



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO
ESCOLA DE FARMÁCIA
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA**



GABRIELA HOSANA GRAÇAS RODRIGUES SILVA DE OLIVEIRA

**ADMINISTRAÇÃO INTRANASAL DE FÁRMACOS: AVANÇOS, DESAFIOS E
PERSPECTIVAS NO TRATAMENTO DE DOENÇAS NEUROLÓGICAS –
REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Ouro Preto
2025

GABRIELA HOSANA GRAÇAS RODRIGUES SILVA DE OLIVEIRA

**ADMINISTRAÇÃO INTRANASAL DE FÁRMACOS: AVANÇOS, DESAFIOS E
PERSPECTIVAS NO TRATAMENTO DE DOENÇAS NEUROLÓGICAS –
REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Profa. Dra. Gisele Rodrigues da Silva

Ouro Preto
2025

SISBIN - SISTEMA DE BIBLIOTECAS E INFORMAÇÃO

O48a Oliveira, Gabriela Hosana Gracias Rodrigues Silva de.
Administração intranasal de fármacos [manuscrito]: avanços, desafios e perspectivas no tratamento de doenças neurológicas - revisão bibliográfica. / Gabriela Hosana Gracias Rodrigues Silva de Oliveira. - 2025.
44 f.: il.: color., gráf., tab..

Orientadora: Profa. Dra. Gisele Rodrigues Silva.
Monografia (Bacharelado). Universidade Federal de Ouro Preto. Escola de Farmácia. Graduação em Farmácia .

1. Medicamentos - Administração. 2. Medicamentos- Disponibilidade Biológica. 3. Sistema nervoso - Doenças - Tratamento. I. Silva, Gisele Rodrigues. II. Universidade Federal de Ouro Preto. III. Título.

CDU 615.03

Bibliotecário(a) Responsável: Soraya Fernanda Ferreira e Souza - SIAPE: 1.763.787



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO
REITORIA
ESCOLA DE FARMACIA
DEPARTAMENTO DE FARMACIA



FOLHA DE APROVAÇÃO

Gabriela Hosana Graças Rodrigues Silva de Oliveira

Administração intranasal de fármacos: avanços, desafios e perspectivas no tratamento de doenças neurológicas - Revisão Bibliográfica.

Monografia apresentada ao Curso de Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto como requisito parcial para obtenção do título de graduação em Farmácia.

Aprovada em 03 de abril de 2025

Membros da banca

Doutor - Gisele Rodrigues da Silva - Orientadora - Universidade Federal de Ouro Preto
Doutor - Juliana Figueira da Silva - Universidade Federal de Ouro Preto
Doutor - Aniely dos Reis Teixeira - Universidade Federal de Ouro Preto

[Gisele Rodrigues da Silva], orientador do trabalho, aprovou a versão final e autorizou seu depósito na Biblioteca Digital de Trabalhos de Conclusão de Curso da UFOP em 07/04/2025



Documento assinado eletronicamente por **Gisele Rodrigues da Silva, PROFESSOR DE MAGISTERIO SUPERIOR**, em 12/03/2026, às 19:30, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.ufop.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **1074529** e o código CRC **A938C274**.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente gostaria de agradecer à minha família, principalmente aos meus pais Geraldo e Sueli, por me permitirem fazer de um sonho uma realidade.

Agradeço a minha avó Maria Luiza por ser minha força e amparo em todos os momentos.

Agradeço aos meus irmãos Marlúcio e Suélen, por caminharem junto comigo e ao Rafael que alegrou o final da minha graduação.

Agradeço aos amigos que a universidade me deu e foram força em momentos difíceis e risadas em momentos alegres, em especial: Luiz, Breno, Marina e Luísa.

A República Coincidência por toda história ali construída.

A Profa Dra Sílvia Dantas Cangussú e Dra Aniely Teixeira por terem me dado espaço para conhecer o universo da pesquisa.

Aos professores por contribuírem com minha formação e por serem exemplo de sabedoria.

A minha orientadora Prof^a Dra Gisele Rodrigues da Silva pela orientação.

Por fim, à Escola de Farmácia e a Universidade Federal de Ouro Preto pelo ensino gratuito e de qualidade. É inenarrável fazer parte da história da instituição e pertencer a Escola de Farmácia de Ouro Preto.

RESUMO

A administração intranasal de fármacos desponta como uma estratégia promissora para tratar doenças neurológicas, como enxaqueca, epilepsia e Alzheimer. Diferentemente da via oral, que enfrenta barreiras como metabolismo de primeira passagem, efeitos adversos sistêmicos e baixa biodisponibilidade no Sistema Nervoso Central (SNC), a via intranasal oferece uma solução eficaz ao possibilitar que os fármacos sejam absorvidos diretamente pelos nervos olfatórios e trigêmeo, atingindo o SNC de forma rápida e precisa. Esse mecanismo reduz os efeitos sistêmicos indesejados e maximiza a ação terapêutica no local-alvo. Este estudo investiga os processos de absorção pela via intranasal e analisa o potencial de sistemas avançados de liberação, como nanopartículas poliméricas, lipossomas e géis termorreversíveis, para otimizar a entrega de fármacos ao cérebro. Os resultados destacam que essa abordagem melhora significativamente a biodisponibilidade e o direcionamento cerebral, oferecendo novos caminhos para o tratamento de diversas condições neurológicas.

Palavras-chave: Absorção; Administração intranasal; Biodisponibilidade; Sistema Nervoso Central; Barreira Hematoencefálica; Nanopartículas; Doenças neurológicas.

ABSTRACT

Intranasal drug administration emerges as a promising strategy for treating neurological disorders, such as migraines, epilepsy, and Alzheimer's disease. Unlike the oral route, which faces barriers such as first-pass metabolism, systemic adverse effects, and low bioavailability in the Central Nervous System (CNS), the intranasal route offers an efficient solution by enabling drugs to be directly absorbed through the olfactory and trigeminal nerves, rapidly and precisely reaching the CNS. This mechanism minimizes systemic side effects and maximizes therapeutic action at the target site. This study investigates the absorption processes of the intranasal route and analyzes the potential of advanced delivery systems, such as polymeric nanoparticles, liposomes, and thermoreversible gels, to optimize drug delivery to the brain. The results highlight that this approach significantly enhances bioavailability and brain targeting, paving the way for new treatments for various neurological conditions.

Keywords: Intranasal Delivery; Drug Absorption; Bioavailability; Central Nervous System; Blood-Brain Barrier; Nanoparticles; Neurological Disorder

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Regiões da cavidade nasal.....	6
Figura 2 - Transporte intranasal de fármacos pela via olfativa até o SNC por vias intracelulares e extracelulares	8
Figura 3 - Transporte intranasal de fármacos pela via olfativa até o SNC por via intracelular.....	8
Figura 4 - Razões de concentração tecido-plasma	13
Figura 5 - Sistema de liberação controlada	16
Figura 6 - Adesão dos fármacos as nanoestruturas	21
Figura 7 - Resultado do Teste Horizontal	21
Figura 8 - Níveis de Alopregnalona no cérebro após administração intranasal	22

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Regiões da cavidade nasal.....	14
Tabela 2 - Transporte intranasal de fármacos pela via olfatória até o sistema nervoso central pelas vias intracelulares e extracelulares.....	17
Tabela 3 - Lipossomas para Tratamento de Doenças no SNC	20
Tabela 4 - Parâmetros farmacocinéticos derivados do gráfico dos níveis de alopregmolona no cérebro dos camundongos após administração nasal	23

LISTA DE ABREVIATURAS

- AUC** – Área sob a curva
- BHE** – Barreira Hematoencefálica
- CBD** – Canabidiol
- CPP** – Peptídeos Penetrantes de Célula
- DTE** – Eficiência de Direcionamento do Fármaco
- DTP** – Porcentagem de Transporte Direto
- E** – Exossomo
- EN** – Endossomo
- GA** – Aparelho de Golgi
- IN** – Via Intranasal
- IV** – Via Intravenosa
- JT** – Junção Estreita
- LCR** – Líquido Cefalorraquidiano
- OEC** – Célula de Revestimento Olfatório
- ONF** – Fibroblastos do Nervo Olfatório
- OSN** – Neurônio Sensorial Olfatório
- PEG** – Polietilenoglicol
- PLGA** – Poli(ácido láctico-co-glicólico)
- SC** – Célula de Suporte
- SLNs** – Nanopartículas Lipídicas Sólidas
- SNC** – Sistema Nervoso Central

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS	2
2.2 Objetivos específicos.....	2
3. METODOLOGIA	3
4. JUSTIFICATIVA	4
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	5
5.1 VIAS DE ADMINISTRAÇÃO DE FÁRMACOS	5
5.2 ABSORÇÃO DE FÁRMACOS PELA VIA INTRANASAL	6
5.3 BARREIRA HEMATOENCEFÁLICA (BHE)	9
6. FORMAS FARMACÊUTICAS PARA TRATAMENTO PELA VIA DE ADMINISTRAÇÃO INTRANASAL	10
6.1 Géis Termorreversíveis.....	11
6.2 Nanopartículas.....	14
6.2.1 Nanopartículas Poliméricas.....	15
6.2.2 Lipossomas	18
7. ESTUDOS POR VIAS ALTERNATIVAS PARA MEDICAMENTOS JÁ PRESENTES NO MERCADO PARA TRATAMENTO DE DOENÇAS NO SNC.....	20
7 CONCLUSÃO	26
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	27

1. INTRODUÇÃO

A administração intranasal de fármacos emerge como uma abordagem promissora no tratamento de doenças neurológicas, incluindo enxaqueca, epilepsia, Alzheimer e outras condições que afetam o Sistema Nervoso Central (SNC). Em comparação com as vias tradicionais, como oral e intravenosa, a via intranasal oferece vantagens significativas, pois permite que os fármacos contornem a barreira hematoencefálica (BHE) e alcancem diretamente o cérebro, evitando o metabolismo hepático de primeira passagem e minimizando efeitos colaterais sistêmicos (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010; HASHIMOTO, 2019). Além disso, é menos invasiva e mais confortável para os pacientes, melhorando a adesão ao tratamento.

