

Ana Catarina de Sousa Costa

Administração Intranasal para Doenças do Cérebro

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas,
orientada pelo Professor Doutor Luís Fernando Morgado Pereira de Almeida e apresentada à
Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho 2014



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Ana Catarina de Sousa Costa, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2009009508, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade Estágio Curricular.

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

Coimbra, 11 de julho de 2014

(Ana Catarina de Sousa Costa)

Agradecimentos

Ao Professor Doutor Luís Pereira de Almeida, por toda a disponibilidade e orientação prestada.

Aos docentes da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, pelos conhecimentos transmitidos ao longo do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Aos meus pais, pela paciência, apoio incondicional, e pela confiança nas minhas capacidades.

À minha irmã, por todo o apoio prestado durante a elaboração da monografia.

À Filipa, pela amizade, perseverança, companhia e incentivo.

Às minhas amigas, em especial à Tatiana, que me apoiaram ao longo da minha estadia por Coimbra.

Índice

Lista de Abreviaturas.....	VI
Índice de Tabelas.....	VII
Índice de Figuras.....	VII
Resumo.....	VIII
Abstract.....	IX
Introdução.....	1
Anatomia da Cavidade Nasal.....	3
Mecanismos de Transporte, Entrada e Distribuição de Fármacos no SNC.....	5
Mercado dos Fármacos Intranasais.....	9
Patentes.....	10
Exemplos de Estratégias Clínicas com Recurso à Administração Intranasal em Fase Avançada.....	12
Insulina Intranasal.....	13
Oxitocina Intranasal.....	14
Células Estaminais.....	15
Outros Compostos.....	16
Conclusão.....	18
Bibliografia.....	19
Anexos.....	25
Anexo 1.....	25
Anexo 2.....	28
Anexo 3.....	29

Lista de Abreviaturas

BBB – *Blood-Brain Barrier*

BHE – Barreira Hemato-Encefálica

CEM – Células Estaminais Mesenquimais

FNT – Fator de Necrose Tumoral

LCR – Líquido Cefalorraquidiano

NSO – Neurónios Sensoriais Olfativos

PEA – Perturbações do Espectro Autista

POD – *Precision Olfactory Delivery*

SCG 3 β – Sintetase-Cinase de Glicogénio 3 Beta

SNC – Sistema Nervoso Central

SPW – Síndrome de *Prader-Willi*

Índice de Tabelas

Tabela 1. Vias de administração atualmente utilizadas no tratamento de doenças do cérebro.....	1
Tabela 2. Vantagens e desvantagens da via intranasal no tratamento de doenças do cérebro.	2
Tabela 3. Fármacos intranasais atualmente disponíveis no mercado.	9
Tabela 4. Empresas farmacêuticas e medicamentos administrados por via nasal em investigação e desenvolvimento.	9
Tabela 5. Patentes recentes envolvendo a administração intranasal e o cérebro.	11
Tabela 6. Ensaios pré-clínicos e resultados da administração de células estaminais por via intranasal.....	16
Tabela 7. Estudo de fármacos administrados por via intranasal e resultados.....	17
Tabela 8. Resumo das patentes envolvendo a administração intranasal de fármacos para doenças do cérebro, criadas entre 2006 e 2014.....	25
Tabela 9. Ensaios clínicos realizados com insulina intranasal, desde 2006.....	28
Tabela 10. Ensaios clínicos realizados com oxitocina intranasal, desde 2009.....	29

Índice de Figuras

Figura 1. Esquema histológico da BHE.....	2
Figura 2. Anatomia do nariz humano.....	3
Figura 3. Epitélio olfativo.....	4
Figura 4. Epitélio respiratório.	5
Figura 5. Vias de distribuição dos fármacos na cavidade nasal e SNC.....	6
Figura 6. Principais vias de transporte de fármacos entre cavidade nasal e cérebro.....	7
Figura 7. Transporte intra e extracelular dos fármacos no epitélio olfativo.....	7

Resumo

As doenças cerebrais constituem um dramático problema de saúde da sociedade moderna. Este facto deve-se não só ao número crescente de indivíduos afetados por estas patologias, mas também devido à inexistência de cura. Para além das limitações das moléculas existentes, subsistem diversos problemas associados à administração pela via sistémica, dos quais se destaca a barreira hemato-encefálica (BHE). Esta impede a passagem da maioria dos compostos para o cérebro. Por esta razão, a via intranasal tem vindo a emergir como uma opção para a administração de fármacos diretamente da cavidade nasal para o cérebro, evitando a passagem pela BHE.

Os mecanismos que medeiam o transporte de fármacos entre a cavidade nasal e o cérebro são pouco conhecidos. Contudo, as características anatómicas e histológicas da cavidade nasal permitem prever que a região olfativa e a região respiratória estão envolvidas. Em particular, há indícios que o nervo olfativo e trigémio estão envolvidos no transporte de fármacos diretamente para o cérebro. Por outro lado, o sistema vascular nasal, o sistema linfático e o líquido cefalorraquidiano (LCR) têm também sido identificados como potenciais vias de transporte.

A administração pela via intranasal é atualmente objeto de intensa atividade de investigação, estando alguns destes ensaios já na fase clínica com fármacos intranasais para o tratamento de doenças do cérebro assim como com dispositivos inovadores para uma eficaz administração intranasal.

Atualmente existem mais de 45 patentes registadas envolvendo a administração intranasal e as doenças do cérebro. Entre os fármacos promissores encontra-se a insulina, para a qual há evidências de benefícios a nível da memória, obesidade e humor, após administração intranasal. A oxitocina, naloxona e células estaminais são outros exemplos de outros compostos também a ser investigados.

Espera-se que os progressos na utilização da via intranasal contribuam para o tratamento de doenças cerebrais tais como a doença de *Alzheimer*, *Parkinson* e muitas outras doenças causadoras de enorme sofrimento.

Abstract

Brain diseases represent a dramatic health problem in modern society. This happens due the increasing number of people affected by these diseases, but also because of the lack of effective treatment. Beyond the limitations of available molecules, there are several problems associated with administration by systemic routes. Among there, the blood-brain barrier (BBB) stands because it prevents the passage of most of the compounds to the brain. For this reason, the intranasal route has emerged as an option for drug delivery, with direct access to the brain, overcoming the obstacle of the BBB.

The mechanisms involved in intranasal delivery of drugs to the brain are still being elucidated. However, the anatomical and histological characteristics of the nasal cavity predict the olfactory and respiratory regions are involved. In particularly, an accumulating body of evidence has shown that the olfactory and trigeminal nerves are involved in the transport of drugs directly to the brain. On the other hand, pathways involving the vasculature, cerebrospinal fluid and lymphatic system have also been identified as potential transport routes.

The intranasal route of administration is currently the object of intense research activity, with some of these already in a clinical phase with intranasal drugs for the treatment of brain diseases as well as innovative devices for effective intranasal administration. Currently, there are over 45 registered patents involving intranasal administration and brain diseases, being the most recent relating to April and June this year. Insulin is between the most promising drugs, for which there are evidences of memory, obesity and mood benefits following intranasal administration. Oxytocin, stem cells and naloxone represents other examples of compounds also being investigated.

