

Daniela Santos Monteiro

As Ciclodextrinas como Potenciais Agentes Terapêuticos

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Dr.^a Ana Rita Figueiras e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Junho 2014



Eu, Daniela Santos Monteiro, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº2009009032, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade Estágio Curricular.

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

Coimbra, 20 de junho de 2014

(Daniela Santos Monteiro)

Professora Dr.^a Ana Rita Figueiras, orientadora da monografia.

Daniela Santos Monteiro

Agradecimentos

Gostaria de agradecer a todas as pessoas que acompanharam o meu percurso académico e que, das mais diversas formas, contribuíram para o meu crescimento pessoal e para a minha chegada a esta etapa final.

Gostaria de agradecer, em especial:

À Professora Doutora Ana Rita Figueiras, orientadora da monografia, por estar sempre presente, por me ter apoiado ao longo de todo o desenvolvimento deste trabalho, bem como pela sua disponibilidade e simpatia. Sem ela o caminho teria sido mais difícil de percorrer.

À Doutora Rita Guerra, pela sua disponibilidade constante e pela simpatia com que sempre me recebeu.

À minha família, em particular, aos meus pais, por todo amor e força que me transmitiram durante todo o meu percurso académico, sem eles não teria sido possível chegar até ao fim desta etapa.

Ao Thomas, por nunca deixar de me apoiar e por ter sempre uma palavra reconfortante na hora certa.

À Cátia Martins e à Mariana Gomes, companheiras de todas as horas, agradeço por serem sempre as primeiras a chegar e as últimas a sair, por serem os meus pilares em Coimbra e, sobretudo, agradeço a amizade incondicional.

“Real success is finding your lifework in the work that you love.”

David McCullough

Índice

Abreviaturas.....	6
Resumo	7
Abstract	8
1. Introdução.....	9
2. Origem, obtenção e estrutura das ciclodextrinas.....	10
3. Formação de complexos de inclusão.....	12
4. Derivados das ciclodextrinas.....	15
5. Potenciais aplicações terapêuticas das ciclodextrinas.....	17
5.1 Vetores para alvos terapêuticos mediante formação de conjugados.....	18
5.2 Potenciais moduladores lipídicos em doenças neurológicas.....	23
6. Conclusão.....	27
7. Perspetivas Futuras	28
8. Bibliografia.....	30



Abreviaturas

- ALN:** alendronato
AN: ácidos nucleicos
APP: proteína precursora da beta-amiloide
CDs: ciclodextrinas
CGTase: ciclodextrina-glicosil-transferase
CI: complexo de inclusão
CL: corpos de Lewis
CME- β -CD: 6-O-(carboximetil)-O-etil-beta-ciclodextrina
DA: doença de Alzheimer
Dex: dexametasona
DP: doença de Parkinson
HA: hidroxiapatite
HP β CD: hidroxipropil-beta-ciclodextrina
K_c: constante de complexação
M β CD: metil-beta-ciclodextrina
PG: prostaglandina
sAPP: APP solúvel
 β -CD: beta-ciclodextrina
TGI: trato gastrointestinal
 α -CD: alfa-ciclodextrina
 α -sin: alfa-sinucleína
 β A: proteína beta-amiloide
 γ -CD: gama-ciclodextrina



Resumo

As ciclodextrinas (CDs) são oligossacarídeos cíclicos com especial interesse enquanto excipientes farmacêuticos. No entanto, estas têm também vindo a destacar-se como potenciais agentes terapêuticos na vetorização de fármacos e enquanto moduladores lipídicos em doenças neurológicas.

A vetorização de fármacos para o cólon através da formação de conjugados com CDs, não revelou alterações na eficácia terapêutica, mas primou pela redução dos efeitos secundários desencadeados pela administração dos fármacos na forma ativa. Os conjugados com CDs apresentaram também resultados promissores no tratamento de patologias da cavidade oral e na regeneração óssea local.

Na área das doenças neurológicas, as CDs destacaram-se por, aparentemente, conseguirem abrandar a progressão das doenças de Alzheimer e de Parkinson, através da redução dos níveis de colesterol nas membranas plasmáticas.

Perspetivas futuras indicam que estes compostos não deverão ser classificados apenas como simples excipientes, uma vez que são dotados de atividade terapêutica em diversas patologias características do século XXI.

Palavras-chave: ciclodextrinas, complexos de inclusão, conjugados, libertação vetorizada, moduladores lipídicos, doenças neurodegenerativas.



Abstract

Cyclodextrins (CDs) are cyclic oligosaccharides with special interest as pharmaceutical excipients. However, these molecules have also come to stand out as potential therapeutic agents in drug targeting and as lipid modulators in neurological diseases.

Colon targeting through the formation of CD conjugates revealed no changes in the therapeutic efficacy, however, a reduction in drug side effects caused by the active drug form administration was observed. CD conjugates also demonstrated promising results in the treatment of diseases of the oral cavity and local bone regeneration.

In the area of neurological diseases, CDs stood out because apparently they can slow the progression of Alzheimer's and Parkinson's diseases by lowering the cholesterol levels in the plasma membranes.

Future perspectives indicate that these compounds should not be classified only as simple excipients, once they have therapeutic activity in several diseases characteristics of the 21th century.

Keywords: Cyclodextrins, inclusion complexes, conjugates, drug targeting, lipid modulators, neurodegenerative diseases.



I. Introdução

As CDs são oligossacarídeos cíclicos derivados do amido, que foram descritos pela primeira vez em 1891, por Villier.^(1, 2)

A estrutura singular que estas moléculas ostentam é a principal responsável pela sua vasta utilização em diversas indústrias, nomeadamente na indústria farmacêutica.⁽³⁾

A sua capacidade de encapsular diversos fármacos, formando complexos de inclusão, pode solucionar vários problemas relacionados com as propriedades dos mesmos, designadamente características organoléticas indesejáveis⁽⁴⁾, fraca solubilidade aquosa e instabilidade.⁽⁵⁾

As CDs têm sido usadas extensivamente na investigação e desenvolvimento de diversas formulações farmacêuticas e atualmente várias CDs fazem parte da sua composição em todo o mundo.⁽⁶⁾

A sua versatilidade e as suas características multifuncionais permitem que, passados mais de 100 anos da sua descoberta, continuem a surgir novas tecnologias baseadas em ciclodextrinas, o que as torna um novo excipiente com inúmeras potencialidades.⁽²⁾

As CDs têm sido recentemente indicadas como potenciais agentes terapêuticos em várias áreas, nomeadamente na vetorização de fármacos⁽⁷⁻¹⁰⁾ e enquanto moduladores lipídicos em doenças neurológicas.⁽¹¹⁻¹⁴⁾

Vários estudos têm-se debruçado na entrega específica de fármacos no local de ação através da formação e administração de conjugados com CDs.⁽⁷⁻¹⁰⁾ Destaca-se a vetorização para o cólon, a qual tenta usufruir da proteção que os conjugados com CDs fornecem ao fármaco que veiculam, permitindo a chegada intata do mesmo ao alvo terapêutico, ou seja, ao final do intestino.^(7, 8) Também no desenvolvimento de formulações para o tratamento de patologias da cavidade oral⁽¹⁰⁾ e na reparação de danos ósseos, têm sido realizadas tentativas no sentido de contornar os obstáculos recorrendo à utilização destes conjugados.⁽⁹⁾

Nas doenças neurológicas, a aplicação das CDs foi impulsionada pela sua capacidade de extração de colesterol⁽¹⁵⁾ das membranas plasmáticas, tendo em consideração que níveis elevados deste lípido foram associados, em diversos estudos, a um aumento superior da neurodegeneração.^(14, 16)

O principal objetivo desta revisão bibliográfica é expor a versatilidade destas moléculas como potenciais agentes terapêuticos. Assim, após abordar a estrutura e propriedades físico-químicas das CDs, as suas aplicações terapêuticas supracitadas serão detalhadamente descritas e exemplificadas.