A BHE, uma barreira altamente seletiva, é um obstáculo no tratamento neurológico, impedindo que muitas substâncias atinjam o cérebro em concentrações terapêuticas eficazes (SAUNDERS; LIDDELOW; DZIEGIELEWSKA, 2012). No entanto, a via intranasal permite que os fármacos sejam absorvidos pelos nervos olfatório e trigêmeo, conectando diretamente a cavidade nasal ao SNC, facilitando a entrega ao cérebro sem atravessar a BHE (ERDO et al., 2018). Esta característica torna a administração intranasal atraente para tratar condições como epilepsia, Alzheimer e depressão resistente.

O desenvolvimento de novas formulações, como nanopartículas, lipossomas e géis termorreversíveis, potencializa a administração intranasal, permitindo uma liberação controlada e aumentando a biodisponibilidade cerebral (GONÇALVES et al., 2019; GARTZIANDIA et al., 2016). Apesar dos avanços, ainda existem desafios, como variabilidade na absorção, estabilidade das formulações e necessidade de estudos clínicos mais robustos para avaliar a segurança e eficácia a longo prazo.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Revisar os avanços, desafios e perspectivas da administração intranasal de fármacos no tratamento de doenças neurológicas, com foco nos mecanismos de absorção, nas formulações farmacêuticas inovadoras e nas aplicações clínicas dessa via de administração.

2.2 Objetivos específicos

- 2.1 Compreender as limitações das vias convencionais na entrega de fármacos ao sistema nervoso central.
- 2.2 Explorar os mecanismos de absorção da via intranasal.
- 2.3 Avaliar o uso de nanopartículas, lipossomas e géis termorreversíveis na liberação intranasal.
- 2.4 Comparar a via intranasal com outras rotas quanto à eficácia e segurança.
- 2.5 Identificar medicamentos disponíveis no mercado de administração intranasal destinados ao tratamento de doenças neurológicas.

3. METODOLOGIA

Esta pesquisa adotou uma abordagem qualitativa e exploratória, visando reunir e analisar criticamente evidências científicas sobre a administração intranasal de fármacos no tratamento de doenças neurológicas. Foi realizada uma revisão bibliográfica sistemática das publicações mais relevantes na área, com foco em artigos científicos publicados entre 2020 e 2024, para capturar os avanços mais recentes no campo.

As buscas foram conduzidas nas bases de dados PubMed e Google Acadêmico, escolhidas por sua ampla cobertura da literatura científica biomédica e multidisciplinar. Utilizaram-se palavras-chave em inglês, como “intranasal drug delivery”, “neurological diseases”, “nose-to-brain delivery”, “nanoparticles”, “liposomes” e “thermoreversible gels”. Os critérios de inclusão incluíram artigos originais e revisões que abordassem especificamente a administração intranasal de fármacos aplicados a doenças neurológicas, publicados em periódicos revisados por pares. Foram excluídos estudos que se concentrassem em outras vias de administração sem relação com o sistema nervoso central ou que não estivessem disponíveis em texto completo.

Após a busca inicial, realizou-se uma triagem dos títulos e resumos para verificar a pertinência ao tema. Os artigos selecionados foram submetidos a uma leitura integral, permitindo uma análise profunda do conteúdo. As informações extraídas foram organizadas para sintetizar os conhecimentos sobre o tema e identificar avanços significativos, como o uso de nanopartículas e sistemas de liberação controlada.

4. JUSTIFICATIVA

As doenças neurológicas afetam milhões de pessoas em todo o mundo e frequentemente enfrentam limitações no tratamento devido à barreira hematoencefálica, que impede a eficaz absorção de fármacos no sistema nervoso central. A administração intranasal emerge como uma abordagem promissora, pois permite a entrega direta e focada de medicamentos ao cérebro, aumentando a eficácia terapêutica enquanto minimiza efeitos colaterais. Este estudo se justifica pela necessidade imperiosa de explorar essa via de administração, em combinação com tecnologias avançadas, como nanopartículas e géis termorreversíveis, para otimizar o tratamento de condições neurológicas, potencializando assim o desenvolvimento de terapias mais eficazes e seguras.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 VIAS DE ADMINISTRAÇÃO DE FÁRMACOS

A absorção, distribuição, metabolização e excreção de fármacos são etapas interconectadas que definem a disponibilidade e eficácia de um medicamento no organismo. Após a administração, os fármacos são absorvidos, atravessam barreiras fisiológicas e são transportados mediante mecanismos como difusão e fluxo de massa. A via de administração desempenha um papel crucial, influenciando a taxa de absorção. A via oral, a mais comum, enfrenta o metabolismo hepático de primeira passagem, reduzindo a concentração sistêmica do fármaco.

O transporte do fármaco ocorre principalmente pelo sistema cardiovascular, com auxílio de proteínas plasmáticas. A difusão é influenciada por características químicas e físicas, como tamanho molecular e lipossolubilidade, determinando a velocidade com que as substâncias atravessam barreiras celulares. Moléculas menores difundem mais rapidamente do que as maiores (RANG; RITTER; FLOWER; HENDERSON, 2015).

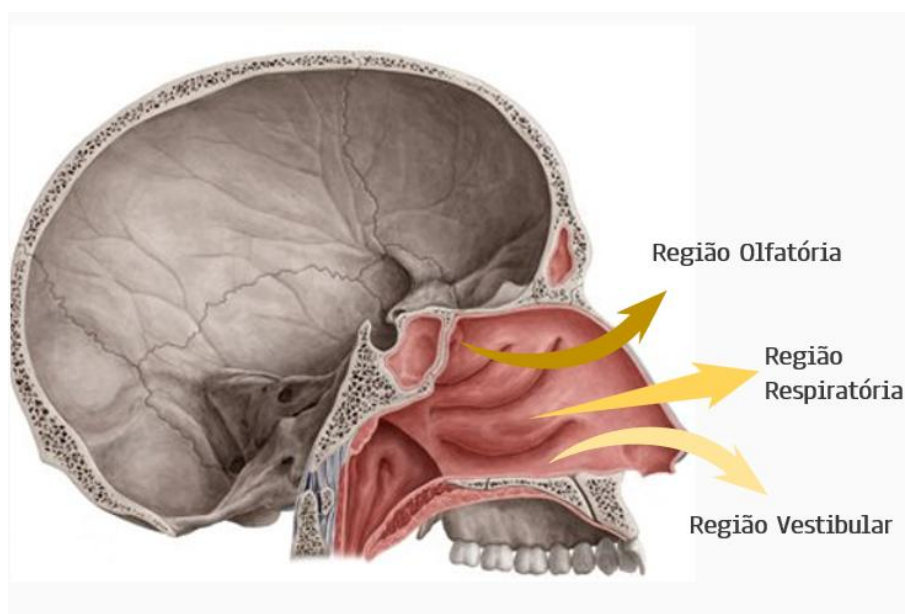
A distribuição dos fármacos do ambiente intravascular para o extravascular ocorre através de membranas celulares que podem variar em estrutura e funcionalidade, como no endotélio vascular e na BHE, que é altamente seletiva e impede a entrada de muitas substâncias no SNC (RANG; RITTER; FLOWER; HENDERSON, 2015). O transporte mediado por transportadores também desempenha um papel chave, com membranas plasmáticas facilitando o movimento de substâncias em equilíbrio com o gradiente de concentração ou requerendo energia para transportar contra esse gradiente.

A via intranasal emerge como uma alternativa promissora devido à sua capacidade de evitar o metabolismo hepático de primeira passagem e oferecer absorção rápida e maior comodidade ao paciente. Além disso, essa via é eficaz no tratamento de condições neurológicas, como enxaqueca e epilepsia, devido à sua capacidade de direcionar fármacos diretamente ao SNC (MARTINS; CASTRO; SILVA, 2018; PADMASREE; KUMAR, 2021). No entanto, sua eficácia pode ser influenciada por fatores fisiológicos e características do fármaco.

5.2 ABSORÇÃO DE FÁRMACOS PELA VIA INTRANASAL

Para entender o processo de absorção pela mucosa nasal, é essencial conhecer a anatomia desta região. O nariz desempenha papéis fundamentais no olfato e na respiração. Constitui duas cavidades simétricas, separadas da cavidade oral pelo osso palatino (Figura 1). Cada cavidade nasal é revestida por uma camada mucosa e se divide em regiões distintas: a região Vestibular, que atua principalmente como filtro de partículas e apresenta baixa absorção; e a região Respiratória, que reveste as paredes laterais, é altamente vascularizada e composta por uma diversidade de células especializadas.

Figura 1 – Regiões da cavidade nasal



Adaptado: Kenhub (2025)

As células calciformes da região olfatória, produzem muco, que consegue capturar diferentes moléculas que são levadas para o trato gastrointestinal através da deglutição (GIZURARSON, 2015). Logo, para que ocorra a absorção dos fármacos nessa região, é necessário que eles consigam passar essa barreira física para atingir a superfície epitelial e serem absorvidos.

Na região respiratória, as células basais crescem e se desenvolvem em células ciliadas e colunares, aumentando a área de superfície e promovendo alta taxa de absorção devido à vascularização intensa (ARORA et al., 2002).

Caso ultrapassem as diversas barreiras celulares, os fármacos podem ser absorvidos pela via olfativa, que envolve neurônios sensoriais olfatórios e o nervo

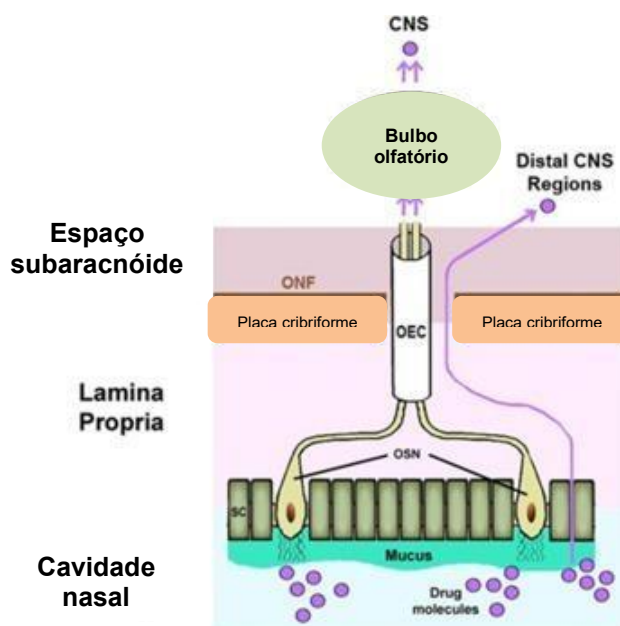
trigêmeo, especialmente suas ramificações (maxilar V1 e oftálmica V2), que desempenham papel crucial no transporte para o SNC (CROWE; GREENLEE; KANTHASAMY; HSU, 2018).