It is hoped that intranasal use progress will contribute to the treatment of brain diseases such as *Alzheimer's*, *Parkinson's* and many others that cause enormous suffering.

Introdução

O tratamento de doenças que envolvem o sistema nervoso central (SNC), tais como a doença de *Alzheimer*, doença de *Parkinson*, esquizofrenia, entre muitas outras, é ainda um enorme desafio para a medicina e farmacologia (TAYEBATI et al., 2013). A terapêutica de doenças neurológicas geralmente envolve a administração periférica de fármacos, predominando a via oral. Contudo, existe uma vasta variedade de problemas associados (CHAPMAN et al., 2013). A injeção intraventricular é uma alternativa, porém, também esta tem desvantagens, associados à sua invasividade. Na tabela I (adaptada de CHAPMAN et al., 2013) resumem-se as vantagens e desvantagens destas vias de administração de fármacos.

Tabela I. Vias de administração atualmente utilizadas no tratamento de doenças do cérebro.

Via de Administração	Vantagens	Desvantagens
Periférica (via oral predominantemente)	Simples, prática e segura.	Muito difícil ou mesmo impossível atravessar a BHE.
		Metabolismo de primeira passagem pode reduzir extensivamente a biodisponibilidade dos fármacos.
		Tempo prolongado desde a administração à chegada ao cérebro.
		Ligação às proteínas plasmáticas pode afetar a duração e intensidade da ação dos fármacos.
		Produção de efeitos secundários indesejados.
Injeção intracerebroventricular e intraparenquimatosa	Entrega dos fármacos diretamente no cérebro.	Muito invasiva.
		Não é prática na aplicação clínica diária.

O problema mais significativo na administração periférica está relacionado com a BHE. A BHE está localizada ao nível da microvasculatura cerebral e é crucial para a manutenção da homeostase do SNC (LOCHHEAD et al., 2012). Embora restrinja a entrada de substâncias potencialmente neurotóxicas no cérebro, constitui simultaneamente um importante obstáculo na entrega de fármacos para o tratamento de doenças neurológicas (LOCHHEAD et al., 2012). A figura I (adaptada de WHITEBREAD, 2011) ilustra a BHE.

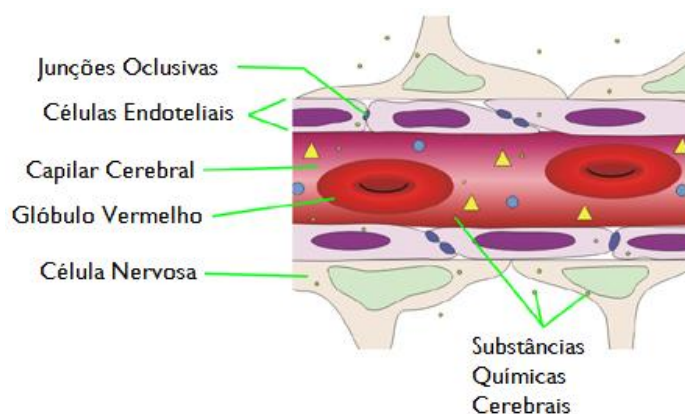


Figura 1. Esquema histológico da BHE.

Esta barreira apresenta junções oclusivas (*tight junctions*), que formam uma vedação entre lados opostos das membranas endoteliais (REESE e KARNOVSKY, 1967). Possui também uma baixa taxa de pinocitose (REESE e KARNOVSKY, 1967) e está associada a uma permeabilidade muito baixa, pelo que, normalmente, apenas as pequenas moléculas lipofílicas atravessam a barreira, por difusão passiva transcelular (LOCHHEAD et al., 2012). A BHE apresenta também um número elevado de transportadores, como a glicoproteína-P, que reforça a restrição da entrada de substâncias endógenas e exógenas (BUTT et al., 1990; RONALDSON et al., 2007). Assim, a entrega de fármacos por via sistêmica ao SNC não é efetiva para mais de 98% das moléculas de baixo peso molecular e para quase 100% das moléculas de alto peso molecular (PARDRIDGE, 2005).

A via intranasal, principalmente na porção superior da cavidade nasal, está a emergir como uma alternativa às vias tradicionais, na medida em que tem sido demonstrado que é possível, para uma vasta gama de moléculas, alcançar o SNC sem terem que atravessar a BHE. Esta via não é uma nova abordagem na entrega de fármacos à circulação sistêmica (DHURIA et al., 2010). A inovação consiste em utilizar este método com o objetivo de tratar doenças do SNC, diretamente da cavidade nasal para o cérebro (DHURIA et al., 2010). Na tabela 2 encontram-se as vantagens e desvantagens da via intranasal no tratamento de doenças do cérebro.

Tabela 2. Vantagens e desvantagens da via intranasal no tratamento de doenças do cérebro. (LOCHHEAD et al., 2012).

Vantagens	Desvantagens
Grande superfície de absorção.	Variabilidade interindividual.
Fácil administração e ajuste da dose.	Clearance mucociliar ativa.
Não invasiva, risco reduzido de infecção pela aplicação, baixo risco de transmissão de doenças.	Degradação enzimática pelo citocromo P450 nasal, <i>peptidases</i> , <i>proteases</i> (pseudo efeito de primeira passagem).
Rápida absorção e início de ação.	Baixa permeabilidade para fármacos hidrofílicos sem potenciadores de absorção.
Evita efeito de primeira passagem hepático.	Baixa eficiência da entrega no SNC para proteínas.

Possível transporte direto para o SNC, evitando a BHE e os efeitos sistêmicos indesejados.	Potencial irritação local.
	Interferência na absorção do fármaco na presença de congestão nasal ou alergias.

Embora os mecanismos de transporte dos fármacos para o cérebro a partir da via intranasal sejam mal conhecidos, esta via representa um método promissor de administração destes fármacos.

Anatomia da Cavidade Nasal

De modo a formular fármacos que possam ser administrados por via intranasal, é importante ter presente as características anatómicas da mesma. A figura 2 (adaptada de FRIEL, 2008) ilustra a anatomia do nariz humano.