2. Origem, obtenção e estrutura das ciclodextrinas

As CDs são compostos de origem natural, obtidos a partir da hidrólise do amido por ação enzimática da ciclodextrina-glicosil-transferase (CGTase).^(1, 3, 17) Estes são oligossacarídeos cíclicos, compostos por monómeros de D-glucopiranosose (glucose) ligados entre si através de ligações α -1,4 glicosídicas.^(5, 18) Devido à ausência de livre rotação das ligações glicosídicas e à conformação em cadeira das unidades de glucose, as CDs apresentam uma forma tronco-cônica.^(4, 18)

Na sua estrutura, as CDs apresentam grupos hidroxilo localizados externamente, que lhe conferem características hidrofílicas, tornando-as solúveis na água e insolúveis na maioria dos solventes orgânicos.^(4, 5) Os hidroxilos secundários estão ligados aos átomos de carbono localizados em posição 2 e 3 (C_2 e C_3) dos monómeros de glucose, na extremidade mais larga, e os grupos hidroxilo primários ligados aos átomos de carbono em posição 6 (C_6) das unidades de glucose, na extremidade oposta mais estreita. Esta estrutura deve-se à livre rotação dos grupos hidroxilo primários, que reduz o diâmetro efetivo da cavidade na extremidade mais estreita, contrariamente aos hidroxilos secundários que não possuem esse movimento de rotação.⁽¹⁾ O interior da cavidade é constituído por dois anéis de grupos C-H (em C_3 e C_5) e por um anel de átomos de oxigênio glicosídicos, conferindo a esta face características hidrofóbicas.⁽⁴⁾

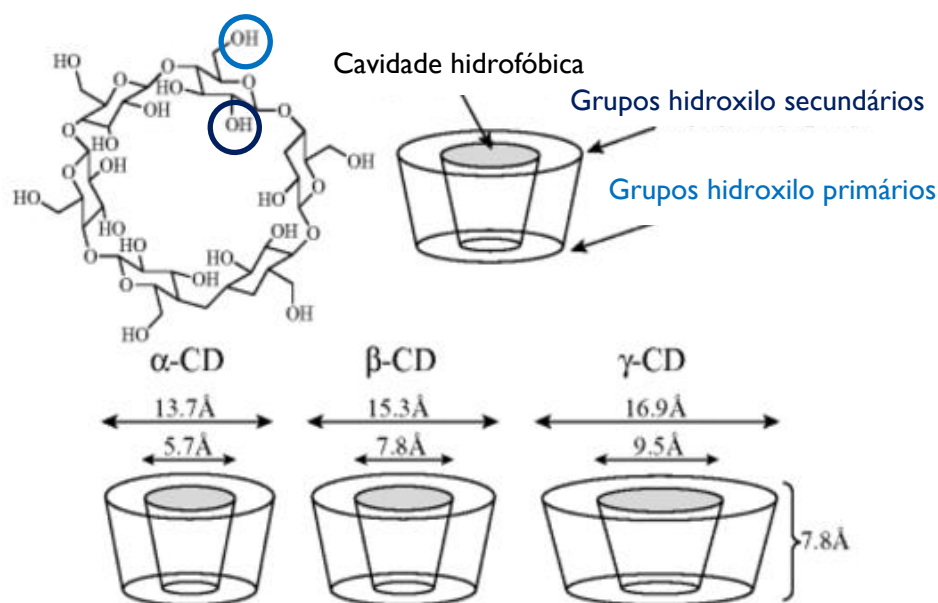


Figura 1 - Estrutura e tamanho da cavidade das CDs naturais. Adaptado de ⁽¹⁹⁾.



O enzima responsável pela hidrólise de algumas ligações glicosídeas do amido, com consequente formação de dextrinas, encontra-se presente em inúmeras espécies de microrganismos, tais como o *Bacillus macerans* e o *B. circulans*.^(1, 3) A CGTase tem ainda a capacidade de promover a ciclização dos fragmentos de oligossacarídeos resultantes da hidrólise, dando origem a produtos cíclicos – designados por ciclodextrinas.⁽²⁾

As principais fases do processo de produção de CDs são:

- Cultura de microrganismo que produz o enzima CGTase;
- Separação do enzima do meio, seguindo-se a sua concentração e purificação;
- Conversão enzimática do amido pré-hidrolisado (mistura de dextrinas acíclicas) numa mistura de dextrinas cíclicas e acíclicas;
- Separação das CDs da mistura referida no passo anterior, sua purificação e cristalização.⁽¹⁾

Dependendo do microrganismo que produz o enzima e das condições exatas da reação, são três as CDs naturais, isto é, as que se obtêm em maior percentagem: α -CD, a β -CD e a γ -CD, que possuem 6, 7 e 8 unidades de glucose, respetivamente.^(3, 5, 20)

As CDs com mais de 8 unidades são de difícil isolamento, apresentam fraca capacidade de complexação e, portanto, têm interesse farmacêutico reduzido. Possivelmente, por razões estéricas não existem CDs com menos de 6 unidades de glucose.⁽²⁾

Em consequência do diferente número de unidades de glucose, as CDs apresentam diferentes propriedades de acordo com o indicado na tabela I.^(3, 21)

Tipo de CD	α	β	γ
Unidades de glucose (n°)	6	7	8
Massa molecular (Da)	972	1135	1297
Solubilidade aquosa (g/100ml a 25°C)	14,4	1,85	23,2
Diâmetro interno da cavidade (Å)	4,7-5,3	6,0-6,5	7,5-8,3
Altura da estrutura tronco-cónica (Å)	7,9	7,9	7,9
Volume aproximado da cavidade (Å)	174	262	472

Tabela I - Propriedades físico-químicas da α -CD, β -CD e γ -CD. Adaptado de ⁽¹⁹⁾.



A β -CD é a que apresenta menor solubilidade, pois a sua estrutura favorece a formação de um elevado número de ligações de hidrogénio intra-moleculares entre os grupos hidroxilos secundários existentes, dificultando a sua hidratação por moléculas de água e tornando a sua estrutura rígida.^(2, 3)

Este fenómeno não se verifica na α -CD, onde as moléculas de glucose se encontram em posição distorcida, permitindo apenas que quatro das seis ligações de hidrogénio possíveis se estabeleçam.⁽²⁾

A γ -CD é a mais solúvel das três CDs naturais, por ser uma molécula não coplanar e apresentar uma estrutura mais flexível.⁽²⁾

A β -CD tem sido largamente utilizada em diversas aplicações farmacêuticas devido à sua disponibilidade imediata em quantidades elevadas e a custo reduzido⁽²⁾, mas principalmente pelo tamanho da sua cavidade ser adequado na complexação de uma vasta gama de fármacos.^(1, 21) Esta CD parece ser a mais útil no setor farmacêutico, facto comprovado pela sua presença em mais de metade das formulações farmacêuticas com CDs disponíveis no mercado.⁽²⁾

No entanto, esta ciclodextrina também apresenta desvantagens, nomeadamente, elevada nefrotoxicidade, devido à sua baixa solubilidade aquosa. Esta realidade limita o seu uso terapêutico, sobretudo quando se trata de formulações para administração parenteral.^(1, 5, 21)

3. Formação de complexos de inclusão

Os fármacos raramente exibem as propriedades físico-químicas desejáveis e aquando o desenvolvimento da formulação farmacêutica que incluirá o agente terapêutico podem surgir diversas dificuldades. Entre as mais comuns encontram-se a baixa solubilidade aquosa do fármaco, o seu sabor amargo, o fármaco ser irritante para as mucosas ou tecidos alvo, ser suscetível a fatores de destruição, ser volátil, entre outras.⁽²²⁾

A estrutura peculiar que as CDs apresentam, confere-lhes a capacidade de encapsular na sua cavidade uma grande variedade de moléculas e, conseqüentemente, ultrapassar os problemas supracitados.⁽²²⁾ A estrutura das CDs, nomeadamente a presença da cavidade, permite a inclusão total ou parcial da maioria dos fármacos hidrofóbicos quer em solução, quer no estado sólido e os complexos formados designam-se por complexos de inclusão (CI).^(2, 3, 23)



Esta é uma das propriedades das CDs, em grande parte responsável pela vasta utilização das mesmas nas mais diversas indústrias.⁽³⁾

Na formação dos complexos de inclusão, a molécula encapsulada ou “hóspede” encontra-se envolta no ambiente hidrófobo característico da cavidade da CD ou “hospedeiro”.⁽²⁾ Assim, o critério essencial para a formação destes, é que a molécula incluída, possua tamanho e forma adequados, para que se possa ajustar à cavidade da CD, ficando total ou parcialmente encapsulada.^(4, 17, 23)

A cavidade da CD tem maior afinidade para alojar compostos apolares e preferencialmente substratos na sua forma neutra.⁽²⁾ O processo de formação dos CI é condicionado por diversos fatores, nomeadamente pela estrutura e propriedades físico-químicas, quer dos fármacos encapsulados, quer das CDs.^(2, 4)