O transporte dos fármacos ocorre tanto de forma intracelular quanto extracelular. Na absorção intracelular, os fármacos são capturados pelos neurônios sensoriais olfatórios, que possuem terminações nervosas na região do bulbo olfatório. Esse processo envolve pinocitose e endocitose, permitindo que algumas moléculas atravessem o complexo de Golgi dos neurônios, enquanto outras trafegam pelo axônio. Estudos têm demonstrado a presença de mecanismos de transporte anterógrado e retrógrado, que direcionam substâncias para o Sistema Nervoso Central (SNC) e culminam no bulbo olfatório (BUCHNER; SEITZ-TUTTER; SCHONITZER; WEISS, 1987).

Especificamente, o nervo trigêmeo desempenha um papel crucial na transmissão de estímulos quimiossensoriais, táteis e outros. As fibras nervosas do trigêmeo estendem-se desde o bulbo até próximas à superfície do epitélio nasal, facilitando o transporte de fármacos através desse nervo para o SNC (LOCHHEAD; THORNE, 2012). O processo envolve a endocitose de moléculas, formação de endossomos, passagem pelo complexo de Golgi e formação de exossomos, concluindo o transporte axonal na ramificação presente na ponte. Posteriormente, os fármacos são distribuídos pelo parênquima cerebral (Figura 2) (ERDO; BORS; FARKAS; BAJZA et al., 2018).

Na via extracelular (Figura 3), o transporte de fármacos ocorre pela passagem destes do epitélio nasal para a lâmina própria, onde estão localizados os neurônios. No espaço paracelular entre as células, o transporte é facilitado através das junções estreitas, alcançando a região olfativa da cavidade nasal. Posteriormente, os fármacos são transportados por fluxo de massa e difusão, tanto pelas extensões axonais dos nervos quanto pelos espaços perineurais e perivascularares, até atingirem o SNC. Neste ponto, a distribuição ocorre por toda a extensão do parênquima cerebral. Essa rota permite que os fármacos ultrapassem a barreira hematoencefálica, passando das células endoteliais para o parênquima cerebral, fortalecendo a capacidade do fármaco em contornar essa barreira (CROWE; GREENLEE; KANTHASAMY; HSU, 2018).

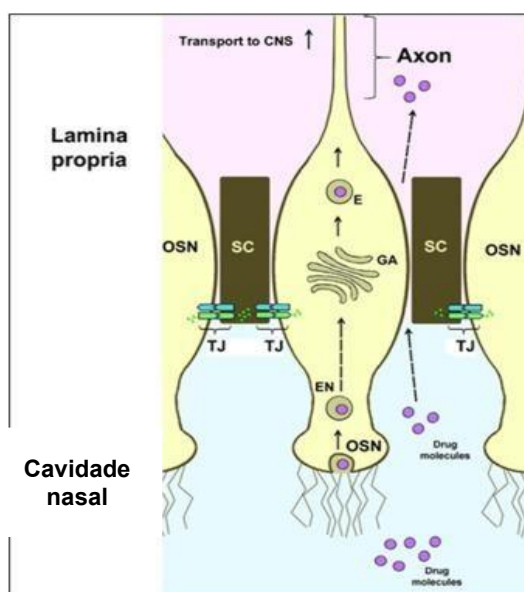
Figura 2 - Transporte intranasal de fármacos pela via olfatória até o sistema nervoso central pelas vias intracelulares e extracelulares.



(ERDO, F.; BORS, L. A.; FARKAS, D.; BAJZA, A. *et al.*)

Transporte intranasal de fármacos pela via olfativa até o SNC por vias intracelulares e extracelulares. O fármaco é absorvido pelos OSNs que se projetam para o bulbo olfatório. A rota extracelular é entre os SCs, onde o fármaco passa pelas junções estreitas (TJs), fenda paracelular, lâmina própria, espaço perineural e, finalmente, para o espaço subaracnóideo onde é transportado para alvos distais ao redor do SNC. Abreviações: Células de suporte (SC), neurônios sensoriais olfatórios (OSN), células de revestimento olfatório (OEC), fibroblastos do nervo olfatório (ONF) (ERDO, F.; BORS, L. A.; FARKAS, D.; BAJZA, A. *et al.*)

Figura 3 - Transporte intranasal de fármacos pela via olfatória até o sistema nervoso central por meio intracelular.



(ERDO, F.; BORS, L. A.; FARKAS, D.; BAJZA, A. *et al.*)

Os processos iniciais nos mecanismos intracelulares e extracelulares do transporte intranasal de fármacos para o SNC. O intracelular mostra pinocitose/endocitose (1), tráfego do endossomo para o aparelho de Golgi (2), triagem com as pilhas de Golgi (3) e transporte axonal em direção ao bulbo olfatório (4). A via extracelular mostra o movimento do fármaco para o espaço paracelular e translocações através de uma junção estreita ausente (JT) (6) e, finalmente, translocação para a lâmina própria através da fenda paracelular (7). Abreviações: neurônio sensorial olfatório (OSN), células de suporte (SC), endossomo (EN), aparelho de Golgi (GA), exossomo (E) e junção estreita (JT). (ERDO, F.; BORS, L. A.; FARKAS, D.; BAJZA, A. *et al.*)

Estudos indicam que o transporte mais rápido de fármacos ocorre por meio da convecção extracelular nos espaços perineurais, especialmente quando comparado à difusão ou à via intracelular. Por exemplo, o IGF-1 marcado mostrou uma rápida distribuição em direção ao SNC através dessa via (HADACZEK; YAMASHITA; MIREK; TAMAS *et al.*, 2006; DJUPESLAND; MAHMOUD; MESSINA, 2013; LOCHHEAD; WOLAK; PIZZO; THORNE, 2015). A presença de múltiplas artérias ao longo do nervo olfatório sugere que o fornecimento de nutrientes aos axônios é eficaz devido ao movimento das artérias, que geram fortes ondas sistólicas. Isso aumenta a pressão dentro do espaço perivascular, criando um efeito de bomba que facilita a rápida distribuição de fluidos e moléculas para o cérebro. Conseqüentemente, o transporte por fluxo de massa é indicado como a via mais rápida quando os fármacos são administrados pela via intranasal (HADACZEK; YAMASHITA; MIREK; TAMAS *et al.*, 2006; DJUPESLAND; MAHMOUD; MESSINA, 2013; LOCHHEAD; WOLAK; PIZZO; THORNE, 2015).

5.3 BARREIRA HEMATOENCEFÁLICA (BHE)

A principal barreira cerebral é a BHE, que conceitualmente, é uma membrana permeável seletiva que regula a passagem de substâncias de grandes e pequenas estruturas para o microambiente dos neurônios. É uma camada de células endoteliais, que quando em contato com as células epiteliais dos vasos sanguíneos, permite que haja troca de aminoácidos, glicose e outros nutrientes (SAUNDERS; LIDDELOW; DZIEGIELEWSKA, 2012). A dificuldade de transpor essa membrana é devido, entre outros fatores, a anatomia de suas células endoteliais, pois estão ancoradas por junções oclusivas e zônulas de oclusão e adesão, resultando em uma barreira impermeável entre o tecido cerebral e o lúmen capilar dos vasos (ANDERSON, J., & VAN ITALLIE, C. 2009).

Os transportes de substâncias acontecem por difusão, sem gasto energético, e por transportadores, podendo haver gasto de energia. A literatura consta que além da BHE, o Líquido Cefalorraquidiano (LCR), que é o um fluido biológico que tem contato direto com o SNC e que leva nutrientes pelo cérebro, também apresenta barreiras físicas e metabólicas que impedem que substâncias não necessárias adentrem ao tecido. Além disso, o LCR conta com proteínas associadas a resistências a múltiplos fármacos e sistemas de transportes de ânions orgânicos (GHERSI-EGEA STRAZIELLE, 2001). Soma-se a resistência provocada pelo organismo, a situação de que o efeito terapêutico dos fármacos depende de sua concentração no local de ação; porém, quando se trata da interface cerebral, a taxa de influxo e efluxo pode resultar num desequilíbrio visto que ou a taxa de influxo é baixa ou a eliminação é rápida, diminuindo então a concentração do fármaco para o local de ação e assim, a resposta terapêutica (SOUZA et al., 2019).

Diante dos desafios impostos pela BHE aos fármacos administrados por vias convencionais, surge a necessidade de explorar a administração intranasal como alternativa eficaz. Essa via permite que os fármacos alcancem concentrações terapêuticas no SNC, pois oferece menor distância entre o local de administração e de ação, o que facilita a superação da BHE.

Um exemplo notável da eficácia da administração intranasal em ultrapassar a BHE foi observado em um estudo realizado com macacos *rhesus*, no qual a ocitocina deuterada foi utilizada. A comparação entre as vias intranasal e intravenosa mostrou que a ocitocina administrada por via intranasal apresentou capacidade superior de transpor a BHE. Após 2 horas da administração de doses de 40 UI e 80 UI, a análise quantitativa revelou que a ocitocina administrada por via intranasal alcançou concentrações cerebrais significativas. Ao contrário disso, sob as mesmas condições, a administração intravenosa resultou em níveis indetectáveis do hormônio no cérebro, destacando a vantagem da rota intranasal nesse contexto (LEE; SHNITKO; BLUE; KAUCHER et al., 2020).

6. FORMAS FARMACÊUTICAS PARA TRATAMENTO PELA VIA DE ADMINISTRAÇÃO INTRANASAL

Conceitualmente, as formas farmacêuticas são o estado de apresentação final que os princípios ativos possuem após manipulação com adição de excipientes ou não, com o objetivo de facilitar a administração, absorção e utilização dos medicamentos e assim obter o efeito terapêutico desejado. Existem diferentes formas farmacêuticas com distintos mecanismos de liberação do fármaco.