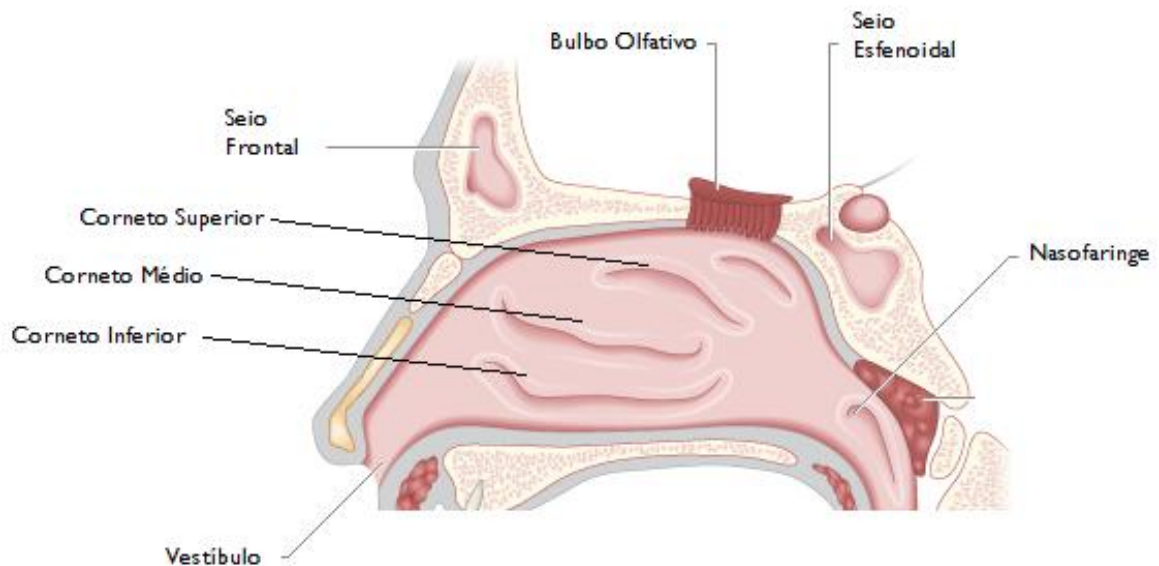


Figura 2. Anatomia do nariz humano.

O nariz é composto pela pirâmide nasal e cavidade nasal (SEELEY et al., 2003). A pirâmide nasal é a estrutura visível que forma proeminência na face (SEELEY et al., 2003); o septo nasal divide as fossas nasais em direita e esquerda (SEELEY et al., 2003). A cavidade nasal está dividida em duas áreas, distintas quer por diferenças anatómicas como funcionais. A primeira área denomina-se vestibulo e a segunda corresponde a três estruturas ósseas denominadas cornetos superior, médio e inferior (TAYEBATI et al., 2013). Esta apresenta uma extensão de 12 a 14 centímetros de comprimento, contudo, devido aos cornetos, tem uma grande superfície de absorção, que corresponde a 160 centímetros quadrados (LOCHHEAD et al., 2012).

Existem quatro tipos de epitélio na cavidade nasal: escamoso, de transição, olfativo e respiratório (HARKEMA et al., 2006), sendo os dois últimos os locais mais prováveis de absorção dos fármacos administrados por via intranasal (LOCHHEAD et al., 2012). As figuras 3 (adaptada de SEELEY et al., 2003) e 4 (adaptada de LOCHHEAD et al., 2012) ilustram, respetivamente, o epitélio olfativo e respiratório.

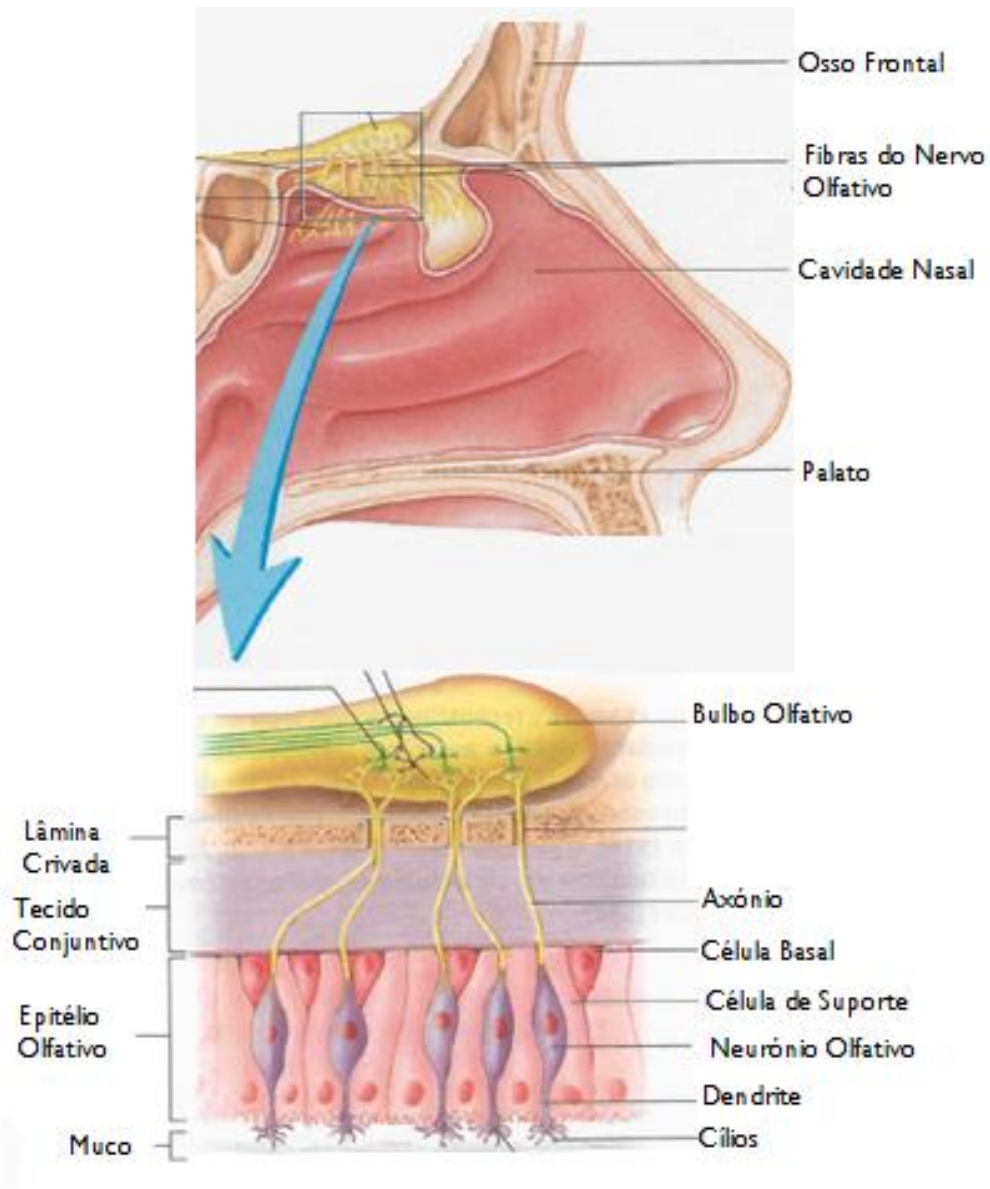


Figura 3. Epitélio olfativo.

A região olfativa engloba menos de 10% da área de superfície do epitélio nasal no Homem (LOCHHEAD et al., 2012). Consiste num epitélio pseudoestratificado cilíndrico localizado na porção superior da cavidade nasal, responsável pelo sentido do olfato (LOCHHEAD et al., 2012). Contém 10 milhões de neurónios sensoriais olfativos (NSO), células bipolares com recetores odor-responsivos. Os axónios destes neurónios projetam-se para os bulbos olfativos, através de pequenos buracos da lâmina crivada (placa cribiforme) (SEELEY et al., 2003) constituindo o nervo olfativo, designado de I nervo craniano. O epitélio olfativo também engloba células de suporte, glândulas de *Bowman*, células basais, vasos sanguíneos e vasos linfáticos.