O tamanho da cavidade é um dos fatores que condiciona a capacidade de complexação da CD.⁽²⁾ Este deve ser suficiente para incluir a molécula, mas não em demasia, sob risco de ser inadequado ao estabelecimento de interações hóspede-CD.⁽³⁾ A α -CD pode ser útil na inclusão de moléculas de tamanho reduzido ou cadeias laterais de moléculas volumosas, em contraste, a γ -CD permite complexar moléculas de tamanho considerável. A β -CD, por sua vez, é apropriada para complexar anéis aromáticos.⁽²⁾

As moléculas com estrutura superior à da cavidade das CDs não têm, necessariamente, de ser excluídas. É possível a formação de CI com essas moléculas, desde que contenham cadeias laterais apropriadas para sofrerem inclusão parcial.^(2, 22)

Salienta-se também que, dependendo do tamanho da molécula hóspede e da CD, uma molécula pode interagir com mais que uma CD, tal como uma CD pode interagir com mais do que uma molécula hóspede.⁽³⁾

O mecanismo de formação destes complexos abrange várias etapas, entre as quais se incluem: a aproximação entre o substrato e a CD, a dessolvatação do substrato e da cavidade interna da CD, interações recetor-substrato e, por fim, uma reorganização do solvente em redor e no interior da cavidade.^(17, 23)

Como a cavidade das CDs é apolar, as moléculas de água no seu interior encontram-se num estado energeticamente desfavorável, dada a natureza da interação polar-apolar.^(17, 18) Assim, essas moléculas de água podem ser facilmente substituídas por moléculas hóspedes com um grau de polaridade inferior.^(2, 17) Considera-se que a principal força motriz para a complexação seja a substituição das moléculas de água de alta entalpia por substratos apropriados, isto é, menos polares, culminando numa diminuição da energia do sistema e consequentemente numa maior estabilidade do mesmo.^(2, 17, 18)

Neste processo não há estabelecimento de ligações covalentes, o que permite que os complexos sejam facilmente dissociáveis em condições fisiológicas. Mas podem participar interações de Van der Waals, ligações de hidrogénio, interações hidrófobas, e alterações da tensão superficial do solvente.⁽²⁾

Após a formação do CI, as propriedades físico-químicas do fármaco e da CD complexados alteram-se, sendo este o princípio base para confirmar a formação dos mesmos.⁽⁵⁾

A estabilidade do complexo, em solução aquosa, reflete-se no equilíbrio dinâmico entre as moléculas de fármaco livres e as moléculas complexadas, e é caracterizada pela constante de complexação (K_c), também conhecida por constante de associação ou de estabilidade.^(2, 4) Esta constante está dependente da capacidade de encaixe da molécula hóspede na cavidade da CD e pode ser quantificada pela equação (1), onde [Fármaco-CD], [Fármaco] e [CD] representam a concentração de fármaco complexado, de fármaco livre e de CD livre, respetivamente.^(2, 3, 23)

$$K_c = \frac{[\text{Fármaco-CD}]}{[\text{Fármaco}][\text{CD}]} \quad \text{Equação (1)}$$

A cinética de dissociação do complexo está relacionada com a K_c , sendo o valor desta tanto maior, quanto mais estável for o CI e, portanto, quanto menor o grau de dissociação.^(2, 4) Regra geral, a força do complexo é proporcional à complementaridade estrutural entre a molécula encapsulada e a cavidade da CD.⁽³⁾

Sendo a complexação um processo dinâmico, os complexos estão constantemente a ser formados e dissociados, e o seu tempo de semi-vida é apenas de algumas milésimas de segundo, mesmo quando possuem valores de K_c elevados.⁽²⁾ Assim, a cinética de libertação do fármaco do complexo de inclusão não é um fator limitante na absorção do mesmo.^(2, 4)

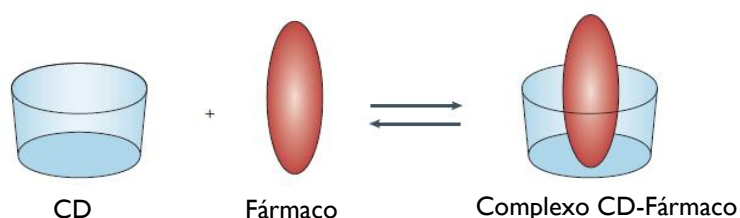


Figura 2 - Equilíbrio dinâmico de um complexo de inclusão.

Adaptado ⁽⁴⁾



O efeito de diluição surge como o principal responsável pela dissociação dos complexos de inclusão, sendo mais proeminente quando a administração é feita por via oral ou parenteral, visto que ambas apresentam um elevado volume de diluição.^(2, 24, 25)

Quando a estabilidade dos complexos é moderada ou fraca, o efeito de diluição pode ser suficiente para libertar o fármaco rapidamente e na sua totalidade. No entanto, há situações em que deve ser considerada a contribuição de outros fatores para a libertação do fármaco a partir de complexos com CDs, nomeadamente quando se recorre a vias de administração com menor volume de diluição (via oftálmica ou transdérmica), bem como quando existem ligações fármaco-CD de carácter forte.^(2, 24, 25)

Nestes casos, a dissociação do complexo pode ser auxiliada pela ligação do fármaco às proteínas plasmáticas ou a proteínas dos tecidos e pela substituição competitiva do fármaco encapsulado por entidades endógenas (sais biliares, colesterol, lípidos da pele).⁽²⁾ O princípio assenta na simples transferência do fármaco para matrizes com as quais apresenta uma maior afinidade.^(2, 24)

Na presença de fármacos ou CDs ionizáveis, a dissolução pode ser conseguida pela exposição do complexo a um pH que altere o estado de ionização, acompanhada de um aumento na solubilidade e uma diminuição da K_c .⁽²⁾

A formação dos complexos de inclusão é um processo exotérmico, como tal o aumento da temperatura pode culminar numa diminuição da estabilidade do mesmo, contribuindo também para aumentar a fração de fármaco livre.^(2, 18)

A contribuição de cada um dos mecanismos supracitados não é estanque, varia com a via de administração, o volume de distribuição do fármaco e da CD, o valor de K_c do complexo, a concentração do fármaco, CD, proteínas e da presença de possíveis agentes competitivos.⁽²⁵⁾

4. Derivados das ciclodextrinas

Apesar das CDs naturais surgirem como ferramentas fundamentais para ultrapassar diversos problemas associados à investigação e desenvolvimento de formulações farmacêuticas, estas apresentam algumas limitações enquanto veículos de fármacos.^(1, 2)

Com o objetivo de melhorar as propriedades físico-químicas, a capacidade de inclusão^(2, 3, 26) e de minimizar a toxicidade parenteral⁽¹⁾ associada às CDs naturais, surgiram as CDs quimicamente modificadas.⁽²²⁾



A principal causa da baixa solubilidade das CDs naturais é a formação de ligações de hidrogênio entre os grupos hidroxilo da sua estrutura.⁽¹⁸⁾ A introdução de diferentes substituintes, mesmo que com características hidrófobas⁽²⁾, nos grupos hidroxilos primários e/ou secundários, resulta num impedimento do estabelecimento de tais ligações, permitindo o aumento considerável da solubilidade da CD.⁽¹⁸⁾ Estas modificações na estrutura química podem também resultar em moléculas com uma menor organização cristalina⁽²⁷⁾ ou amorfas, sendo outro dos fatores que contribui para o aumento da solubilidade das mesmas.⁽²⁾

Os derivados podem ser obtidos mediante substituição dos grupos hidroxilo por grupos metilo, etilo, carboximeto, hidroxietilo, hidroxipropilo, sacarídeos ou através da polimerização das CDs.⁽²⁾ Podendo os substituintes estar ou não ligados ao mesmo monómero de glucose.⁽²⁶⁾

Em função dos substituintes introduzidos, os derivados químicos das CDs foram classificados em três grandes grupos: hidrófilos, hidrofóbicos e ionizáveis.^(22, 28)

Os derivados podem apresentar uma melhoria das suas propriedades relativamente às CDs naturais, no que diz respeito à sua solubilidade, toxicidade, capacidade de complexação e estabilidade.⁽²⁶⁾

Estes destacam-se ainda pelo seu comportamento como sistemas de entrega de fármacos, sendo conseqüentemente capazes de melhorar a biodisponibilidade da molécula encapsulada, bem como de controlar a atividade da mesma.⁽²⁶⁾

Os derivados hidrófilos, onde se incluem as CDs metiladas, hidroxialquiladas⁽²⁸⁾ e ramificadas (grupos hidroxilos substituídos por mono e dissacarídeos), apresentam uma solubilidade aquosa superior à da molécula original.⁽¹⁾ Contrariamente, as CDs hidrofóbicas, como os derivados acilados e etilados, exibem uma solubilidade inferior.⁽¹⁾