A liberação de um princípio ativo no organismo pode ocorrer de forma imediata ou controlada, dependendo da necessidade terapêutica. A escolha entre essas duas modalidades é determinada pela duração e natureza do efeito desejado. Em algumas doenças, um efeito imediato é necessário, enquanto em outras, uma ação prolongada é mais benéfica, pois mantém concentrações constantes do medicamento no organismo por um período mais longo. Para atender a essas demandas, pesquisadores têm explorado vias alternativas e formas farmacêuticas inovadoras, especialmente em casos que requerem respostas rápidas dos fármacos. Entre as formulações que proporcionam liberação controlada, destacam-se os géis, nanopartículas poliméricas e lipossomas, que serão discutidos em detalhe ao longo desta revisão.

6.1 Géis Termorreversíveis

A epilepsia, doença que provoca crises convulsivas em seus portadores, afeta diretamente a qualidade de vida dos pacientes e um estudo feito em 2018 aponta que cerca de 50 milhões de pessoas no mundo são portadores dessa comorbidade (BOSAK; CYRANKA; DUDEK; KOWALIK et al., 2018).

O fármaco de escolha para o tratamento é o Levetiracetam, administrado pelas vias oral e intravenosa, que atua reduzindo a hipersincronização neuronal e provocando o efeito anticonvulsivante.

Porém, estudos pediátricos demonstraram que quando administrados em pacientes com associação a outros fármacos, como Carbamazepina e Fenitoína, o Levetiracetam apresenta alta depuração e redução da biodisponibilidade sistêmica (AL; ABBASKHANIAN; AZIMI; AZIMI, 2018), (BOSAK; CYRANKA; DUDEK; KOWALIK et al., 2018). Isso ocorre devido ao efluxo dos fármacos associados por células de órgãos periféricos, o que reduz a biodisponibilidade do Levetiracetam. Como consequência, diminui-se a concentração disponível do

fármaco para atravessar a BHE (Kwan et al., 2010; Lazarowski et al., 2007). Diante das limitações mencionadas, novas formulações estão sendo exploradas com a intenção de diminuir a farmacoresistência no tratamento da epilepsia.

Joana Gonçalves e colaboradores (2019) exploraram o uso de um gel termorreversível carregado com Levetiracetam. A formulação do gel se baseou no copolímero tribloco Pluronic F-127, que se transforma em gel quando combinado com água e calor (CUNHA-FILHO; ALVAREZ-LORENZO; MARTINEZ-PACHECO; LANDIN, 2012). Para otimizar as propriedades físico-químicas do gel, foram testados os polímeros Carbopol 974P e Polycarbophil. A melhor formulação foi utilizada para carregar o Levetiracetam e prosseguir com os experimentos.

O estudo farmacocinético *in vivo* comparou a administração de Levetiracetam incorporado ao gel por vias intravenosa e intranasal. Animais foram divididos em grupos, recebendo 25 μ L de gel termorreversível com Levetiracetam pela via intranasal ou uma solução salina intravenosa, ambos com a mesma concentração. Após a administração, os animais foram eutanasiados e coletado plasma, rins, cérebro e pulmões para análise (GONCALVES; BICKER; GOUVEIA; LIBERAL et al., 2019).

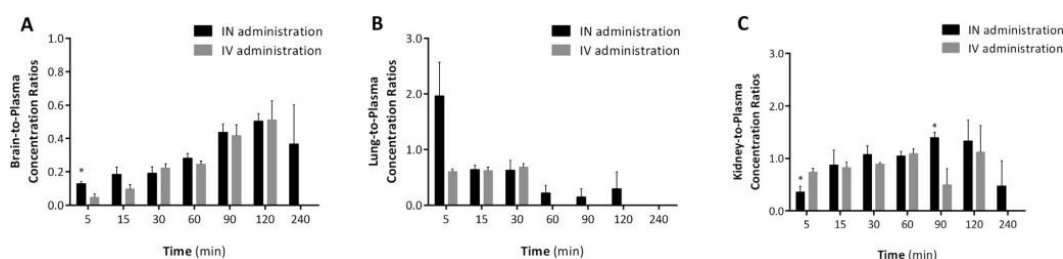
Foram determinados parâmetros farmacocinéticos, como concentração do fármaco no plasma e tecido, área sobre a curva (AUC) em diferentes tempos, e a Biodisponibilidade Absoluta (F). A concentração do fármaco foi quantificada usando-se a fórmula de biodisponibilidade absoluta para avaliar a quantidade disponível no local de ação. Posteriormente, foi calculada a eficiência de direcionamento do fármaco (DTE), indicando que, quando superior a 100%, a via intranasal oferece transporte preferencial ao cérebro em comparação com a administração intravenosa (FATOUH; ELSHAFFEEY; ABDELBARAY, 2017).

Um outro método para analisar a quantidade de fármaco transportada de maneira direta (DTP), ou seja, sem perdas causadas pelos mecanismos de primeira passagem, pelas vias dos nervos olfatórios e trigêmeos significa que quanto menor a proporção da razão entre a AUC no cérebro pela administração intravenosa e no plasma, maior o valor de DTP, isso indica que maior é o direcionamento ao cérebro através das vias diretas. E quanto mais tende ao zero, maior a concentração pela via intravenosa (KATARE; PIAZZA; BHANDARI; DAYA

et al., 2017).

Os resultados deste estudo apontaram que o valor de DTE no cérebro foi de 182,35% e DTP de 46,38%. Isso indica que quando administrados por via nasal, os fármacos apresentam maior direcionamento para o cérebro se comparado a administração intravenosa, além da concentração máxima ser maior pela via intranasal (GONCALVES; BICKER; GOUVEIA; LIBERAL *et al.*, 2019).

Figura 4 - Razões de concentração tecido-plasma



Razões de concentração tecido-plasma de Levetiracetam em 5, 15, 30, 60, 90, 120 e 240 minutos após a administração do medicamento por via intranasal (IN) ou intravenosa (IV). A representa a variação das razões de concentração cérebro-plasma em função do tempo; B representa a variação das razões de concentração pulmão-plasma em função do tempo e C representa a variação das proporções de concentração renal-plasmática em função do tempo.

* $t(8) = 0,024$, $p = 0,011$ (GONCALVES; BICKER; GOUVEIA; LIBERAL *et al.*, 2019).

Os géis termorreversíveis têm se destacado como uma estratégia promissora para a administração intranasal de fármacos no tratamento de doenças do SNC. Esses sistemas permitem a liberação controlada e sustentada de fármacos, além de facilitar a entrega direta ao cérebro, contornando a BHE. A Tabela 1 resume estudos recentes que exploraram o uso de géis termorreversíveis intranasais incorporados de fármacos para o tratamento de doenças neurológicas.

Tabela 1 – Estudos pré-clínicos nos quais géis termorreversíveis incorporados de fármacos foram administrados pela via intranasal visando o tratamento de doenças neurológicas no Sistema Nervoso Central.

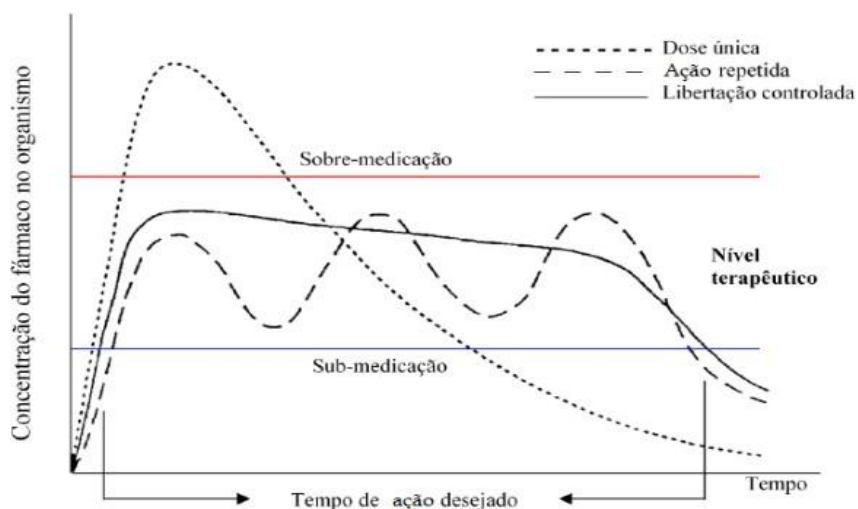
Fármaco	Doença	Resultados Obtidos	Tipo de Estudo	Referência
Rivastigmina	Doença de Alzheimer	- Liberação sustentada por até 24 horas. - Melhora cognitiva em testes de labirinto e reconhecimento de objetos. - Redução de placas amiloides no hipocampo.	Pré-clínico (ratos)	Kumar et al., 2019
Levodopa	Doença de Parkinson	- Liberação controlada com pico plasmático em 30 minutos. - Redução de sintomas motores (tremores e rigidez). - Aumento da mobilidade por até 8 horas.	Pré-clínico (ratos)	Gomes et al., 2022
Canabdiol	Epilepsia e ansiedade	Absorção rápida (pico plasmático em 15 minutos). - Redução de crises epilépticas (60% menos convulsões). - Efeitos ansiolíticos sem sedação.	Pré-clínico (camundongos)	Silva et al., 2021

6.2 Nanopartículas

As nanopartículas, estruturas na escala dos nanômetros, são utilizadas como nanocarreadoras para transportar fármacos pelo organismo. Devido às suas propriedades físico-químicas, essas partículas apresentam facilidade de locomoção e penetração em regiões inacessíveis a moléculas maiores.

A terapêutica baseada em fármacos carregados por nanopartículas difere das formulações tradicionais, pois permite a liberação controlada do princípio ativo, uma característica fundamental dessas formulações. Ao contrário dos métodos convencionais, onde a concentração do fármaco aumenta rapidamente após a administração e logo diminui, a liberação controlada visa manter a concentração plasmática constante ao longo do tempo. Isso permite uma ação prolongada no tecido ou órgão alvo, proporcionando níveis terapêuticos contínuos. Após o início da liberação, a concentração tende a se estabilizar até a completa liberação do fármaco (Figura 5) (BASTO; FERREIRA-SILVA; SILVA; ALEIXO et al., 2016).

Figura 5 - Sistema de liberação controlada



Influência do sistema de liberação controlada de fármacos sobre a sua concentração. (BASTO; FERREIRA-SILVA; SILVA; ALEIXO et al., 2016).[^]

Os principais tipos de nanopartículas utilizadas no transporte de fármacos que serão abordadas nesta revisão são: Polimérica, Lipossomas, Nanoemulsões e Micelas Carreadoras Lipídicos Monoestruturados (SLNs).