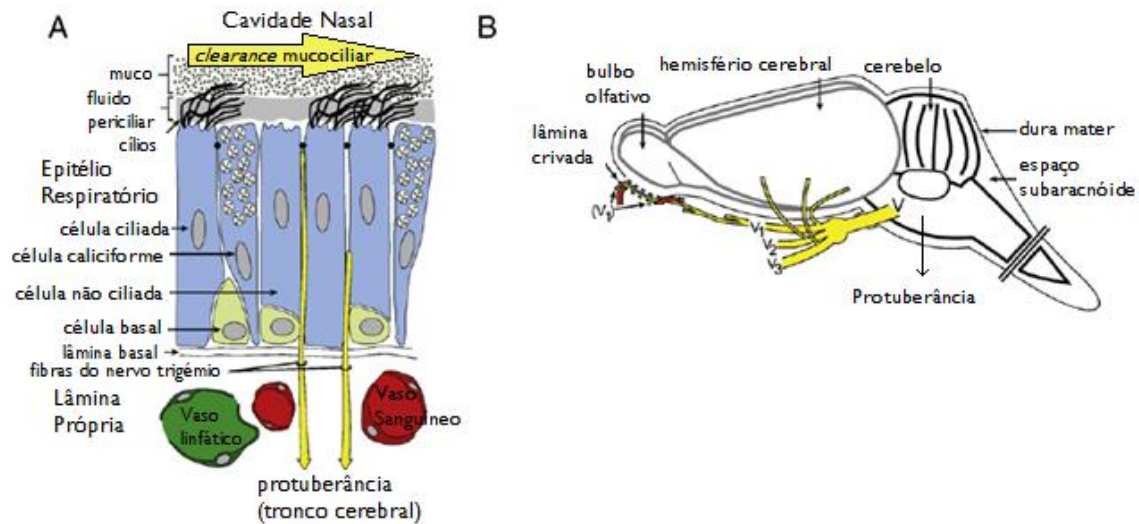


Figura 4. Epitélio respiratório.

O epitélio respiratório encontra-se em cerca de 80 a 90% da cavidade nasal no Homem (LOCHHEAD et al., 2012). Caracteriza-se por ser um epitélio pseudoestratificado cilíndrico secretor contendo células caliciformes, células ciliadas, células intermediárias e células basais (JAFEK, 1983). Associadas a este epitélio estão também glândulas serosas, seromucosas e intraepiteliais (LOCHHEAD et al., 2012). Fibras do gânglio do nervo trigémio, V nervo craniano, ramificam-se extensivamente na mucosa nasal, quer no epitélio respiratório como no olfativo (FINGER et al., 1990) e entram no cérebro através da protuberância e da lâmina crivada (TAYEBATI et al., 2013).

Mecanismos de Transporte, Entrada e Distribuição de Fármacos no SNC

Os mecanismos envolvidos na administração de fármacos intranasais para o cérebro não se encontram inteiramente esclarecidos (TAYEBATI et al., 2013). Estudos existentes sugerem que os nervos olfativo e trigémio têm um papel crítico no transporte dos fármacos para o SNC (DHURIA et al., 2010). As vias que envolvem o sistema vascular nasal, o LCR e o sistema linfático foram também identificadas como potenciais transportadores de moléculas a partir da cavidade nasal para o SNC (DHURIA et al., 2010). É possível que uma combinação destas vias seja responsável pelo transporte de moléculas para o SNC, embora uma possa predominar (GOMEZ et al., 2012).

Como ilustrado na figura 5 (adaptada de DHURIA et al., 2010), são necessários, pelo menos, três passos sequenciais para que uma substância seja entregue no SNC após administração intranasal: (1) atravessar a barreira epitelial da cavidade nasal, (2) transporte a partir da mucosa nasal até aos locais de entrada do cérebro, e (3) transporte dos locais iniciais de entrada do cérebro para outros locais dentro do SNC (LOCHHEAD et al., 2012).

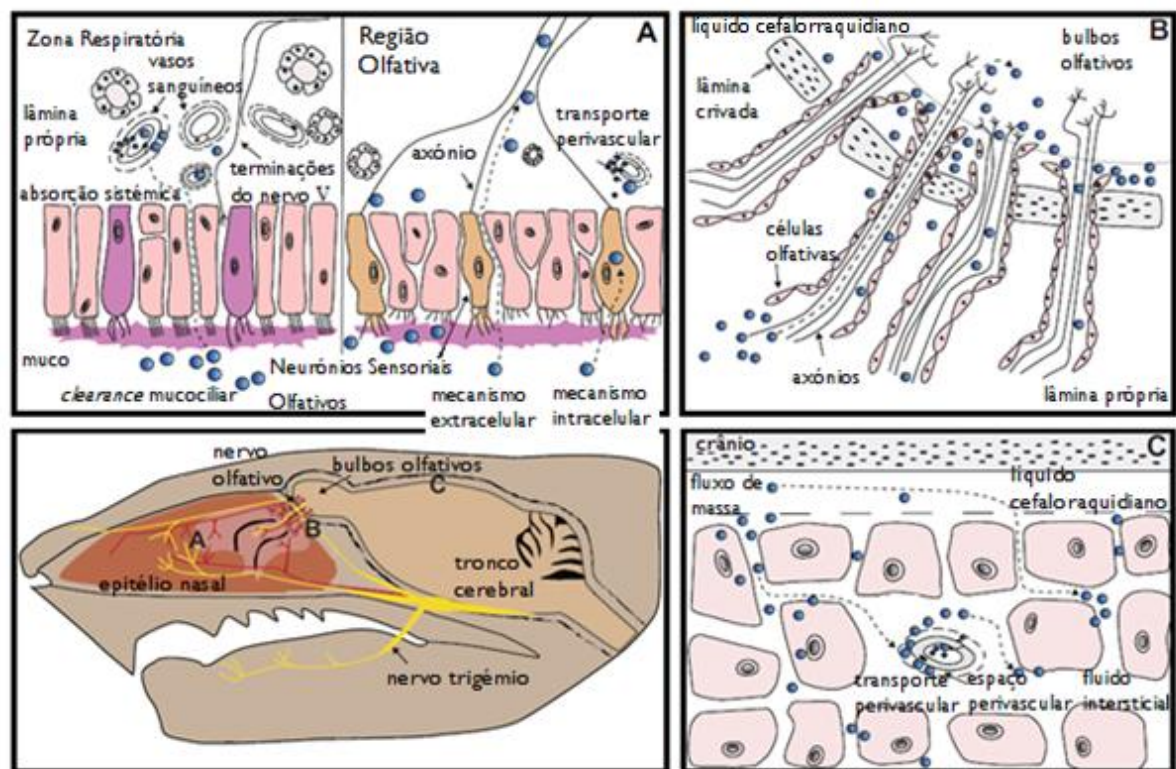


Figura 5. Vias de distribuição dos fármacos na cavidade nasal e SNC.