Os derivados hidrófilos melhoram a solubilidade aquosa e a velocidade de dissolução de fármacos pouco solúveis em água, sendo úteis para melhorar a absorção através das barreiras biológicas⁽²²⁾, enquanto os derivados hidrofóbicos retardam a velocidade de dissolução de fármacos solúveis em água.⁽²¹⁾

Devido às suas características, as CDs hidrofílicas podem ser utilizadas como transportadores de libertação imediata, ao invés dos derivados hidrofóbicos, que se revelam úteis quando se pretende obter formulações de libertação prolongada.^(21, 22)

Os derivados ionizáveis, por sua vez, são passíveis de ser usados para obter formulações de libertação retardada, sendo um deles a 6-O-(carboximeto)-O-etil-β-CD (CME-β-CD).⁽²¹⁾



A CME- β -CD apresenta solubilidade dependente do pH, isto significa que a solubilidade do complexo é limitada nas condições ácidas do estômago, aumentando com o aumento do pH ao longo do trato gastrointestinal (TGI).⁽²¹⁾ Perante esta característica é possível uma dissolução seletiva do complexo CD-fármaco, sendo a CME- β -CD útil no desenvolvimento de formulações entéricas.^(21, 22)

Em suma, tanto as CDs naturais como os seus derivados químicos são úteis no desenvolvimento de formulações, devido à sua capacidade de melhorar a solubilidade, a velocidade de dissolução, a estabilidade química e a absorção dos fármacos.⁽¹⁹⁾

Apesar da vasta gama de derivados de CDs existente, a maioria destas moléculas não possuem aplicação prática devido ao complexo e dispendioso processo de síntese que lhes é inerente.⁽²⁾

5. Potenciais aplicações terapêuticas das ciclodextrinas

Na tecnologia farmacêutica, as CDs podem ser úteis na modificação das propriedades físico-químicas dos compostos, da estabilidade, da reatividade química e ainda na modificação de propriedades biofarmacêuticas.⁽²⁾

Estas moléculas desempenham um papel importante no desenvolvimento de formulações contendo fármacos com fraca solubilidade aquosa, permitindo melhorar a sua solubilidade aparente e dissolução. Tal aspeto é conseguido através da formação de CIs ou de dispersões sólidas, onde as CDs atuam como transportadores hidrofílicos para compostos com características inadequadas para a complexação. Tal facto, também permite melhorar a permeabilidade devido ao aumento da quantidade de fármaco junto da membrana biológica disponível para sofrer absorção, o que se traduz num aumento da sua biodisponibilidade.⁽²¹⁾

O aumento da solubilidade permite ainda minimizar a toxicidade e o aparecimento de efeitos secundários, na medida em que torna o fármaco efetivo quando administrado em doses inferiores.⁽²¹⁾

Além das suas aplicações convencionais como excipiente farmacêutico, as CDs têm revelado aplicabilidade como potenciais agentes terapêuticos. De seguida, serão abordadas e exemplificadas detalhadamente algumas destas aplicações.



5.1 Vetores para alvos terapêuticos mediante formação de conjugados

No setor farmacêutico, a formulação ideal deve ser capaz de direcionar o fármaco especificamente para o local de ação⁽²⁹⁾, na quantidade e período de tempo necessários, minimizando os seus efeitos secundários e otimizando os seus efeitos terapêuticos.⁽²¹⁾

Nos últimos anos, as CDs têm sido encaradas como mais do que simples excipientes, dando especial relevo à sua aplicação enquanto transportadores multifuncionais.⁽²⁹⁾

Para algumas aplicações, nomeadamente a vetorização de fármacos, o equilíbrio dinâmico de associação-dissociação dos CI não é desejável⁽²⁸⁾, sobretudo quando o complexo se dissocia antes de atingir o local alvo onde o fármaco deve ser entregue.^(22, 30)

Esta limitação pode ser ultrapassada através do estabelecimento de ligações covalentes entre o fármaco e a CD, originando os designados conjugados.^(22, 28, 30)

As CDs quando administradas por via oral, são escassamente metabolizadas ao longo do TGI, pelo facto da sua forma cíclica deixar indisponíveis os grupos terminais susceptíveis à hidrólise enzimática salivar e pancreática.⁽²⁸⁾ Este facto, em simultâneo, com o elevado tamanho destas moléculas⁽²⁾ são os responsáveis pela reduzida absorção das mesmas, quer ao nível do estômago, quer do intestino delgado.^(20, 22)

Apesar de percorrerem o TGI praticamente intatas, é ao atingir o intestino grosso, que se deparam com o local onde ocorre a sua degradação.⁽²¹⁾ As CDs sofrem fermentação pela flora bacteriana do cólon⁽⁷⁾ originando pequenos sacarídeos, sendo estes posteriormente absorvidos sob a forma de maltose e glucose.⁽²²⁾ Estes sacarídeos podem também ser metabolizadas e, por fim, excretados.⁽¹⁹⁾

O metabolismo singular das CDs elucida assim, o facto de o cólon ser o local do TGI que maior interesse suscita na vetorização de fármacos com recurso a estas moléculas.^(21, 22, 29) Esta vetorização é especialmente atrativa quando se objetiva a entrega de fármacos para o tratamento de patologias locais, como o cancro do cólon e/ou a doença inflamatória intestinal.^(29, 31, 32)

A libertação e absorção de péptidos e proteínas⁽³³⁾, e de outros fármacos que sofram degradação no TGI superior^(29, 31, 32), bem como a libertação de vacinas, são outras das potenciais aplicações que este local alvo disponibiliza.⁽³²⁾



Esta versatilidade do cólon é possibilitada pelas propriedades fisiológicas e químicas que reúne, nomeadamente pH próximo da neutralidade, longo tempo de trânsito e atividade enzimática relativamente baixa.⁽²⁹⁾

Vários estudos têm recorrido à síntese de pró-fármacos utilizando CDs na tentativa de conseguir uma libertação vetorizada tendo o cólon como alvo terapêutico.^(29, 31)

Resumidamente, a vetorização para o cólon através de pró-fármacos implica a formação de conjugados entre o fármaco e a ciclodextrina, que resistam à passagem através do TGI superior, mas que sejam degradados por enzimas da microflora do cólon, resultando na libertação do fármaco ativo e na sua consequente absorção.^(7, 32)

A doença inflamatória intestinal é uma patologia inflamatória crónica de cariz idiopático, que afeta a mucosa e a submucosa do cólon.⁽³⁴⁾

A terapêutica corrente desta doença ainda não alcançou a cura, primando pelo uso de fármacos que minimizam a inflamação.⁽³⁵⁾ Entre eles encontram-se a sulfasalazina, o ácido 4-aminossalicílico e a classe dos corticosteróides, onde se inclui a prednisolona.^(29, 36)

A prednisolona, quando administrada por via oral, sofre absorção parcial no TGI superior, culminando numa diminuição da quantidade de fármaco que atinge o cólon e consequentemente da sua eficácia terapêutica, ao mesmo tempo que desencadeia o aparecimento de efeitos secundários sistémicos.^(29, 33)

Na tentativa de ultrapassar este obstáculo, foi realizado um estudo no qual se avaliou e comparou alterações no efeito anti-inflamatório e nos efeitos secundários da prednisolona, utilizando duas formulações farmacêuticas distintas: prednisolona e o conjugado da α -CD com a prednisolona, o qual foi obtido através da formação de uma ligação éster.⁽⁸⁾

Os autores concluíram que o efeito anti-inflamatório era comparável em ambas as formulações, no entanto os efeitos secundários resultantes da administração do conjugado α -CD-prednisolona foram muito inferiores. Estes resultados foram suportados pela redução da degradação do complexo no estômago e no intestino delgado, minimizando a sua absorção sistémica e consequentemente o aparecimento de efeitos indesejáveis.⁽⁸⁾

O conjugado α -CD-prednisolona revelou-se vantajoso, por permitir uma redução dos efeitos secundários do fármaco, sem prejuízo da atividade anti-inflamatória do mesmo.⁽⁸⁾

22)