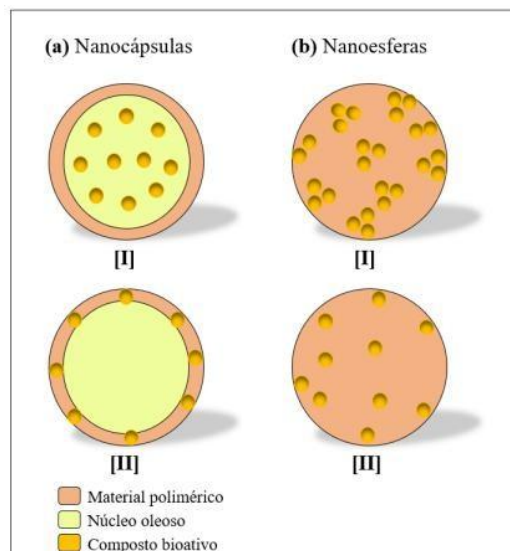
6.2.1 Nanopartículas Poliméricas

As nanopartículas poliméricas são sistemas carreadores de até $1\mu\text{m}$, sendo classificadas como nanoesferas ou nanocápsulas, conforme material de sua composição. Quando contém óleos em sua formulação, são ditas nanocápsulas formando estruturas vesiculares. Já nas nanoesferas, não há presença de óleos e a estrutura resultante é uma organização matricial das cadeias poliméricas (SOPPIMATH et al., 2001; COUVREUR et al., 2002; SCHAFFAZICK et al., 2003).

Os fármacos apresentam-se diferentemente envolvidos nas nanopartículas (SCHAFFAZICK et al., 2003; CRUZ et al., 2006a; CRUZ et al., 2006b). As nanocápsulas, que são constituídas de núcleos lipofílicos e a parede da estrutura é composta por polímeros, possibilitam que os fármacos estejam dissolvidos no núcleo ou aderidos as paredes poliméricas. As nanoesferas não contém lipídios na sua formulação e são formadas por matrizes poliméricas possibilitando ao fármaco encapsulação em tais matrizes (COSTA, 2020). A

Figura 6 ilustra como ocorre a adesão do fármaco a estrutura das nanopartículas.

Figura 6 - Adesão dos fármacos as nanoestruturas.



Nanocápsulas I apresenta o fármaco dissolvido no núcleo lipofílico, e a II o fármaco adsorvido na membrana. Nanoesferas I ilustra o ativo presente retido na matriz polimérica, e a II o ativo disperso na matriz polimérica. (COSTA, 2020).

O muco presente na parede olfatória da cavidade nasal atua como um fator que dificulta a absorção de fármacos administrados via intranasal, pois influencia na adesão dos medicamentos às células da parede olfatória. Isso forma uma barreira física e química que resulta em menores taxas de absorção dos fármacos (GIZURARSON, 2015). Para superar essa dificuldade, pesquisadores desenvolveram estratégias que visam aumentar o transporte de nanopartículas através dos nervos trigêmeos. Uma abordagem envolve o uso de peptídeos penetrantes, que têm a capacidade de ultrapassar o muco nasal e promover a penetração das membranas celulares com maior facilidade. Quando aderidos à superfície das nanopartículas, esses peptídeos facilitam a entrada dos nanocarreadores na superfície celular, aumentando o processo de absorção (KANAZAWA; TAKI; TANAKA; TAKASHIMA; OKADA, 2011; KAMEI; TAKEDA-MORISHITA, 2015).

Além disso, o tamanho das nanopartículas também é um fator crucial no processo de absorção intranasal. Estudos mostram que nanopartículas com diâmetros médios de até 200 nm apresentam melhores resultados e maior

probabilidade de atingir o SNC quando comparadas a outras dimensões (MADANE; MAHAJAN, 2015). Isso indica que tanto o uso de peptídeos penetrantes quanto o tamanho adequado das nanopartículas podem ser estratégias eficazes para otimizar a absorção intranasal.

Outro parâmetro físico-químico investigado por pesquisadores é a atração eletrostática. Gartziandia e colaboradores (2016) analisaram dois tipos de nanopartículas: as nanopartículas poliméricas constituídas de poli(D,L-lactídeo-co-glicolídeo) (PLGA) e as nanopartículas lipídicas, conhecidas como Carreadores Lipídicos Monoestruturados (NLC), revestidas com Quitosana (CS), um polissacarídeo catiônico, e com Peptídeos de Penetração Celular (CPPs), formando a combinação CPP-CS (GARTZIANDIA; EGUSQUIAGUIRRE; BIANCO; PEDRAZ et al., 2016). O estudo mostrou que o revestimento com CS ou a combinação CPP-CS aumentou o Potencial Zeta das nanopartículas, resultando em cargas superficiais positivas, que por sua vez foram atraídas pelas cargas negativas das moléculas do muco nasal, favorecendo a absorção por interações eletrostáticas e, conseqüentemente, o alcance ao SNC (GARTZIANDIA; EGUSQUIAGUIRRE; BIANCO; PEDRAZ et al., 2016).

A Tabela 2 mostra estudos recentes os quais nanopartículas poliméricas incorporadas de fármacos foram desenvolvidas visando o tratamento de doenças neurológicas pela via intranasal.

Tabela 2 - Estudos pré-clínicos nos quais Nanopartículas Poliméricas incorporados de fármacos foram administrados pela via intranasal visando o tratamento de doenças neurológicas no Sistema Nervoso Central.

Fármaco	Polímero/Componente	Doença/Indicação	Resultados Obtidos	Tipo de Estudo	Referência
Resveratrol	PLGA revestido com quitosana	Neuroproteção pós-AVC	- Efeitos neuroprotetores e redução da inflamação cerebral. - Melhora na recuperação funcional.	Pré-clínico (ratos)	Wang et al., 2021
Curcumina	PLGA funcionalizado com PEG	Esclerose Múltipla	- Redução da inflamação e proteção neuronal.	Pré-clínico (camundongos)	Fernandes et al., 2021
β -Cariofileno (BCP)	Nanopartículas com Tween 20, PEG 400 e Poloxamer P188	Doenças neurodegenerativas	A formulação foi otimizada para administração intranasal, apresentando características adequadas para testes pré-clínicos.	In vitro	ALBERTI, 2025

Clioquinol	Nanopartículas poliméricas funcionalizadas com peptídeo TAT	Doenças neurodegenerativas	Alta eficiência de encapsulamento (>90%). Capacidade de atravessar a BHE e atingir tecido cerebral. Distribuição sistêmica observada.	In vitro e in vivo (camundongos)	RAMOS, Izabella Maria Ferreira Campos, 2015
------------	-------------------------------------------------------------	----------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------	---------------------------------------------

Fonte: Adaptado de Wang et al. (2021) e Fernandes et al. (2021), Ramos et al. (2015)

6.2.2 Lipossomas

Conceitualmente, os lipossomas são estruturas esféricas vesiculares nanodimensionadas, que apresentam características semelhantes as membranas celulares, pois consistem em uma bicamada lipídica de fosfolipídios que tem a cabeça hidrofílica e a cauda hidrofóbica (TORCHILIN, 2005). Portanto, os lipossomas são constituídos por camadas anfifílicas e que dependendo da disposição podem ser catiônicos, aniônicos ou neutros.

A polaridade da estrutura molecular dos lipossomas está relacionada com as características das moléculas que interagem com o lipossoma. Além disso, tanto a polaridade quanto a permeabilidade, estabilidade e fluidez da estrutura podem ser modificadas com o tipo de interação estabelecida entre as moléculas e a estrutura (NAJAFINOBAR; MELLANDER; KURCZY; DUNEVALL et al., 2016), (MIAO; DENG; DU; SUO et al., 2015), (KADDAH; KHREICH; KADDAH; CHARCOSSET; GREIGE-GERGES, 2018).

Em tratamentos de doenças através de administração intranasal, um fator limitante para biodisponibilidade é a depuração mucociliar que acontece na cavidade nasal (SAAD; HASAN, 2022). Esta diminuição está relacionada com enzimas metabólicas como aldeído desidrogenase, epóxido hidrolase entre outras que podem afetar o metabolismo dos fármacos. Além disso, o pH do muco e a tonicidade são fatores que também alteram a biodisponibilidade nasal dos fármacos (WU; NIKOLAISEN; SKALKO-BASNET; DI CAGNO, 2019).

Com a finalidade de contornar tais barreiras, os lipossomas têm sido bastante explorados, pois são capazes de entregar fármacos hidrofílicos e hidrofóbicos (MALLICK; CHOI, 2014), (AKBARZADEH; REZAEI-SADABADY; DAVARAN; JOO et al., 2013). Para analisar se de fato a administração de substâncias hidrofílicas através dos lipossomas apresenta concentração cerebral maior quando comparados a outras formulações, diversos estudos são

descritos na literatura.

Migliore e colaboradores (2010) realizaram um estudo experimental no qual um grupo de animais recebeu, por via intranasal, ovoalbumina aderida a lipossomos carregados positivamente mediante a adição de esterearilamina. Outro grupo recebeu a mesma proteína sem nanocarreadores, também pela via intranasal. Para análise qualitativa, foi utilizada microscopia de fluorescência. Após 6 horas da administração, os resultados mostraram que a solução de lipossomo com a proteína estava distribuída pelo cérebro, com concentração celular na região do mesencéfalo que era até oito vezes maior do que no grupo que recebeu a proteína livre de nanocarreadores (MIGLIORE; VYAS; CAMPBELL; AMIJI; WASZCZAK, 2010).

Li e colaboradores (2012) encapsularam Hidrobromidrato de Galantamina, um fármaco usado no tratamento do Alzheimer, em lipossomos. Animais receberam essa formulação e a Galantamina livre pela via intranasal. Os resultados mostraram que a Galantamina veiculada pelos lipossomos alcançou maiores concentrações máximas e área sob a curva no SNC quando comparada à Galantamina livre. Além disso, foram detectadas concentrações mais elevadas de acetilcolinesterase no cérebro dos animais que receberam os lipossomos com Galantamina intranasalmente, em comparação com os animais que receberam essa formulação pela via oral. Isso sugere um maior potencial terapêutico para os lipossomos administrados via intranasal.