(A) Após a administração intranasal, os fármacos (círculos azuis) entram em contacto com a mucosa nasal (DHURIA et al., 2010). Os fármacos podem ser transportados para o SNC através de canais perivasculares (linhas tracejadas que rodeiam os vasos sanguíneos) na lâmina própria, ou através de mecanismos extracelulares ou intracelulares que envolvem os nervos olfativo e trigêmeo (setas tracejadas) (DHURIA et al., 2010). O fornecimento de sangue do epitélio respiratório é relativamente elevado em comparação com o epitélio olfativo, tornando-se um local ideal para a absorção sistêmica de fármacos por via nasal (DHURIA et al., 2010). O transporte através das barreiras epiteliais pode ocorrer por mecanismos intracelulares ou extracelulares (LOCHHEAD et al., 2012): pela via intracelular, ocorre a endocitose dos fármacos pelos NSO (LOCHHEAD et al., 2012); pela via extracelular dá-se uma difusão paracelular para a lâmina própria subjacente (LOCHHEAD et al., 2012). (B) Depois de atingirem a lâmina própria, são várias as vias possíveis de transporte dos fármacos: podem entrar por difusão extracelular em canais criados pelas bainhas de células que rodeiam os nervos olfativos, ganhando acesso ao LCR e aos bulbos olfativos (setas tracejadas); podem sofrer absorção para os vasos sanguíneos e entrada na circulação geral; ou absorção para os vasos linfáticos (LOCHHEAD et al., 2012). (C) A partir do LCR, os fármacos podem ser distribuídos através de mecanismos de fluxo de massa e misturar-se com o fluido intersticial ao longo do cérebro (setas tracejadas) (DHURIA et al., 2010). Depois de atingirem o cérebro, os fármacos também podem entrar em espaços perivasculares e serem distribuídos rapidamente por todo o SNC (DHURIA et al., 2010). A nível intracelular, pode dar-se a transferência e captação para neurónios de segunda ordem a nível dos NSO periféricos ou das células do gânglio trigeminal (LOCHHEAD et al., 2012).

A figura 6 (adaptada de LOCHHEAD et al., 2012) apresenta as principais vias envolvidas no transporte dos fármacos, através do nervo olfativo e trigêmeo.

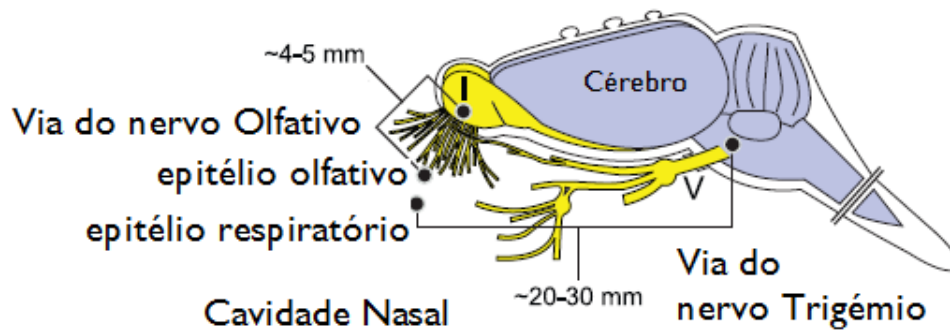


Figura 6. Principais vias de transporte de fármacos entre cavidade nasal e cérebro.

Demonstrou-se que fármacos administrados por via intranasal podem percorrer rapidamente o nervo olfativo (FREY II, et al., 1997b; LOCHHEAD et al., 2012; THORNE et al., 2004; RENNER et al., 2012). Esta via é possivelmente uma das maiores contribuidoras na administração intranasal de fármacos, pois a concentração de fármaco nos bulbos olfativos após entrega intranasal está entre as mais elevadas no SNC (LOCHHEAD et al., 2012; THORNE et al., 2008; GRAFF et al., 2005). O nervo trigêmio, como entra no cérebro através da protuberância e da placa cribiforme, permite a entrega dos fármacos pela região anterior e posterior do cérebro (TAYEBATI et al., 2013). Demonstrou-se que uma grande variedade de substâncias administradas por via intranasal, incluindo o fator de crescimento I insulina-like e o interferão beta-1b, resultaram em níveis significativos de radioatividade nos ramos do nervo trigêmio, no gânglio trigeminal e protuberância, sugerindo o envolvimento do nervo trigêmio na entrega de fármacos ao SNC por via intranasal (LOCHHEAD et al., 2012; THORNE et al., 2008; HANSON et al., 2004).

No geral, o transporte de substâncias ao longo dos nervos olfativo e trigêmio pode ocorrer por mecanismos intra e extracelulares (LOCHHEAD et al., 2012), conforme representado na figura 7 (adaptada de LOCHHEAD et al., 2012).

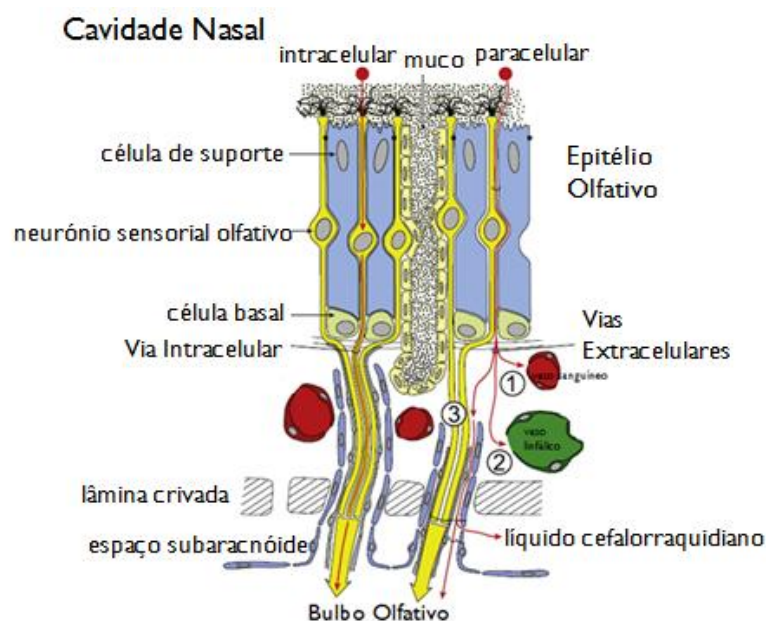


Figura 7. Transporte intra e extracelular dos fármacos no epitélio olfativo.

O mecanismo intracelular inclui a captação do fármaco para os NSO, por difusão passiva ou endocitose (BROADWELL e BALIN, 1985; BAKER e SPENCER, 1986). Os NSO demonstraram ter

capacidade para endocitar uma grande variedade de substâncias, incluindo moléculas de elevado peso molecular e vírus (KRISTENSSON, OLSSON, 1971). Contudo, este transporte é lento e requer entre horas a dias para o fármaco surgir nos bulbos olfativos e noutras áreas do cérebro (BROADWELL e BALIN, 1985; THORNE et al., 1995). Por outro lado, o transporte extracelular é rápido e presumivelmente contribui para a rápida entrega e início de ação observado na administração intranasal de fármacos para o SNC (THORNE e FREY II, 2001; DHURIA et al., 2010). Demonstrou-se que ocorria entrega do marcador peroxidase em aproximadamente 45 a 90 minutos, nos bulbos olfativos através do transporte extracelular (BALIN et al., 1986); foi também demonstrada a rápida entrega de fármacos intranasais, em alguns casos de 5 a 10 minutos, confirmando a importância deste transporte (CHEN et al., 1998; BORN et al., 2002; BANKS et al., 2004; CHARLTON et al., 2008; NONAKA et al., 2008; LOCHHEAD et al., 2012; RENNER et al., 2012). Esta rápida velocidade de transporte sugere que, para vários compostos, a via extracelular ao longo dos nervos olfativo e trigémino contribui para uma parte significativa da entrega intranasal no SNC (LOCHHEAD et al., 2012).