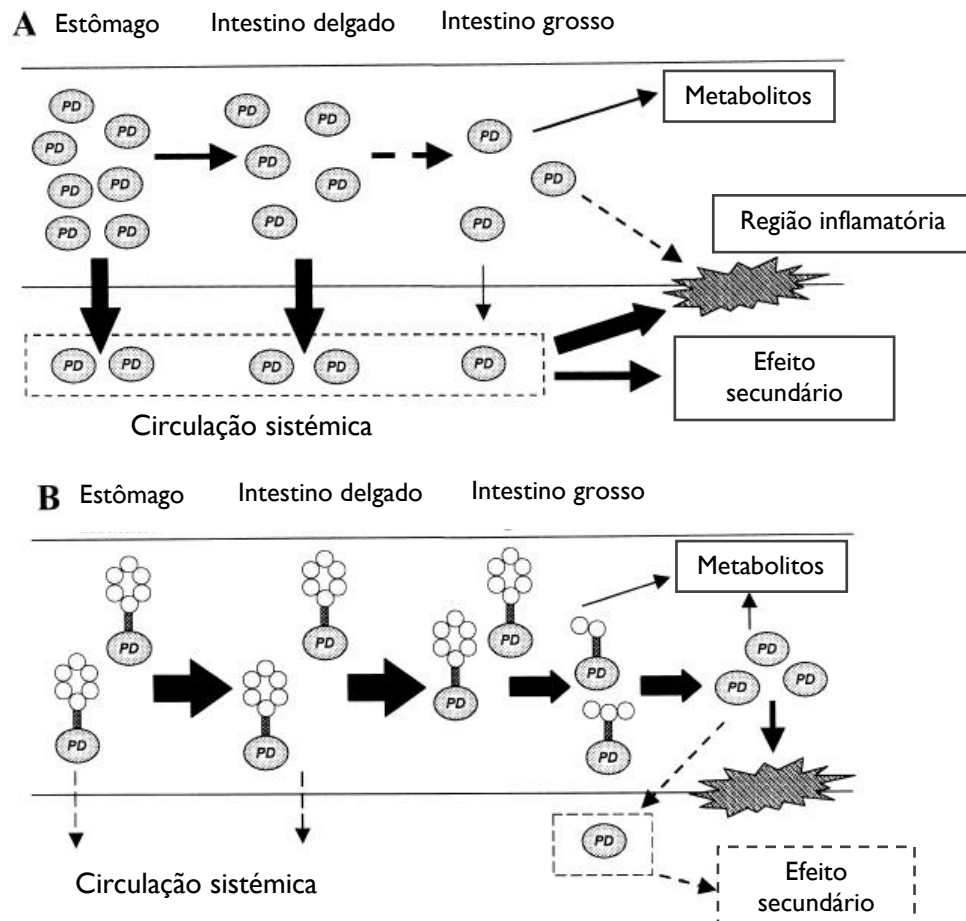


Figura 3 - Mecanismo proposto para o efeito anti-inflamatório e para o decréscimo dos efeitos secundários após a administração oral de PD (A) e do conjugado α -CD-PD (B). Adaptado de ⁽⁸⁾.

Recentemente foi desenvolvido um estudo com o ácido 4-aminosalicílico, um fármaco que apresenta atividade promissora no tratamento da doença inflamatória intestinal, mas que, quando administrado por via oral, não atinge concentrações efetivas no cólon e desencadeia efeitos secundários, como irritação do TGI.⁽⁷⁾

Nesta investigação foi preparado um conjugado ácido 4-aminosalicílico- β -CD, que foi posteriormente administrado, por via oral, a ratos nos quais foi induzida colite. O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito terapêutico do conjugado, bem como o aparecimento de efeitos secundários. Os resultados foram confrontados com outros grupos de animais, nos quais se administraram fármacos distintos para tratamento da doença: 1) sulfasalazina, 2) ácido 5-aminosalicílico e 3) ácido 4-aminosalicílico.

Os resultados obtidos demonstraram que a administração do conjugado não revelou melhoria do efeito terapêutico, no entanto este destacou-se pelo seu perfil de segurança.



A redução significativa no risco de indução de úlcera, minimizando consequentemente a toxicidade no TGI superior, permitiu ao conjugado ácido 4-aminosalicílico- β -CD preservar o seu potencial como agente terapêutico no tratamento da doença inflamatória intestinal quando comparado com os restantes fármacos testados.⁽⁷⁾

Outros estudos realizados têm vindo a divulgar novas aplicações dos conjugados de CDs, nomeadamente no tratamento de patologias da cavidade oral⁽¹⁰⁾ e na regeneração óssea local.⁽⁹⁾

O desenvolvimento de formulações para o tratamento de patologias da cavidade oral apresenta algumas dificuldades, entre as quais a retenção do fármaco na lesão, nas quantidades adequadas e durante o período de tempo necessário para atingir eficácia terapêutica e minimizar o aparecimento de efeitos secundários.⁽¹⁰⁾

O estudo que se segue explorou um novo mecanismo de retenção, cujo princípio base residiu no desenvolvimento de um sistema de entrega de fármaco que se ligasse ao esmalte dentário, para facilitar a distribuição local do medicamento aos tecidos moles envolventes. As doenças que podem ser tratadas por este mecanismo estão, portanto, confinadas às áreas adjacentes ao esmalte, como a periodontite.⁽¹⁰⁾

Os bifosfonatos são uma classe de fármacos, na qual se inclui o alendronato (ALN), e que têm demonstrado possuir forte tropismo para o tecido ósseo.^(10, 37) Devido a esta característica e à disponibilidade de um grupo NH_2 para conjugação, os autores desenvolveram um conjugado entre o alendronato e a β -CD.⁽¹⁰⁾ A CD, por sua vez, foi selecionada devido à sua capacidade de formar CIs com moléculas de fármaco.^(10, 22)

O conjugado manteve as características osteotrópicas, bem como a capacidade de encapsular compostos.⁽¹⁰⁾ Esta última foi avaliada através da formação de complexos com dexametasona (Dex), um fármaco usado no tratamento de patologias da cavidade oral.⁽¹⁰⁾

Quando o conjugado se liga à hidroxiapatite (HA), principal componente do esmalte dentário e dos ossos⁽⁹⁾, a libertação de fármaco torna-se proporcional à quantidade de saliva secretada, devido ao efeito de diluição.⁽¹⁰⁾

Os autores do estudo conseguiram desenvolver um novo sistema de entrega de fármacos derivado da β -CD (ALN- β -CD), que apresenta uma forte ligação à HA, permitindo-lhe vetorizar o fármaco, e que pode formar complexos com diferentes agentes terapêuticos, como a Dex.⁽¹⁰⁾

Potencialmente, este sistema pode ter interesse no desenvolvimento de formulações tópicas e no tratamento clínico de uma grande variedade de patologias da cavidade oral.⁽¹⁰⁾



O osteotropismo do conjugado ALN- β -CD suportou também a sua aplicação em estudos de regeneração óssea local.⁽⁹⁾

Atualmente a reparação de danos ósseos apresenta-se invasiva e dispendiosa, de modo que a investigação corrente tem procurado encontrar novas soluções.

As prostaglandinas (PGs) devem a sua notoriedade sobretudo ao papel que desempenham no processo inflamatório, no entanto são relevantes noutros contextos, nomeadamente enquanto agentes anabólicos da estrutura óssea.⁽³⁸⁾ Apesar disso, estas moléculas quando administradas diretamente provocam efeitos secundários nos tecidos moles, o que motivou o desenvolvimento de um complexo entre o conjugado ALN- β -CD e a PG E.⁽⁹⁾

Os resultados demonstraram que o complexo ALN- β -CD/PG E induziu uma reação anabólica muito forte na região óssea onde foi administrado. No entanto, a administração apenas do conjugado ALN- β -CD originou uma formação óssea superior.⁽⁹⁾

Os autores deste estudo descobriram acidentalmente que o conjugado ALN- β -CD possuía efeito anabólico, sem os efeitos secundários associados às PGs.^(9, 29) Embora o mecanismo não esteja completamente esclarecido, julga-se resultar da integração das características do ALN e da β -CD. Enquanto a cavidade da CD permite a complexação de compostos anabólicos endógenos (PG E, lípidos, esteroides, colesterol, vitamina D, etc), o ALN medeia a fixação à superfície óssea.⁽⁹⁾

O conjugado revelou-se um potencial agente terapêutico na reparação de defeitos ósseos, porém são necessários mais estudos para validar esta sua nova aplicação terapêutica.⁽⁹⁾

A atribuição da designação agente terapêutico às CDs é controversa, nomeadamente por funcionarem maioritariamente como transportadores na vetorização de fármacos, não exercendo efeito terapêutico diretamente. Apesar disso, esta não deve ser excluída, pois sem o auxílio destas moléculas o alvo terapêutico não seria atingido, ou seria alcançado em condições menos favoráveis, estando portanto bem demarcado o relevo das CDs nesta área da tecnologia farmacêutica.