Asmari e colaboradores (2016) encapsularam o fármaco Donepezil, uma substância lipofílica usada no tratamento da doença de Alzheimer, em lipossomos para administração intranasal. A análise dos resultados no plasma mostrou que não houve diferenças significativas entre a forma encapsulada e a forma livre do medicamento em termos de concentração máxima, tempo máximo e meia-vida (AL ASMARI; ULLAH; TARIQ; FATANI, 2016). No entanto, ao analisar os parâmetros cerebrais, a formulação encapsulada apresentou resultados promissores. Foram observados maiores valores de concentração máxima, tempo máximo e meia-vida em comparação com a forma livre, indicando que o uso dos lipossomos como carreadores proporcionou uma maior biodisponibilidade do Donepezil na região cerebral (AL ASMARI; ULLAH; TARIQ; FATANI, 2016).

A Tabela 3 mostra alguns estudos recentes que exploram o uso de

lipossomas para o tratamento de doenças neurológicas, destacando os fármacos utilizados, a composição dos lipossomas, os resultados obtidos e o tipo de estudo realizado.

Tabela 3 - Lipossomas para Tratamento de Doenças no SNC

Fármaco	Composição do Lipossoma	Doença/Indicação	Resultados Obtidos	Tipo de Estudo	Referência
Doxorrubicina	Fosfolipídios e colesterol	Glioblastoma	- Aumento da entrega ao cérebro. - Redução do crescimento tumoral em modelos animais.	Pré-clínico (ratos)	Silva et al., 2021
Risperidona	Fosfolipídios funcionalizados	Esquizofrenia	- Melhora dos sintomas psicóticos. - Redução de efeitos colaterais extrapiramidais.	Pré-clínico (ratos)	Fernandes et al., 2022
Insulina	Lipossomas funcionalizados com peptídeos de transdução de membrana	Diabetes mellitus	Os lipossomas demonstraram capacidade em ultrapassar a BHE	In vivo	Von Zuben, E. S. (2019).

Fonte: Adaptado de Silva et al. (2021) e Fernandes et al. (2022).

7. ESTUDOS POR VIAS ALTERNATIVAS PARA MEDICAMENTOS JÁ PRESENTES NO MERCADO PARA TRATAMENTO DE DOENÇAS NO SNC

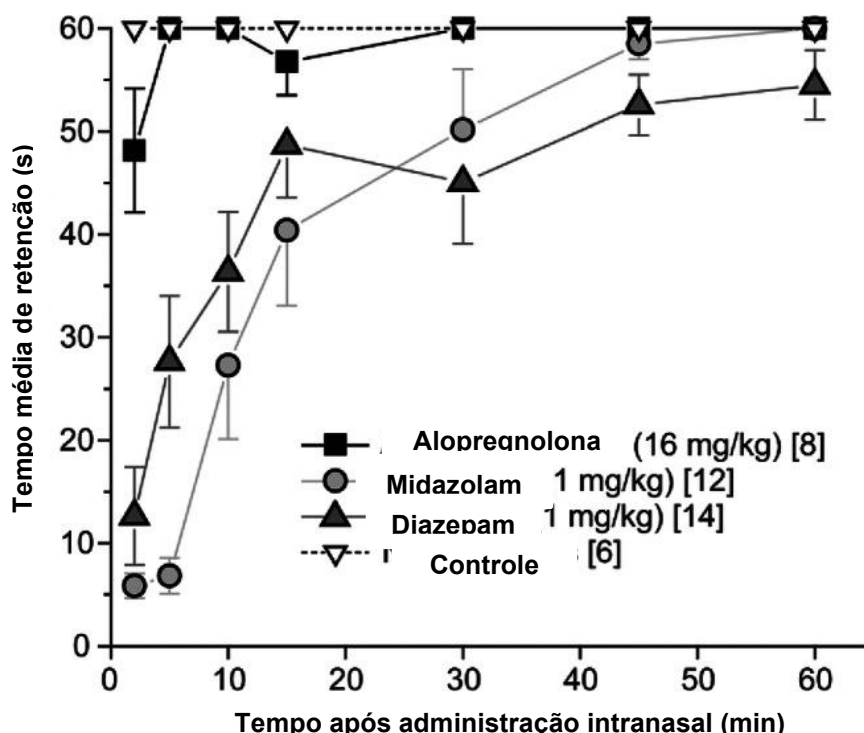
Em casos de crises convulsivas agudas, Benzodiazepínicos como Midazolam e Diazepam já fazem parte das práticas hospitalares. Além desses, os esteroides neuroativos, como a Alopregmolona, são utilizados de forma paliativa, mas a formulação oral apresenta baixa biodisponibilidade (MARTINEZ BOTELLA; SALITURO; HARRISON; BERESIS et al., 2015). Por isso, a administração intravenosa é comum para maximizar as taxas disponíveis no organismo. No entanto, essa via pode levar a sedação excessiva dos pacientes em doses mais elevadas. Para minimizar esses efeitos, estudos têm explorado a Alopregmolona, um modulador alostérico positivo dos receptores GABA_A, que controla crises convulsivas com maior biodisponibilidade e menos risco de sedação excessiva quando comparado aos benzodiazepínicos administrados por via intranasal (ZOLKOWSKA; WU; ROGAWSKI, 2021).

Os testes que avaliaram se há sedação excessiva e com isso comprometimento motor, foram os testes de Triagem Horizontal e Teste de

Reflexo e Perda de Endireitamento. São estudos comportamentais, que consistem em colocar os animais em caixas e observar se há quedas dos animais devido a sinais de sonolência, perda de direção e movimentos desorientados, dentre outros após a administração dos fármacos (ZOLKOWSKA; WU; ROGAWSKI, 2021).

A Figura 7 ilustra os resultados do teste Horizontal, em que foram avaliados camundongos expostos e não expostos, por via intranasal, a diferentes doses de fármacos: 15 mg/kg de Alopregmolona e 1 mg/kg de Diazepam e Midazolam. Os resultados mostraram que todos os camundongos sem administração de fármacos não caíram durante o teste, servindo como controles. Entre os animais tratados com Alopregmolona, 5 de 8 não caíram, enquanto os outros 3 caíram após 2 minutos. Todos os animais tratados com benzodiazepínicos caíram dentro desse mesmo período de tempo. Esses achados sugerem que os esteroides neuroativos induzem menor efeito de sonolência e movimentos desorientados. Além disso, podem reduzir a sedação excessiva em comparação com os benzodiazepínicos, visto que os animais não tratados serviram como referência (ZOLKOWSKA; WU; ROGAWSKI, 2021).

Figura 7. Resultado do Teste Horizontal

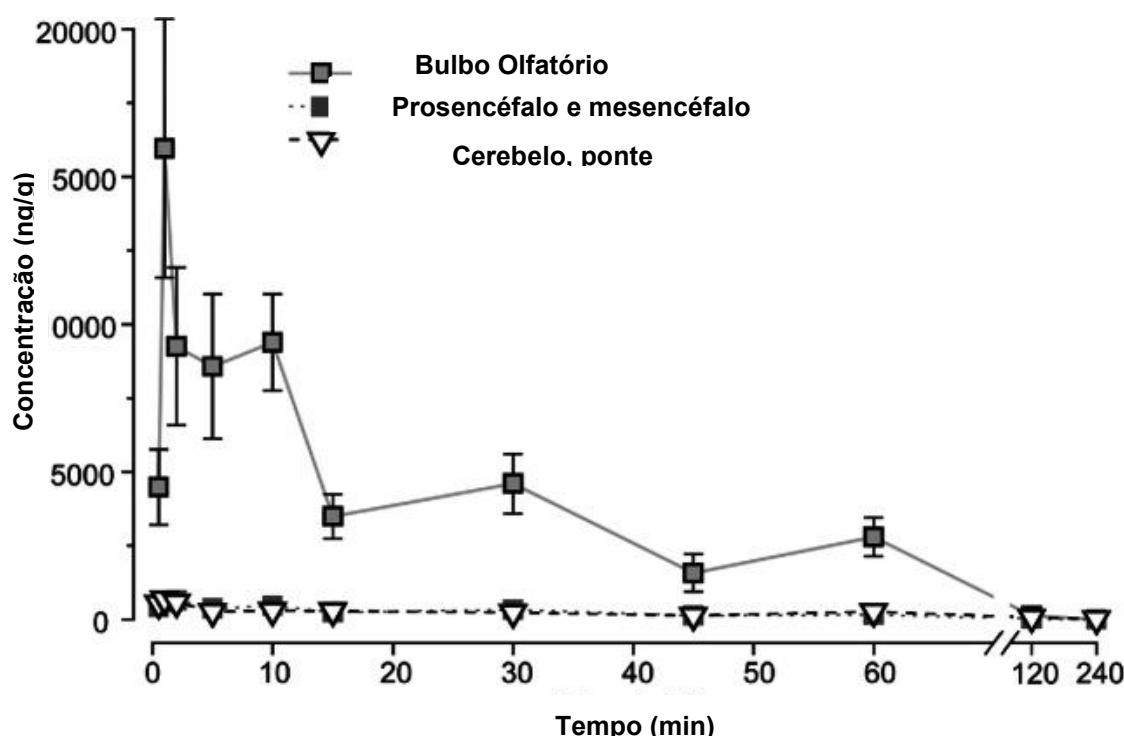


Esse gráfico aponta a propensão para Alopregmolona, Midazolam e Diazepam de causarem comprometimento motor em camundongos pelo teste de Triagem Horizontal, em comparação com camundongos que não foram tratados (Naive animals). Em camundongos sem tratamento não houve quedas da grade e o resultado não apresenta diferença significativa quando comparados ao Alopregmolona. Quando comparados com benzodiazepínicos, há diferença significativa visto que todos os camundongos caem das grades após a exposição a esses medicamentos relatam ZOLKOWSKA; W. em seu experimento.

A concentração dos fármacos no cérebro varia significativamente devido à via de administração e à natureza do medicamento. Embora os Benzodiazepínicos possam alcançar o cérebro quando administrados pela via intranasal, sua distribuição no bulbo olfatório e em outras regiões cerebrais parece ser semelhante (KAUR; KIM, 2008; ARORA et al. 2005). No entanto, no caso dos esteroides, como a Alopregnanolona, a concentração no bulbo olfatório é substancialmente maior, cerca de 12 a 16 vezes mais alta do que no restante do cérebro, um padrão observado em outras moléculas (Tabela 4) (WANG; XIONG; TSANG; SCHATZLEIN et al., 2019; ARORA et al. 2005). Isso ocorre devido ao transporte transcelular ou fluxo de massa, conceito explorado anteriormente.