Tradicionalmente, a administração intranasal é utilizada de modo a que os fármacos atinjam a circulação sistémica (DHURIA et al., 2010). A mucosa nasal é altamente vascularizada, sendo possível a absorção dos fármacos nos capilares e consequente chegada ao SNC, principalmente para compostos lipofílicos de dimensão reduzida (DHURIA et al., 2010). É também possível que, em vez de serem distribuídos pela circulação sistémica, os fármacos possam entrar na circulação venosa da cavidade nasal, sendo transferidos rapidamente para a artéria carótida, que nutre o cérebro e espinal medula (EINER-JENSEN e LARSEN, 2000a; EINER-JENSEN e LARSEN, 2000b; STEFANCZYK-KRZYMOWSKA et al., 2000; SKIPOR et al., 2003; EINER-JENSEN e HUNTER, 2005).

As vias que ligam o espaço subaracnoide, os espaços perineurais que abrangem nervos olfativos e os vasos linfáticos nasais são importantes para a drenagem do LCF, proporcionando também o acesso de fármacos intranasais a este fluido e a outras áreas do SNC (DHURIA et al., 2010). Vários estudos demonstraram que os fármacos administrados por via intranasal têm acesso direto ao LCR a partir da cavidade nasal, com a consequente distribuição para o cérebro e medula espinhal (DHURIA et al., 2010). Diversas moléculas aplicadas por via intranasal entram rapidamente no LCR, sendo este transporte dependente da lipofilia, massa molecular e grau de ionização das moléculas (KUMAR et al., 1974; SAKANE et al., 1994; SAKANE et al., 1995; BORN et al., 2002; DHANDA et al., 2005; WANG et al., 2007).

Mercado dos Fármacos Intranasais

O mercado dos fármacos intranasais está a crescer, sendo a investigação científica neste campo cada vez maior. Contudo, ainda não se encontram disponíveis medicamentos intranasais para o tratamento de doenças do cérebro. Na tabela 3 encontram-se alguns fármacos intranasais já comercializados.

Tabela 3. Fármacos intranasais atualmente disponíveis no mercado.

(FORTUNA et al., 2014).

Fármaco	Nome Comercial	Indicação Terapêutica
Fentanil	PecFent [®]	Dor avançada em doentes com cancro
Sumatriptano	Imitrex [®]	Enxaqueca
Zolmitriptano	Zomig [®]	Enxaqueca

Empresas especializadas em fármacos e dispositivos intranasais têm dado passos importantes para o desenvolvimento desta área. Na tabela 4 encontram-se as empresas farmacêuticas e os seus recentes desenvolvimentos científicos.

Tabela 4. Empresas farmacêuticas e medicamentos administrados por via nasal em investigação e desenvolvimento.

Empresa	Desenvolvimento Científico	Fonte
OptiNose	Em Novembro de 2012 recebeu um financiamento de 2.1 milhões de dólares do Conselho de Investigação da Noruega para investigar a administração intranasal de oxitocina no tratamento de patologias do espectro autista, utilizando o seu equipamento patenteado OptiNose Bi-Directional TM .	http://www.bizjournals.com/prnewswire/press_releases/2012/11/08/NY01373 , consultada a 19 de junho de 2014.
	Decorre atualmente um ensaio clínico de fase III cujo objetivo é determinar se o Sumatriptano administrado através do dispositivo OptiNose consegue reduzir a dor associada às enxaquecas, 30 minutos após a sua administração.	ClinicalTrials.gov: NCT01667679 Consultado a 20 de junho de 2014.
Impel Neuropharma	Anunciou em Abril de 2013 o primeiro estudo de neuro-imagem bem-sucedido, que mostra a entrega direta de péptidos ao cérebro através da sua inovadora tecnologia <i>Precision Olfactory Delivery</i> (POD). Os estudos de imagiologia revelaram que o dispositivo POD deposita com sucesso na cavidade nasal a quantidade terapêutica de um tripéptido radiomarcado que, em seguida, é transportado rapidamente para o SNC, evitando a BHE.	http://www.impelneuropharma.com/wp-content/uploads/2013/04/Impel-PR-April-2013.pdf , consultada a 15 de junho de 2014.
MetP Pharma AG	Apresenta uma <i>pipeline</i> de 5 fármacos na forma de gel nasal, sendo eles a Pregnenolona, Androstenediona, Testosterona, Progesterona e Dopamina. Este último, <i>MetP Dopamine Nasal Gel</i> , será o primeiro produto que efetivamente permite a entrega de dopamina ao cérebro, no tratamento da doença de Parkinson; apresenta assim uma nova forma de entrega da dopamina, e minimiza os problemas do tratamento com L-DOPA.	http://mattern-pharma.com/pipeline_5.php , consultada a 17 de Junho de 2014.
Reckitt Benckisser e	Estão a co-desenvolver naloxona intranasal para o tratamento de <i>overdose</i> de heroína e opioides. Inicia em junho o ensaio clínico	http://www.cincinnati.com/story/news/201

AntiOp	final, estando já a ser acelerada a sua produção, pois os investigadores estão confiantes que a FDA irá aprovar a sua comercialização.	4/05/29/edgewood-native-uk-professor-firm-signs-nasal-naloxone-deal/9742163/, consultada a 20 de Junho de 2014.
Johnson & Johnson	Está atualmente a testar a segurança e eficácia da esquetamina administrada por via intranasal. Esta molécula caracteriza-se por ser um composto sintético semelhante à quetamina; a empresa espera trazer o fármaco para o mercado em 2017, para o tratamento de doentes resistentes aos antidepressivos convencionais.	<i>ClinicalTrials.gov</i> , NCT01998958 Consultado a 20 de junho de 2014.

Patentes

A entrega direta de fármacos ao cérebro por via intranasal foi inicialmente proposta e patenteada em 1989 por William H. Frey II, do *Alzheimer's Research Center* (FREY II, 1991; FREY II, 1997a). Atualmente existem mais de 45 patentes que envolvem a administração intranasal e o cérebro (worldwide.espacenet.com, consultada a 30 de junho de 2014). No anexo I encontra-se a tabela 8, que resume as patentes criadas entre 2006 e 2014, e na tabela 5 encontram-se as patentes criadas recentemente.