5.2 Potenciais moduladores lipídicos em doenças neurológicas

As doenças neurológicas são um ramo relevante da investigação científica, onde se incluem a Doença de Alzheimer (DA) e a Doença de Parkinson (DP). Apesar de serem duas entidades clinicopatológicas distintas, estas duas desordens neurodegenerativas são as principais causas de demência na população idosa e caracterizam-se por uma perda anatómica ou fisiológica, progressiva e seletiva, relacionada com os sistemas neuronais.^(39, 40)

A falta de fármacos que modifiquem o percurso destas doenças é o principal facto que impulsionou a investigação de novas terapêuticas para o tratamento, ou preferencialmente, para a prevenção das mesmas.⁽⁴⁰⁾

Doença de Alzheimer

A etiologia da DA ainda não está completamente esclarecida⁽¹⁶⁾, mas sabe-se que, apenas um pequeno número de casos se devem a mutações genéticas.⁽⁴¹⁾

A fisiopatologia da mesma é complexa e envolve múltiplas vias interligadas.⁽⁴²⁾ No entanto, a formação de placas amiloides no cérebro é considerada a principal responsável pela morte neuronal nesta patologia.^(42, 43)

Estas placas consistem em agregados insolúveis de diferentes isoformas (39–42 aminoácidos) da proteína β -amiloide (β A).^(39, 40, 44) A deposição desta proteína tem sido atribuída a diversos fatores, nomeadamente a um aumento da concentração da proteína β A, interações específicas desta com proteínas/lípidos promotores da agregação e/ou incapacidade de eliminar β A do parênquima cerebral.⁽⁴¹⁾

O péptido neurotóxico β A é um produto resultante da clivagem enzimática, por secretases⁽¹⁶⁾, da proteína precursora amiloide (APP), um componente normal da membrana celular dos neurónios saudáveis⁽⁴³⁾, localizando-se ambas as proteínas nas jangadas lipídicas.⁽⁴⁵⁾ A sua produção é condicionada pela disponibilidade de colesterol na membrana das células nervosas⁽⁴²⁾, que pode modular a atividade da secretase.⁽⁴⁵⁾

O elevado conteúdo de colesterol nas jangadas lipídicas, regiões da membrana plasmática onde se encontram as secretases, facilita a ligação da β - e da γ -secretase aos seus substratos numa configuração adequada à promoção de uma clivagem patogénica indesejável da APP.⁽¹⁶⁾ Assim sendo, níveis celulares elevados de colesterol conduzem ao aumento do

processo de formação das placas, por contribuírem para a produção de isoformas amiloidogênicas - β A-40 e β A-42.^(42, 43)

Contrariamente, níveis baixos levam ao aumento do metabolismo fisiológico da APP pela α -secretase originando um precursor não amiloidogênico ou APP solúvel (sAPP).^(42, 43)

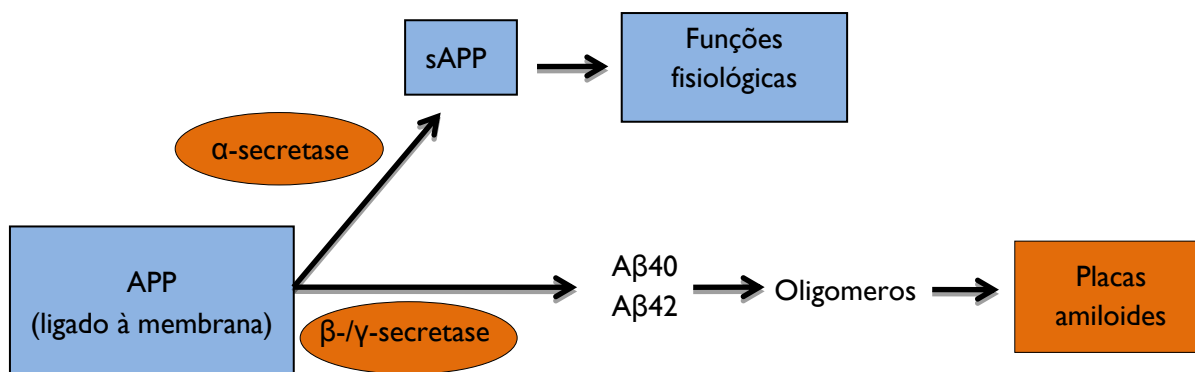


Figura 4 - Formação de placas amiloides na DA. Adaptado de⁽⁴³⁾

Considerando a informação anteriormente referida, a depleção do colesterol das células neuronais surge como uma abordagem terapêutica viável no tratamento da DA.⁽⁴²⁾ Conseqüentemente, a estrutura peculiar das CDs, que permite a inclusão de compostos hidrofóbicos na cavidade lipofílica, impulsionou o seu uso em diversos estudos desta natureza.⁽⁴⁶⁾

A β -CD, bem como os seus derivados, metil- β -CD (M β CD) e hidroxipropil- β -CD (HP β CD), são capazes de extrair de modo seletivo o colesterol das membranas plasmáticas.⁽⁴⁶⁾

Partindo do princípio que várias proteínas podem ser internalizadas via endocitose, foi desenvolvido um estudo cujo objetivo foi investigar o papel do colesterol na captação da β A-42 em células humanas. A M β CD foi a ciclodextrina selecionada para atuar como agente de depleção do colesterol.⁽¹³⁾

Os resultados demonstraram que os grupos de células tratadas com M β CD apresentavam menores níveis de colesterol e internalizavam menor quantidade da proteína amiloidogênica. Assim, os dados indicaram que a depleção de colesterol afeta a endocitose da β A-42 e conseqüente, a viabilidade celular.⁽¹³⁾

Estudos *in vitro* também demonstraram que uma redução nos níveis de colesterol por CDs conduzia a uma menor atividade da γ -secretase, levando à redução da produção da β A, o que impulsionou a realização de mais ensaios.⁽¹¹⁾



Um estudo realizado em camundongos, que possuíam uma mutação genética que conduzia à expressão anormalmente elevada de APP, e ao conseqüente desenvolvimento de DA, avaliou a atividade moduladora lipídica da HP- β -CD. Os resultados indicaram uma redução significativa no colesterol da membrana celular e na produção de β A, permitindo minimizar a área cerebral ocupada por placas. Foi ainda observada a ativação de genes envolvidos no transporte e *clearance* da β A, que pode vir a ter conseqüências importantes no desenvolvimento destas moléculas na terapêutica da DA.⁽¹¹⁾

Os resultados apresentados nos estudos supracitados sugerem que as CDs podem surgir como potenciais agentes terapêuticos na redução da progressão⁽¹³⁾ e/ou no tratamento da DA.⁽¹¹⁾

Doença de Parkinson

A Doença de Parkinson (DP) é uma doença neurodegenerativa com perda progressiva dos neurónios do sistema dopaminérgico, que conduz ao desenvolvimento de alterações motoras⁽⁴⁰⁾ e danos cognitivos.⁽⁴⁶⁾

Esta doença está associada à acumulação de proteínas nos neurónios, levando à formação de inclusões intraneuronais denominadas por corpos de Lewis (CL), que estão diretamente relacionados com a neurodegeneração.⁽⁴⁰⁾ A principal proteína constituinte destas inclusões é a α -sinucleína (α -sin), uma proteína solúvel e com forma nativa desdobrada (*unfolded*)⁽¹⁴⁾. Em condições fisiológicas normais, esta permanece localizada nas sinapses, sobretudo nas jangadas lipídicas, onde pode desempenhar um papel na regulação da neurotransmissão.⁽⁴⁶⁾

A α -sin não possui uma estrutura secundária típica, é uma molécula muito dinâmica, estando a alteração da sua estrutura muito dependente do ambiente ao seu redor. Em condições patológicas, esta pode sofrer alterações conformacionais, depositar-se e agregar-se.⁽¹⁴⁾

Estudos realizados demonstraram que ambientes lipídicos promovem a transição da conformação da α -sin, acelerando também a sua agregação.^(14, 46) Este facto sugere que a associação da α -sin a lípidos pode ser relevante nas doenças neurodegenerativas.⁽¹⁴⁾

Na DP, formas tóxicas da α -sin (dobragem incorreta) são frequentemente encontradas associadas à membrana. Além de que, é possível que o balanço lipídico na membrana esteja alterado, resultando numa acumulação excessiva da α -sin e na formação de oligómeros tóxicos na membrana.⁽⁴⁶⁾



Como a α -sin pode interagir com o colesterol nas jangadas lipídicas foi estudada a hipótese de agentes redutores dos níveis de colesterol melhorarem a acumulação patológica da mesma na DP.⁽⁴⁶⁾

Um estudo realizado avaliou o efeito da M β CD na acumulação de α -sin em células neuronais e em camundongos transgênicos. Em ambos verificou-se que a extração do colesterol era acompanhada por uma redução dos níveis de α -sin na membrana e jangadas lipídicas.