Uma explicação para essa alta concentração no bulbo olfatório é a presença generalizada de receptores GABA_A nessa região. Como a Alopregnanolona é um modulador desses receptores, ela provavelmente é mais capturada e retida, o que explica a concentração elevada. Esses achados são ilustrados na Figura 8 (ZOLKOWSKA; WU; ROGAWSKI, 2021).

Figura 8. Níveis de Alopregnalona no cérebro após administração intranasal



Concentrações médias \pm SEM da região cerebral de alopregnanolona após administração intranasal. A dose de alopregnanolona foi de 10 mg/kg. O tecido foi coletado em vários momentos após a conclusão da administração intranasal. Cada ponto de tempo representa um grupo separado de 8–10 camundongos (ADAPTADO - ZOLKOWSKA; WU; ROGAWSKI, 2021).

Tabela 4: Parâmetros farmacocinéticos derivados do gráfico dos níveis de alopregnalona no cérebro dos camundongos após administração nasal.

Tecido	Tempo (min)				
	$C_{m\acute{a}x.}$ (ng/g)	$T_{m\acute{a}x.}$ (mín.)	$Tempo_{\frac{1}{2}}$ (2-120 minutos) (minutos)	$AUC_{0-120\ min}$ (min·ng/g)	$AUC_{0-\infty}$ (min·ng/g)
CB e BS	672	1	49,0	24.307	28.861
Facebook e MB	648	2	24,5	21.128	22.229
OB	15.960	1	19,6	349.718	352.934

CB e BS = cerebelo, ponte e medula óssea; FB e MB = prosencéfalo e mesocéfalo; OB = Bulbo olfatório; AUC = Área sob a curva; Tmax baseados no tempo pós administração.

Fonte: (ZOLKOWSKA; WU; ROGAWSKI, 2021).

Além dos esteroides e benzodiazepínicos que estão sendo explorados com a administração nasal, alguns analgésicos também são usados por essa via para alívio de dores, como por exemplo, o analgésico Sumatriptano. A classe dos

triptanos é bastante utilizada para o tratamento de enxaqueca. Entende-se que a fisiologia das crises de enxaqueca geralmente começa com a ativação de fibras aferentes dos nervos sensoriais do ramo oftálmico do nervo trigêmeo (ASSADPOUR; SHIRAN; ASADI; AKHTARI et al., 2022). Atividades anormais no córtex cerebral, desencadeadas por diferentes estímulos, levam à liberação de mediadores no fluido extracelular. Isso ativa o nervo trigêmeo, que secreta neuropeptídeos, o que causa inflamação na dura-máter. Essa sequência de eventos inicia a crise de enxaqueca, caracterizada por fortes dores localizadas em regiões específicas da cabeça (DURHAM; PAPAPETROPOULOS, 2013).

Existem diferentes formas farmacêuticas administradas por várias vias de administração destinadas ao tratamento da enxaqueca. Porém, no caso de medicamentos para enxaquecas, que são dores intensas, foi necessário o estudo de vias alternativas de administração e ação rápida para o tratamento. Apesar dos medicamentos orais serem fáceis de administrar, a eficácia desses é diminuída devido ao metabolismo hepático.

Atualmente, o Sumatriptano é comercializado na forma de spray nasal líquido, porém essa apresentação apresenta baixa biodisponibilidade. Estudos com técnicas de imagem demonstram que, após a administração, o fármaco tende a se depositar predominantemente na região anterior da cavidade nasal, especialmente próxima à válvula nasal e ao assoalho nasal interno. No entanto, essas áreas são revestidas por epitélio escamoso não ciliado, uma característica que compromete significativamente a absorção do fármaco. Como consequência, uma fração considerável do medicamento não é absorvida pela mucosa e acaba sendo deglutida, o que reduz sua eficácia clínica (DJUPESLAND; MAHMOUD; MESSINA, 2013).

Logo, para diminuir a perda do Sumatriptano administrado pela via intranasal e, conseqüentemente, aumentar a sua biodisponibilidade, outras formas farmacêuticas que incorporam e veiculam este fármaco vêm sendo investigadas, tais como o pó nasal seco, microemulsões, microesferas e nanopartículas.

Estudos recentes demonstraram que a liberação in vitro de Sumatriptano a partir de um complexo de nanopartículas revestidas com quitosana, aplicado na mucosa nasal de cabras (pH \approx 5,5), atingiu uma concentração de 76,7% \pm

1,3% em 28 horas (ASSADPOUR et al., 2022). Esse desempenho está relacionado à propriedade mucoadesiva da quitosana, que favorece a retenção da formulação na mucosa nasal. Dessa forma, a liberação controlada proporcionada por esse sistema pode ser eficaz no tratamento da enxaqueca, mantendo concentrações elevadas do fármaco por um tempo prolongado, o que melhora sua absorção e biodisponibilidade (GULATI; NAGAICH; SARAF, 2013).

Finalmente, a administração intranasal de fármacos tem se destacado como uma estratégia inovadora através de estudos promissores no tratamento de diversas doenças neurológicas. Com o avanço das pesquisas nessa área, espera-se que seu uso clínico se expanda, beneficiando pacientes que necessitam de terapias mais eficientes e de ação rápida. No entanto, ainda há desafios a serem superados, como o aprimoramento das formulações para garantir maior estabilidade dos medicamentos, a redução da variabilidade na absorção e a realização de estudos mais aprofundados para comprovar sua segurança e eficácia a longo prazo.

Nesse contexto, o desenvolvimento de novas formas farmacêuticas e o aperfeiçoamento das tecnologias aplicadas à via intranasal representam um marco significativo na evolução da farmacoterapia. Ao possibilitar o aumento da biodisponibilidade dos fármacos e a superação de barreiras fisiológicas, essa via de administração se apresenta como uma alternativa promissora e eficaz às abordagens terapêuticas tradicionais para o tratamento de doenças neurológicas.

7 CONCLUSÃO

A administração intranasal de fármacos tem se consolidado como uma alternativa promissora no tratamento de diversas doenças neurológicas. Essa via apresenta vantagens significativas sobre as tradicionais, como a oral e a intravenosa, principalmente por permitir um acesso mais direto ao SNC, reduzindo os efeitos do metabolismo hepático de primeira passagem e contornando barreiras fisiológicas, como a hematoencefálica.

Os avanços científicos na área têm impulsionado o desenvolvimento de novas formas farmacêuticas, como nanopartículas, lipossomas e géis termorreversíveis, que melhoram a absorção e a biodisponibilidade dos fármacos pela via intranasal. Além disso, estudos demonstram que medicamentos administrados por via intranasal, como Midazolam e Sumatriptano, apresentam resultados terapêuticos mais eficazes, reforçando o potencial dessa abordagem de administração visando o tratamento de diversas condições neurológicas debilitantes.

Embora promissora, essa estratégia ainda enfrenta desafios, como a necessidade de aprimorar as formulações para garantir maior estabilidade dos fármacos e a realização de estudos clínicos mais robustos para avaliar sua segurança e eficácia a longo prazo. Diante desse cenário, o aprimoramento de tecnologias aplicadas à administração intranasal representa um passo importante para a evolução da farmacoterapia, podendo transformar significativamente o tratamento de doenças do SNC e ampliar as opções terapêuticas disponíveis para os pacientes.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AKBARZADEH, A.; REZAEI-SADABADY, R.; DAVARAN, S.; JOO, S. W. *et al.* Liposome: classification, preparation, and applications. **Nanoscale Res Lett**, 8, n. 1, p. 102, Feb 22 2013.

AL, A. A.; ABBASKHANIAN, A.; AZIMI, M.; AZIMI, M. Investigating Brain MRI Findings in Children with Headache. **Iran J Child Neurol**, 12, n. 3, p. 78-85, Summer 2018.

AL ASMARI, A. K.; ULLAH, Z.; TARIQ, M.; FATANI, A. Preparation, characterization, and in vivo evaluation of intranasally administered liposomal formulation of donepezil. **Drug Des Devel Ther**, 10, p. 205-215, 2016.

ASSADPOUR, S.; SHIRAN, M. R.; ASADI, P.; AKHTARI, J.; SAHEBKAR, A. Harnessing Intranasal Delivery Systems of Sumatriptan for the Treatment of Migraine. **Biomed Res Int**, 2022, p. 3692065, 2022.

BASTO, S.; FERREIRA-SILVA, J.; SILVA, F.; ALEIXO, G. *et al.* Emulsion and microemulsion: new controlled release systems of veterinary drugs. 2016.

BELOQUI, A.; SOLINIS, M. A.; GASCON, A. R.; DEL POZO-RODRIGUEZ, A. *et al.* Mechanism of transport of saquinavir-loaded nanostructured lipid carriers across the intestinal barrier. **J Control Release**, 166, n. 2, p. 115-123, Mar 10 2013.

BOSAK, M.; CYRANKA, K.; DUDEK, D.; KOWALIK, M. *et al.* Psychiatric comedication in patients with epilepsy. **Epilepsy Behav**, 83, p. 207-211, Jun 2018.

BUCHNER, K.; SEITZ-TUTTER, D.; SCHONITZER, K.; WEISS, D. G. A quantitative study of anterograde and retrograde axonal transport of exogenous proteins in olfactory nerve C-fibers. **Neuroscience**, 22, n. 2, p. 697-707, Aug 1987.

CALAPAI, F.; CARDIA, L.; SORBARA, E. E.; NAVARRA, M. *et al.* Cannabinoids, Blood-Brain Barrier, and Brain Disposition. **Pharmaceutics**, 12, n. 3, Mar 15 2020.

COSTA, I. C. D. Nanopartículas poliméricas preenchidas com óleo essencial de *Piper nigrum*: caracterização química e morfológica. 2020.

CROWE, T. P.; GREENLEE, M. H. W.; KANTHASAMY, A. G.; HSU, W. H. Mechanism of intranasal drug delivery directly to the brain. **Life Sci**, 195, p. 44-52, Feb 15 2018.

CUNHA-FILHO, M. S.; ALVAREZ-LORENZO, C.; MARTINEZ-PACHECO, R.; LANDIN, M. Temperature-sensitive gels for intratumoral delivery of beta-lapachone: effect of cyclodextrins and ethanol. **ScientificWorldJournal**, 2012, p. 126723, 2012.