Uma patente recente, publicada em abril de 2014, requerida por Patrick Wong, denomina-se Administração Intranasal de Agentes Farmacológicos para o Tratamento de Doenças Neurológicas (*US Patent* 2014/0100282 A1). Nesta patente, estão descritas formulações intranasais para o tratamento de doenças neurológicas, nas quais está incluído um princípio ativo complexado a um transportador. As doenças neurológicas alvo caracterizam-se pela redução da sinalização de insulina no cérebro, redução da sinalização dopaminérgica, redução da sinalização serotoninérgica, redução da sinalização colinérgica, ou redução da sinalização GABAérgica, incluindo a doença de *Alzheimer*, doença de *Parkinson* e epilepsia, entre outras. Inclui também cancros do SNC. O princípio ativo das formulações pode ser um neurotransmissor ou um análogo, como a gabapentina; um agente anti-hiperglicémico como a metformina; em algumas formulações pode haver mais que um complexo princípio ativo-transportador como por exemplo o complexo dopamina-linoleato e metformina-linoleato para o tratamento de condições associadas à doença de *Parkinson* e *Alzheimer*, onde os sintomas associados a ambas as condições estão presentes num só doente. A formulação pode estar na forma de líquido, creme, *spray*, pó ou supositório, desde que seja adequada à administração por via intranasal.

Em contraste com as abordagens anteriores para o tratamento de doenças neurológicas, o requerente desta patente descobriu uma forma de fornecer agentes farmacológicos ativos para o cérebro por difusão intracelular através do epitélio nasal, onde a difusão passiva do fármaco no epitélio nasal é aumentada quando este se encontra complexado a um transportador. Patrick Wong descobriu que as substâncias ativas sem capacidade de permeação ou pouco permeantes podem ser convertidas numa forma hidrofóbica, e portanto permeável, por complexação com um ácido gordo. Este complexo pode ser entregue no cérebro, usando a via intranasal. A preparação dos complexos pode ser realizada por quaisquer métodos considerados convenientes. Resumidamente, o método inclui a preparação da forma básica do princípio ativo; a mistura deste com o transportador, num solvente tipicamente não aquoso; aplicando tempo suficiente e proporcionando temperatura favorável de forma a permitir a formação do complexo.

Tabela 5. Patentes recentes envolvendo a administração intranasal e o cérebro.

Numero	Nome	Requerente	Data	Resumo
US 2014/ 171508 A1	Método para o tratamento da doença de <i>Parkinson</i> , incluindo a administração de Deferoxamina (DFO) no terço superior da cavidade nasal.	<i>Healthpartners Research Foundation</i>	2014/ 06	Descreve métodos e formulações para a neuroproteção do SNC contra os efeitos da isquémia, trauma, envenenamento por metais e neurodegeneração. Um exemplo de formulação inclui o quelante de ferro DFO; este estimula/estabiliza o fator α -1 <i>hypoxia-inducible</i> , conhecido por conferir efeito neuroprotetor sob condições de isquémia.
US 2014/ 0100282 A1	Administração Intranasal de Agentes Farmacológicos para o Tratamento de Doenças Neurológicas.	Patrick Wong	2014/ 04	Descrição de formulações farmacêuticas intranasais para o tratamento de doenças neurológicas em que o princípio ativo é complexado a um transportador (ácido gordo).
WO 2014/ 047722 A1	Dispositivos, métodos e formulações intranasais com a finalidade de aumentar a <i>clearance</i> do LCR.	<i>Sunnybrook Research Institute</i>	2014/ 04	Estão descritas formulações intranasais que contêm um intensificador do fluxo linfático ou compostos que fazem dilatar os canais linfáticos. Estas são usadas no tratamento da hidrocefalia e de outras doenças que surjam devido à insuficiente <i>clearance</i> de LCR. São exemplos de potenciadores do fluxo linfático a noradrenalina, tromboxano A2, prostaglandina E2 e L-NG-monometil-arginina.

US 2014/ 051763 A I	Administração de agentes quelantes de metais no terço superior da cavidade nasal para o tratamento da demência temporal frontal.	<i>Healthpartners Research Foundation</i>	2014/ 02	Compreende métodos e formulações farmacêuticas para a administração intranasal de quantidades eficazes de DFO diretamente para o SNC, mais propriamente, tratamentos que inibem a <i>sintetase-cinase</i> de glicogénio 3 beta (SCG 3β) em doentes com doenças psiquiátricas como depressão, esquizofrenia e doença bipolar.
US 2014/ 014104 A I	Dispositivo nasal para administração de fármacos.	<i>Impel Neuropharma Inc</i>	2014/ 01	Um dispositivo de distribuição de fármacos caracterizado por conter um propelente e um fármaco.
US 2013/ 224197 A I	Agentes biológicos utilizados no tratamento de lesões cerebrais.	<i>TACT IP LLC</i>	2013/ 08	Este é um método que utiliza produtos biológicos para o tratamento de lesões cerebrais crónicas. Preferencialmente aplica-se a administração peri-espinhal, parentérica, trans-epidérmica ou uso intranasal de antagonistas de Fator de Necrose Tumoral (FNT). Os antagonistas de FNT incluem as proteínas de fusão do recetor de FNT, anticorpos monoclonais de FNT, entre outros.
WO 2012/ 174481 A I	Formulações farmacêuticas administradas por via intranasal no tratamento de doenças neurodegenerativas.	<i>Nerve Access Inc</i>	2012/ 12	Formulação para a administração intranasal como por exemplo, insulina, clioquinol, dimetil sulfóxido e, pelo menos, um excipiente farmacologicamente aceitável. Estas formulações podem ser utilizadas para tratar ou prevenir distúrbios neurodegenerativos tais como doença de <i>Alzheimer</i> , acidente vascular cerebral, doença de <i>Parkinson</i> e esclerose múltipla.
CN 102641237 A	Método de preparação da micro-emulsão de curcumina sensível a iões.	<i>University of Shandong</i>	2012/ 08	Descreve uma micro-emulsão de curcumina sensível a iões, preparada em gel <i>in situ</i> , para a administração intranasal. É usada a curcumina como princípio ativo e também se adapta um tensoativo, um co-surfactante, uma fase oleosa e uma solução de goma de gelano. Após a administração intranasal da micro-emulsão, o fármaco pode atingir os alvos cerebrais, diretamente através da cavidade nasal.

Exemplos de Estratégias Clínicas com Recurso à Administração Intranasal em Fase Avançada

Com base em todas as vantagens que a via intranasal oferece no tratamento das doenças cerebrais, tem sido efetuada investigação a uma vasta variedade de moléculas,

obtendo resultados bastante positivos. Entre as mais promissoras encontram-se a insulina e a oxitocina.

Insulina Intranasal

De todos os compostos estudados por via intranasal para melhorar a função do SNC, a insulina é o que mais se destaca (CHAPMAN et al., 2013). Existe a ideia que a insulina administrada por via intranasal comporta vários benefícios, entre eles na memória, peso corporal, no humor e na fome, evitando os efeitos periféricos indesejáveis (CHAPMAN et al., 2013).

Memória: Intensa investigação tem sido desenvolvida com esta molécula no tratamento da doença de *Alzheimer* e na disfunção cognitiva leve. Estudos iniciais revelaram que, após oito semanas de administração intranasal de insulina, a *performance* da memória declarativa apresentava melhorias (BENEDICT et al., 2004; BENEDICT et al., 2007a); num ensaio clínico recentemente publicado com 104 adultos com disfunção cognitiva leve ou com doença de *Alzheimer* leve a moderada, quatro meses de administração intranasal de insulina reduziu não só o declínio cognitivo geral mas também preservou a integridade metabólica do cérebro (CRAFT et al., 2012a). Estes resultados sugerem que esta é uma terapêutica promissora para melhorar a memória e potencialmente conter o progresso desta doença devastadora (BENEDICT et al., 2007b; BENEDICT et al., 2011; SCHIÖTH et al., 2012a; SCHIÖTH et al., 2012b; CRAFT et al., 2012b).

