, S.; PALMER, B.C.; PHELAN, S.J.; DELOUISE, L.A. – **Immunomodulatory Effects of Nanoparticles on Skin Allergy.** *Scientific reports*, 7 (2017) 3979.

KAKKAR, V.; KUMAR, M.; SAINI, K. – **An Overview of Atopic Dermatitis with a Focus on Nano-Interventions.** (2019).

LAPTEVA, M.; MONDON, K.; MOLLER, M.; GURNY, R.; KALIA, Y.N. – **Polymeric micelle nanocarriers for the cutaneous delivery of tacrolimus: a targeted approach for the treatment of psoriasis.** *Molecular pharmaceutics*, 11 (2014) 2989-3001.

LARESE FILON, F.; MAURO, M.; ADAMI, G.; BOVENZI, M.; CROSERA, M. – **Nanoparticles skin absorption: New aspects for a safety profile evaluation.** *Regulatory toxicology and pharmacology : RTP*, 72 (2015) 310-322.

LEI, W.; YU, C.; LIN, H.; ZHOU, X. – **Development of tacrolimus-loaded transfersomes for deeper skin penetration enhancement and therapeutic effect improvement in vivo.** *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 8 (2013) 336-345.

LYONS, J.J.; MILNER, J.D.; STONE, K.D. – **Atopic dermatitis in children: clinical features, pathophysiology, and treatment.** *Immunology and allergy clinics of North America*, 35 (2015) 161-183.

NUTTEN, S. – **Atopic dermatitis: global epidemiology and risk factors.** *Annals of nutrition & metabolism*, 66 (2015) 8-16.

NYGAARD, U.; DELEURAN, M.; VESTERGAARD, C. – **Emerging Treatment Options in Atopic Dermatitis: Topical Therapies.** *Dermatology*, 233 (2017) 333-343.

PALMER, B.C.; DELOUISE, L.A. – **Nanoparticle-Enabled Transdermal Drug Delivery Systems for Enhanced Dose Control and Tissue Targeting.** *Molecules (Basel, Switzerland)*, 21 (201).

PANDEY, M.; CHOUDHURY, H.; GUNASEGARAN, T.A.P.; NATHAN, S.S.; MD, S.; GORAIN, B.; TRIPATHY, M.; HUSSAIN, Z. – **Hyaluronic acid-modified betamethasone encapsulated polymeric nanoparticles: fabrication, characterisation, in vitro release kinetics, and dermal targeting.** *Drug delivery and translational research*, 9 (2019) 520-533.

POPLE, P.V.; SINGH, K.K. – **Targeting tacrolimus to deeper layers of skin with improved safety for treatment of atopic dermatitis-part ii: in vivo assessment of dermatopharmacokinetics, biodistribution and efficacy.** *International journal of pharmaceuticals*, 434 (2012) 70-79.

RAJ, S.; JOSE, S.; SUMOD, U.S.; SABITHA, M. – **Nanotechnology in cosmetics: Opportunities and challenges.** *Journal of pharmacy & bioallied sciences*, 4 (2012) 186-193.

ROSADO, C.; SILVA, C.; REIS, C.P. – **Hydrocortisone-loaded poly(epsilon-caprolactone) nanoparticles for atopic dermatitis treatment.** *Pharmaceutical development and technology*, 18, (2013) 710-718.

SHAO, M.; HUSSAIN, Z.; THU, H.E.; KHAN, S.; KATAS, H.; AHMED, T.A.; TRIPATHY, M.; LENG, J.; QIN, H.L.; BUKHARI, S.N.A. – **Drug nanocarrier, the future of atopic diseases: Advanced drug delivery systems and smart management of disease.** *Colloids and surfaces. B, Biointerfaces*, 147, (2016) 475-491.

SIDDIQUE, M.I.; KATAS, H. – **Potential treatment of atopic dermatitis: tolerability and safety of cream containing nanoparticles loaded with hydrocortisone and hydroxytyrosol in human subjects.** 9, (2019) 469-481.

SILVA, S.H.; GUEDES, A.C.; GONTIJO, B.; RAMOS, A.M.; CARMO, L.S.; FARIAS, L.M.; NICOLI, J.R. – **Influence of narrow-band UVB phototherapy on cutaneous microbiota of children with atopic dermatitis.** *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*, 20 (2006) 1114-1120.

SVENSON, S.; TOMALIA, D.A. – **Dendrimers in biomedical applications-reflections on the field.** *Advanced drug delivery reviews*, 57 (2005) 2106-2129.

THOMSEN, S.F. – **Atopic dermatitis: natural history, diagnosis, and treatment.** *ISRN allergy* (2014).

TOLLEFSON, M.M.; BRUCKNER, A.L. – **Atopic dermatitis: skin-directed management.** *Pediatrics*, 134, (2014) 1735-1744.

WEIDINGER, S.; BECK, L.A.; BIEBER, T.; KABASHIMA, K.; IRVINE, A.D. – **Atopic dermatitis**. *Nature reviews. Disease primers*, 4 (2018) 1.

WEIDINGER, S.; NOVAK, N. – **Atopic dermatitis**. *Lancet (London, England)*, 387 (2016) 1109-1122.

WERFEL, T.; SCHWERK, N.; HANSEN, G.; KAPP, A. – **The diagnosis and graded therapy of atopic dermatitis**. *Deutsches Arzteblatt international*, 111 (2014) 509-520.

WOLFRAM, J.; ZHU, M.; YANG, Y.; SHEN, J.; GENTILE, E.; PAOLINO, D.; FRESTA, M.; NIE, G.; CHEN, C.; SHEN, H., *et al.* – **Safety of Nanoparticles in Medicine**. *Current drug targets*, 16 (2015) 1671-1681.

ZHUO, F.; ABOUREHAB, M.A.S.; HUSSAIN, Z. – **Hyaluronic acid decorated tacrolimus-loaded nanoparticles: Efficient approach to maximize dermal targeting and anti-dermatitis efficacy**. *Carbohydrate polymers*, 197 (2018) 478-489.