DE MELO, V. F.; COELHO, J. L. G.; SOUSA, C. M. S.; FERNANDES, E. A. M. D. *et al.* Pharmacological Applications of Controlled Release Drugs. **Amadeus International Multidisciplinary Journal**, 5, n. 9, p. 124-128, 2020.

DEVINSKY, O.; CROSS, J. H.; WRIGHT, S. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. **N Engl J Med**, 377, n. 7, p. 699-700, Aug 17 2017.

DJUPESLAND, P. G.; MAHMOUD, R. A.; MESSINA, J. C. Accessing the brain: the nose may know the way. **J Cereb Blood Flow Metab**, 33, n. 5, p. 793-794, May 2013.

DURHAM, P.; PAPAPETROPOULOS, S. Biomarkers associated with migraine and their potential role in migraine management. **Headache**, 53, n. 8, p. 1262-1277, Sep 2013.

ERDO, F.; BORS, L. A.; FARKAS, D.; BAJZA, A.; GIZURARSON, S. Evaluation of intranasal delivery route of drug administration for brain targeting. **Brain Res Bull**, 143, p. 155-170, Oct 2018.

FATOUH, A. M.; ELSHAFEEY, A. H.; ABDELBARY, A. Agomelatine-based in situ gels for brain targeting via the nasal route: statistical optimization, in vitro, and in vivo evaluation. **Drug Deliv**, 24, n. 1, p. 1077-1085, Nov 2017.

GARTZIANDIA, O.; EGUSQUIAGUIRRE, S. P.; BIANCO, J.; PEDRAZ, J. L. *et al.* Nanoparticle transport across in vitro olfactory cell monolayers. **Int J Pharm**, 499, n. 1-2, p. 81-89, Feb 29 2016.

GIZURARSON, Sveinbjörn. The effect of cilia and the mucociliary clearance on successful drug delivery. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, v. 38, n. 4, p. 497-506, 2015.

GONCALVES, J.; BICKER, J.; GOUVEIA, F.; LIBERAL, J. *et al.* Nose-to-brain delivery of levetiracetam after intranasal administration to mice. *Int J Pharm*, 564, p. 329-339, Jun 10 2019.

GROTENHERMEN, F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. *Clin Pharmacokinet*, 42, n. 4, p. 327-360, 2003.

GULATI, N.; NAGAICH, U.; SARAF, S. A. Intranasal delivery of chitosan nanoparticles for migraine therapy. *Sci Pharm*, 81, n. 3, p. 843-854, Jul-Sep 2013.

HADACZEK, P.; YAMASHITA, Y.; MIREK, H.; TAMAS, L. *et al.* The "perivascular pump" driven by arterial pulsation is a powerful mechanism for the distribution of therapeutic molecules within the brain. *Mol Ther*, 14, n. 1, p. 69-78, Jul 2006.

KADDAH, S.; KHREICH, N.; KADDAH, F.; CHARCOSSET, C.; GREIGERGES, H. Cholesterol modulates the liposome membrane fluidity and permeability for a hydrophilic molecule. *Food Chem Toxicol*, 113, p. 40-48, Mar 2018.

KAMEI, N.; TAKEDA-MORISHITA, M. Brain delivery of insulin boosted by intranasal coadministration with cell-penetrating peptides. *J Control Release*, 197, p. 105-110, Jan 10 2015.

KANAZAWA, T.; TAKI, H.; TANAKA, K.; TAKASHIMA, Y.; OKADA, H. Cell-penetrating peptide-modified block copolymer micelles promote direct brain delivery via intranasal administration. *Pharm Res*, 28, n. 9, p. 2130-2139, Sep 2011.

KATARE, Y. K.; PIAZZA, J. E.; BHANDARI, J.; DAYA, R. P. *et al.* Intranasal delivery of antipsychotic drugs. *Schizophr Res*, 184, p. 2-13, Jun 2017.

KAUR, P.; KIM, K. Pharmacokinetics and brain uptake of diazepam after intravenous and intranasal administration in rats and rabbits. *Int J Pharm*, 364, n. 1, p. 27-35, Nov 19 2008.

LEE, M. R.; SHNITKO, T. A.; BLUE, S. W.; KAUCHER, A. V. *et al.* Labeled oxytocin administered via the intranasal route reaches the brain in rhesus macaques. **Nat Commun**, 11, n. 1, p. 2783, Jun 3 2020.

LI, W.; ZHOU, Y.; ZHAO, N.; HAO, B. *et al.* Pharmacokinetic behavior and efficiency of acetylcholinesterase inhibition in rat brain after intranasal administration of galanthamine hydrobromide loaded flexible liposomes. **Environ Toxicol Pharmacol**, 34, n. 2, p. 272-279, Sep 2012.

LOCHHEAD, J. J.; THORNE, R. G. Intranasal delivery of biologics to the central nervous system. **Adv Drug Deliv Rev**, 64, n. 7, p. 614-628, May 15 2012.

LOCHHEAD, J. J.; WOLAK, D. J.; PIZZO, M. E.; THORNE, R. G. Rapid transport within cerebral perivascular spaces underlies widespread tracer distribution in the brain after intranasal administration. **J Cereb Blood Flow Metab**, 35, n. 3, p. 371-381, Mar 2015.

LUCAS, C. J.; GALETTIS, P.; SCHNEIDER, J. The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids. **Br J Clin Pharmacol**, 84, n. 11, p. 2477-2482, Nov 2018.

MALLICK, S.; CHOI, J. S. Liposomes: versatile and biocompatible nanovesicles for efficient biomolecules delivery. **J Nanosci Nanotechnol**, 14, n. 1, p. 755-765, Jan 2014.

MARTINEZ BOTELLA, G.; SALITURO, F. G.; HARRISON, B. L.; BERESIS, R. T. *et al.* Neuroactive steroids. 1. Positive allosteric modulators of the (γ -aminobutyric acid) A receptor: Structure–activity relationships of heterocyclic substitution at C-21. **Journal of Medicinal Chemistry**, 58, n. 8, p. 3500-3511, 2015.

MIAO, Z. L.; DENG, Y. J.; DU, H. Y.; SUO, X. B. *et al.* Preparation of a liposomal delivery system and its in vitro release of rapamycin. **Exp Ther Med**, 9, n. 3, p. 941-946, Mar 2015.

MIGLIORE, M. M.; VYAS, T. K.; CAMPBELL, R. B.; AMIJI, M. M.; WASZCZAK, B. L. Brain delivery of proteins by the intranasal route of administration: a comparison of cationic liposomes versus aqueous solution formulations. **Journal of pharmaceutical sciences**, 99, n. 4, p. 1745-1761, 2010.

MUCKE, M.; PHILLIPS, T.; RADBRUCH, L.; PETZKE, F.; HAUSER, W. Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults. **Cochrane Database Syst Rev**, 3, n. 3, p. CD012182, Mar 7 2018.

NAJAFINOBAR, N.; MELLANDER, L. J.; KURCZY, M. E.; DUNEVALL, J. *et al.* Cholesterol Alters the Dynamics of Release in Protein Independent Cell Models for Exocytosis. **Sci Rep**, 6, p. 33702, Sep 21 2016.

NUSSER, Z.; KAY, L. M.; LAURENT, G.; HOMANICS, G. E.; MODY, I. Disruption of GABA(A) receptors on GABAergic interneurons leads to increased oscillatory power in the olfactory bulb network. **J Neurophysiol**, 86, n. 6, p. 2823-2833, Dec 2001.

PISANTI, S.; MALFITANO, A. M.; CIAGLIA, E.; LAMBERTI, A. *et al.* Cannabidiol: State of the art and new challenges for therapeutic applications. **Pharmacol Ther**, 175, p. 133-150, Jul 2017.

RANG, R.; RITTER, J. M.; FLOWER, R. J.; HENDERSON, G. **Rang & dale farmacologia**. Elsevier Brasil, 2015. 8535265007.

REDDY, D. S.; ROGAWSKI, M. A. Neurosteroids - Endogenous Regulators of Seizure Susceptibility and Role in the Treatment of Epilepsy. *In*: NOEBELS, J. L.; AVOLI, M., *et al* (Ed.). **Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies**. 4th ed. Bethesda (MD), 2012.

SAAD, M. A.; HASAN, T. Spotlight on Photoactivatable Liposomes beyond Drug Delivery: An Enabler of Multitargeting of Molecular Pathways. **Bioconjug Chem**, 33, n. 11, p. 2041-2064, Nov 16 2022.

SAUNDERS, N. R.; LIDDELOW, S. A.; DZIEGIELEWSKA, K. M. Barrier mechanisms in the developing brain. **Front Pharmacol**, 3, p. 46, 2012.

SEVERINO, P.; SOUTO, E. B.; PINHO, S. C.; SANTANA, M. H. Hydrophilic coating of mitotane-loaded lipid nanoparticles: preliminary studies for mucosal adhesion. **Pharm Dev Technol**, 18, n. 3, p. 577-581, May-Jun 2013.

TORCHILIN, V. P. Recent advances with liposomes as pharmaceutical carriers. **Nature reviews Drug discovery**, 4, n. 2, p. 145-160, 2005.

WANG, Z.; XIONG, G.; TSANG, W. C.; SCHATZLEIN, A. G.; UCHEGBU, I. F. Nose-to-Brain Delivery. **J Pharmacol Exp Ther**, 370, n. 3, p. 593-601, Sep 2019.

WU, I. Y.; NIKOLAISEN, T. E.; SKALKO-BASNET, N.; DI CAGNO, M. P. The Hypotonic Environmental Changes Affect Liposomal Formulations for Nose-to-

Brain Targeted Drug Delivery. **J Pharm Sci**, 108, n. 8, p. 2570-2579, Aug 2019.

ZAHIR-JOUZDANI, F.; WOLF, J. D.; ATYABI, F.; BERNKOP-SCHNURCH, A. In situ gelling and mucoadhesive polymers: why do they need each other? **Expert Opin Drug Deliv**, 15, n. 10, p. 1007-1019, Oct 2018.

ZOLKOWSKA, D.; WU, C. Y.; ROGAWSKI, M. A. Intranasal Allopregnanolone Confers Rapid Seizure Protection: Evidence for Direct Nose-to-Brain Delivery. **Neurotherapeutics**, 18, n. 1, p. 544-555, Jan 2021.