Nos camundongos transgênicos, a M β CD além da redução da acumulação neuronal de α -sin, proporcionou melhorias das alterações degenerativas, sugerindo uma possível terapêutica para a DP.

O mecanismo pelo qual ocorre este decréscimo não está completamente esclarecido. No entanto, julga-se que está diretamente relacionado com a capacidade de extração de colesterol da M β CD mediante complexação, que por sua vez, conduz à redistribuição da α -sin dos agregados da membrana para a fração solúvel.

Perante os resultados obtidos pode afirmar-se que o uso de compostos que reduzem o teor de colesterol nas jangadas lipídicas poderá vir a ser encarado como uma potencial ferramenta no tratamento de sinucleinopatias.⁽⁴⁶⁾



6. Conclusão

As CDs são moléculas surpreendentes, cuja estrutura peculiar lhes confere propriedades únicas que impulsionaram a sua aplicação nas mais diversas indústrias, nomeadamente na indústria farmacêutica.

A sua capacidade de formar complexos de inclusão permitiu ultrapassar muitos dos obstáculos encontrados no desenvolvimento de formulações farmacêuticas, sendo o seu relevo enquanto excipiente farmacêutico conhecido e indubitável.

Recentemente, vários estudos têm indicado as CDs como potenciais agentes terapêuticos, nomeadamente na vetorização de fármacos e tratamento de doenças neurológicas.

A investigação atual tem debruçado parte da sua atenção na entrega específica de fármacos no cólon, com recurso a conjugados de CDs, pelo facto destas conseguirem transportar o fármaco intacto até ao final do intestino.

A administração dos fármacos na forma de conjugados com CDs não alcançou efeitos terapêuticos superiores, no entanto, minimizou os efeitos secundários associados ao fármaco livre. Assim, as CDs revelaram potencial para serem utilizadas no tratamento de patologias locais do cólon.

Os conjugados de CDs apresentaram também resultados promissores no tratamento de doenças da cavidade oral e na regeneração óssea local.

Os estudos realizados permitiram desenvolver um sistema de entrega específica de fármacos, contornando os obstáculos encontrados no tratamento das patologias da cavidade oral, bem como descobriram, acidentalmente, a potencial capacidade anabólica das CDs na regeneração óssea.

Na área das doenças neurológicas, vários estudos associaram níveis de colesterol elevados a um nível superior de neurodegeneração. As CDs foram alvo de estudo devido à sua conhecida capacidade de extração de colesterol das membranas plasmáticas.

Os resultados obtidos foram promissores, exibindo uma menor formação de placas amiloides e uma menor acumulação de α -sin, na DA e na DP, respetivamente.

Mais estudos são necessários, no entanto, as CDs incitam expectativas no sentido de virem a surgir como uma nova abordagem na redução e/ou tratamento deste tipo de patologias. Conhecido o seu potencial enquanto excipiente farmacêutico, era já expectável que resolvessem muitos problemas associados à entrega de fármacos, no entanto,



espera-se agora, que num futuro próximo, as CDs surjam como agentes terapêuticos e colmatem muitas das lacunas existentes até à atualidade.

7. Perspetivas Futuras

Desde a sua descoberta, novas tecnologias baseadas em CDs têm continuamente sido desenvolvidas, revelando o enorme potencial destas moléculas.⁽²⁾

As propriedades multifuncionais e a bioadaptabilidade das CDs continuam a despertar o interesse como vetores específicos na entrega de fármacos, com o objetivo comum de solucionar questões até então sem resposta, ou com resposta insatisfatória.⁽³⁰⁾

As CDs encontraram aplicação no desenvolvimento de novos sistemas de entrega de fármacos por via oral, nomeadamente nos lipossomas⁽²²⁾, microesferas e nanopartículas, onde procuram resolver as limitações apresentadas por cada um destes sistemas de transporte.⁽²⁾ Entre essas limitações encontram-se problemas de solubilidade e estabilidade, que quando solucionados, permitem aos sistemas incluir maiores concentrações de fármaco.^(22, 30)

Por outro lado, os avanços da biotecnologia têm permitido aumentar a produção de fármacos baseados em proteínas ou péptidos, no entanto estes apresentam algumas características que dificultam a sua utilização direta, nomeadamente instabilidade química e enzimática, bem como fraca absorção através das membranas biológicas.^(21, 30) A interação com CDs pode culminar em alterações das propriedades químicas e biológicas destes fármacos, surgindo como uma alternativa viável para ultrapassar algumas das barreiras encontradas.⁽³⁰⁾ Além disso, as CDs podem promover a absorção das proteínas e péptidos, através da solubilização de lípidos das membranas biológicas, com consequente aumento da sua permeabilidade.⁽²⁾

As CDs têm ainda sido indicadas como potenciais vetores para sítios alvo, como o cérebro, cólon ou células cancerígenas⁽²⁹⁾ e também como potenciais vetores para terapia génica.⁽²¹⁾

O desenvolvimento de sistemas para entrega de fármacos em células cancerígenas tem-se baseado na formação de conjugados de CDs com moléculas específicas, as quais possuem afinidade para determinados receptores ou antígenos presentes no tumor, ocorrendo a libertação do fármaco, previamente incluído na cavidade da CD, apenas à superfície das células alvo.^(2, 29)



Assim, devido à encapsulação do fármaco e ao aumento da especificidade do local de libertação, as CDs podem contribuir para o aumento da eficiência do tratamento e para a diminuição dos efeitos secundários associados à quimioterapia.⁽²⁹⁾

As CDs são também alvo de estudo no desenvolvimento de vetores não virais para entrega de genes, na expectativa de poderem vir a operar como transportadores de ácidos nucleicos (AN). Espera-se que estas moléculas melhorem a permeabilidade e estabilidade, otimizando os níveis terapêuticos atingidos e minimizando os efeitos secundários inerentes à administração de AN.⁽²¹⁾

A capacidade de extrair colesterol das membranas plasmáticas que as CDs detêm, é também uma das características responsáveis pela sua aplicação terapêutica.⁽¹⁵⁾

Apesar do seu relevo nas doenças neurológicas já ter sido abordado, as CDs surgem ainda como potenciais agentes terapêuticos noutras patologias dessa área, nomeadamente na doença de Niemann-Pick tipo C.

Sumariamente, esta é uma doença neurodegenerativa, caracterizada por uma acumulação anormal de colesterol nos neurónios. Os estudos realizados demonstraram que a administração de CDs, nomeadamente da HP β CD, retardou o aparecimento de sintomas clínicos e reduziu a acumulação de colesterol nas células devido à sua capacidade de complexação e extração do mesmo das membranas plasmáticas.⁽⁴⁷⁾

Esta capacidade das CDs coloca-as também como potenciais agentes terapêuticos em patologias como a aterosclerose e confere-lhes capacidades singulares na prevenção de infeções virais e bacterianas.⁽¹⁵⁾

As CDs revelam ser moléculas excecionais, que continuam a apresentar novas aplicações terapêuticas e a abrir caminhos aliciantes, tornando perceptível que são detentoras de muito potencial, na área farmacêutica, ainda por explorar.



8. Bibliografia

1. VEIGA, F.; PECORELLI, C.; RIBEIRO, L. - Ciclodextrinas e seus complexos de inclusão. In : **As Ciclodextrinas em Tecnologia Farmacêutica**. Coimbra: Editora Minerva, 2006. ISBN: 972-798-174-7. p. 11–37.
2. VEIGA, F.; FIGUEIRAS, A.R. - Liberação modificada por inclusão do fármaco em ciclodextrinas. In : **Novas Formas Farmacêuticas para Administração de Fármacos**. Porto : Edições Universidade Fernando Pessoa, 2011. ISBN: 978-989-643-078-8. p. 347–369.
3. DUCHÊNE, D. - Cyclodextrins and their inclusion complexes. In : **Cyclodextrins in Pharmaceutics, Cosmetics and Biomedicine: current and future industrial applications**. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc., 2011. p. 3–15.
4. OLIVEIRA, R.; SANTOS, D.; COELHO, P. - Ciclodextrinas : formação de complexos e sua aplicação farmacêutica. **Revista da Faculdade de Ciências da Saúde**. 6 (2009) 70–83.
5. CUNHA-FILHO, M. S. S; SÁ-BARRETO, L.C.L. - Utilização de ciclodextrinas na formação de complexos de inclusão de interesse farmacêutico. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**. 28 (2007) 1–9.
6. CARRIER, R.L.; MILLER, L., AHMED, I. - The utility of cyclodextrins for enhancing oral bioavailability. **Journal of Controlled Release**. 123 (2007) 78–99.
7. VADNERKAR, G.; DHANESHWAR, S. - Macromolecular prodrug of 4-aminosalicylic acid for targeted delivery to inflamed colon. **Current Drug Discovery Technologies**. 10 (2013) 16–24.
8. YANO, H. [et al.] - Colon-specific delivery of prednisolone-appended alpha-cyclodextrin conjugate: alleviation of systemic side effect after oral administration. **Journal of Controlled Release**. 79 (2002) 103–12.
9. LIU, X. [et al.] - Osteotropic beta-cyclodextrin for local bone regeneration. **Biomaterials**. 29 (2008), 1686–92.
10. LIU, X. [et al.] - Novel biomineral-binding cyclodextrins for controlled drug delivery in the oral cavity. **Journal of Controlled Release**. 122 (2007) 54–62.
11. YAO, J. [et al.] - Neuroprotection by cyclodextrin in cell and mouse models of Alzheimer disease. **The Journal of Experimental Medicine**. 209 (2012) 2501–13.



12. WOOD, W. - Amyloid beta-protein interactions with membranes and cholesterol: causes or casualties of Alzheimer's disease. **Biochimica et Biophysica Acta.** 1610 (2003) 281–290.
13. QINGHUA, Z.; LI, H. E.; SENFANG, S. U. I. - Cholesterol Depletion Reduces the Internalization of β -Amyloid Peptide in SH-SY5Y Cells *. **Tsinghua Science and Technology.** 11 (2006) 447–451.
14. RECCHIA, A. [et al.] - Alpha-synuclein and Parkinson's disease. **FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology.** 18 (2004) 617–26.
15. DREYFUSS, J. M.; OPPENHEIMER, S. B. - Cyclodextrins and Cellular Interactions. In : **Cyclodextrins in Pharmaceuticals, Cosmetics and Biomedicine: current and future industrial applications.** New Jersey: John Wiley & Sons, Inc., 2011. p. 287–292.
16. SHOBAB, L.A.; HSIUNG, G. R.; FELDMAN, H. H. - Cholesterol in Alzheimer ' s disease. **The Lancet Neurology.** 4 (2005) 841–52.
17. VENTURINI, C. [et al.]- Propriedades e aplicações recentes das ciclodextrinas. **Química Nova.** 31 (2008) 360–368.
18. LOFTSSON, T.; BREWSTER, M. A. - Pharmaceutical Applications of Cyclodextrins . I. Drug Solubilization and Stabilization. **Journal of Pharmaceutical Sciences.** 85 (1996) 1017–1025.
19. AHUJA, A. [et al.] - Cyclodextrins as Potential Excipients in Pharmaceutical Formulations. In : **Cyclodextrins in Pharmaceuticals, Cosmetics and Biomedicine: current and future industrial applications.** New Jersey: John Wiley & Sons, Inc., 2011. p. 19–36.
20. UEKAMA, K.; HIRAYAMA, F.; IRIE, T. - Cyclodextrin Drug Carrier Systems. **Chemical Reviews.** 98 (1998) 2045–2076.
21. CHALLA, R. [et al.] - Cyclodextrins in drug delivery: an updated review. **AAPS PharmSciTech.** 6 (2005) 329–357.
22. VYAS, A.; SARAF, S.; SARAF, S. - Cyclodextrin based novel drug delivery systems. **Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry.** 62 (2008) 23–42.
23. VEIGA, F.; PECORELLI, C.; RIBEIRO, L. - Formação e detecção dos complexos de inclusão. In : **As Ciclodextrinas em Tecnologia Farmacêutica.** Coimbra: Editora Minerva, 2006. ISBN: 972-798-174-7. p. 42–52.



24. LOFTSSON, T.; MASSON, M. - Cyclodextrins in topical drug formulations: theory and practice. **International Journal of Pharmaceutics**. 225 (2001) 15–30.
25. STELLA, V. [et al.] - Mechanisms of drug release from cyclodextrin complexes. **Advanced Drug Delivery Reviews**. 36 (1999) 3–16.
26. VARCA, G. [et al.] - Cyclodextrins: an overview of the complexation of pharmaceutical proteins. **Current Protein & Peptide science**. 11 (2010) 255–63.
27. KURKOV, S. V.; LOFTSSON, T. - Cyclodextrins. **International Journal of Pharmaceutics**. 453 (2013) 167–80.
28. BARRETO, L.; CUNHA-FILHO, M. - Ciclodextrina: Importante Excipiente Farmacêutico Funcional. **Latin American Journal of Pharmacy**. 27 (2008) 629–636.
29. SALMASO, S.; SONVICO, F. - Targeted Cyclodextrins. In: **Cyclodextrins in Pharmaceutics, Cosmetics and Biomedicine: current and future industrial applications**. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc., 2011. p. 251–268.
30. VEIGA, F.; FIGUEIRAS, A. R.; VIEIRA, A. - Oral Drug Delivery with Cyclodextrins. In: **Cyclodextrins in Pharmaceutics, Cosmetics and Biomedicine: current and future industrial applications**. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc., 2011. p. 177–192.
31. MINAMI, K.; HIRAYAMA, F.; UEKAMA, K. - Colon-specific drug delivery based on a cyclodextrin prodrug: release behavior of biphenylacetic acid from its cyclodextrin conjugates in rat intestinal tracts after oral administration. **Journal of Pharmaceutical Sciences**. 87 (1998) 715–20.
32. DHANESHWAR, S. S.; VADNERKAR, G. - Rational design and development of colon-specific prodrugs. **Current Topics in Medicinal Chemistry**. 11 (2011) 2318–45.
33. FRIEND, D R. - Review article: issues in oral administration of locally acting glucocorticosteroids for treatment of inflammatory bowel disease. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**. 12 (1998) 591–603.
34. PODOLSKY, D.K. - Inflammatory Bowel Disease. **The New England Journal of Medicine**. 325 (1991) 928–937.
35. MEISSNER, Y.; LAMPRECHT, A. - Alternative Drug Delivery Approaches for the Therapy of Inflammatory Bowel Disease. **Journal of Pharmaceutical Sciences**. 97 (2008) 2878–2891.



36. RHODES, J.; THOMAS, G.; EVANS, B. - Inflammatory Bowel Disease Management. **Drugs**. 53 (1997) 189–194.
37. LIN, J H. - Bisphosphonates: a review of their pharmacokinetic properties. **Bone**. 18 (1996) 75–85.
38. VROTSOS, Y.; MILLER, S. C.; MARKS, S. C. - Prostaglandin E e a powerful anabolic agent for generalized or site-specific bone formation. **Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression**. 13 (2003) 255–63.
39. SERRANO-POZO, A. [et al.] - Neuropathological alterations in Alzheimer disease. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**. 1 (2011) p. a006189.
40. ESPOSITO, E.; CUZZOCREA, S. - New Therapeutic Strategy for Parkinson ' s and Alzheimer ' s Disease. **Current Medicinal Chemistry**. 17 (2010) 2764–2774.
41. YIP, C. M. [et al.] - Cholesterol, a modulator of membrane-associated Abeta-fibrillogenesis and neurotoxicity. **Journal of Molecular Biology**. 311 (2001) 723–34.
42. SCHMITT, B. [et al.] - Combination Therapy in Alzheimer ' s Disease A Review of Current Evidence. **CNS Drugs**. 18 (2004) 827–844.
43. RITTER, J. M. - Drugs for Alzheimer's disease. **British Journal of Clinical Pharmacology**. 73 (2012) 501–3.
44. ABRAMOV, A. Y. [et al.] - Membrane cholesterol content plays a key role in the neurotoxicity of β -amyloid: implications for Alzheimer's disease. **Aging Cell**. 10 (2011) 595–603.
45. ECKERT, G. P. - Manipulation of Lipid Rafts in Neuronal Cells. **The Open Biology Journal**. 3 (2010) 32–38.
46. BAR-ON, P. [et al.] - Effects of the cholesterol-lowering compound methyl-beta-cyclodextrin in models of alpha-synucleinopathy. **Journal of Neurochemistry**. 98 (2006) 1032–1045.
47. PONTIKIS, C. C. [et al.] - Cyclodextrin alleviates neuronal storage of cholesterol in Niemann-Pick C disease without evidence of detectable blood-brain barrier permeability. **Journal of Inherited Metabolic Disease**. 36 (2013) 491–8.