Outro estudo demonstrou que a insulina administrada por via intranasal durante um ano aparenta beneficiar as crianças com síndrome de deleção 22q13, associadas a disfunção cognitiva, hipotonia generalizada e autismo, pois ocorreu uma melhoria no desenvolvimento global desses doentes (SCHMIDT et al., 2009).

Os primeiros estudos multicêntricos em larga escala iniciarão este ano. Enquanto se aguardam os resultados, estima-se que a insulina intranasal esteja disponível para o tratamento dos doentes com doença de *Alzheimer* já em 2017.

Obesidade: A insulina intranasal surgiu também como um potencial tratamento para a obesidade e diabetes (CHAPMAN et al., 2013). Oito semanas de administração diária, em homens, resultaram em perdas significativas de peso, gordura, perímetro abdominal e de leptina (HALLSCHMID et al., 2004). Todavia, este mesmo estudo falhou em encontrar efeitos nas mulheres, sugerindo que o efeito da insulina seja dependente do género (CHAPMAN et al., 2013). Esta conclusão é reforçada por outros estudos, que mostram o mesmo padrão de resultados (BENEDICT et al., 2008). Porém, evidências do efeito positivo

em mulheres também foram obtidas (CHAPMAN et al., 2013). Um estudo recente revelou que insulina intranasal administrada pós-prandialmente intensificou a saciedade e reduziu o *intake* tardio de calorias em mulheres, sugerindo que a insulina intranasal possa ter algum potencial no tratamento da obesidade e diabetes tanto em homens como em mulheres (HALLSCHMID et al., 2012).

Humor: É também sugerido que a insulina tenha propriedades para regular o *stress* e o humor. Por exemplo, um estudo recente que utilizou o *Tier Social Stress Test* descobriu que a administração de insulina intranasal atenua o cortisol libertado na saliva e plasma em resposta a alterações sociais, demonstrando assim o seu papel na regulação da hipófise-hipotálamo (BOHRINGER et al., 2008). Oito semanas de administração diária causou também uma diminuição significativa da fúria e aumento da auto-confiança e bem-estar geral (BENEDICT et al., 2004). No entanto, as provas que sustentam esta conexão são ainda muito escassas, sendo necessário estudos futuros para a verificação particular do impacto da insulina no SNC na regulação do *stress* e das emoções (CHAPMAN et al., 2013).

No anexo 2 encontra-se a tabela 9, que contém um resumo dos ensaios clínicos realizados com insulina intranasal desde 2006, disponíveis em *clinicaltrials.gov* (consultada a 20 de junho de 2014).

Oxitocina Intranasal

Outro péptido cuja administração por via intranasal tem vindo a ser investigada é a oxitocina, estando os alvos terapêuticos deste composto em constante expansão. Esta hormona é usada para acelerar e aumentar as contrações durante o parto (MACVICAR, 1973). Contudo, na última década, a oxitocina intranasal revelou uma infinidade de potenciais usos (CHAPMAN et al., 2013).

Comportamento Social: As primeiras pesquisas sugerem que a terapêutica com oxitocina pode reduzir défices sociais em indivíduos com perturbações do espectro autista (PEA), fobia social e esquizofrenia. Existem evidências de melhoria do comportamento social, e melhoria de doenças psiquiátricas que afetam a vida social (CHAPMAN et al., 2013). A oxitocina fez aumentar a confiança, em humanos, demonstrando assim o seu potencial pró-social (KOSFELD et al., 2005). Em voluntários saudáveis, a oxitocina intranasal também demonstrou que melhora o desempenho no teste *Reading the Mind in the Eyes (RMET)* (DOMES et al., 2007). Pesquisas de acompanhamento demonstraram que este efeito se reflete em crianças e adolescentes (com idade entre 12 a 19 anos), com perturbações do

espectro autista, demonstrando uma aplicação clara dos efeitos pró-sociais da oxitocina (GUASTELLA et al., 2010). Demonstrou-se também que mesmo distúrbios de personalidade não tratáveis e *deficits* sociais decorrentes de esquizofrenia beneficiam do tratamento com oxitocina intranasal.

Massa Corporal: Enquanto o papel da oxitocina em comportamentos sociais está bem estabelecido, existem terapêuticas adicionais que ainda não foram completamente exploradas (CHAPMAN et al., 2013). Em ratos, a oxitocina demonstrou reduzir o *intake* de alimentos e a massa corporal (ARLETTI et al., 1990; OLSON et al., 1991). Pesquisas de acompanhamento demonstraram que este efeito é particularmente pronunciado em ratos com obesidade induzida pela dieta (MORTON et al., 2012). Estes resultados sugerem que a oxitocina administrada centralmente pode facilitar a perda de peso em humanos, especialmente em pessoas com síndrome metabólica, existindo ensaios clínicos a investigar esta questão.

Existem razões adicionais que sugerem que a oxitocina pode ser particularmente eficaz na luta contra a obesidade associada ao Síndrome de *Prader-Willi* (SPW). O SPW caracteriza-se por hiperfagia, obesidade mórbida e atraso mental (CASSIDY et al., 2012). Curiosamente, este Síndrome é também caracterizado por níveis reduzidos de oxitocina no núcleo paraventricular do hipotálamo, podendo a oxitocina intranasal melhorar este aspeto (CASSIDY et al., 2012).

Abstinência de álcool: Outros estudos, efetuados em animais, indicam que a oxitocina intranasal também pode aliviar os sintomas da abstinência ao álcool em alcoólicos moderadamente dependentes, tendo já sido realizado um ensaio clínico de fase I (*ClinicalTrials.gov*, *Identifier* NCT01212185, consultado a 17 de junho de 2014).

No anexo 3 encontram-se sistematizados os ensaios clínicos realizados com oxitocina intranasal desde 2009, disponíveis em *clinicaltrials.gov* (consultada a 20 de junho de 2014).

Células Estaminais

Há evidências que as células estaminais intranasais alcançam o SNC e promovem benefícios terapêuticos em modelos animais (CHAPMAN et al., 2013). Estas têm sido consideradas para o tratamento de doenças neurológicas como doença de *Parkinson*, doença de *Alzheimer*, doença de *Huntington*, entre outras (LINDVALL, 2003; JOYCE et al., 2010; BABAEI et al., 2012; SINDEN et al., 2012). Estudos pré-clínicos já produziram resultados

surpreendentes: o primeiro estudo publicado demonstrou que células estaminais mesenquimais (CEM) derivadas da medula óssea, administradas por via intranasal, chegam ao cérebro e LCR, após tratamento da mucosa nasal com *hialuronidase* (DANIELYAN et al., 2009;). Após este estudo, a eficácia deste método de tratamento foi também demonstrada em mais 3 modelos animais, por diferentes grupos de investigadores, conforme resumido na tabela 6.

Tabela 6. Ensaios pré-clínicos e resultados da administração de células estaminais por via intranasal.

Modelo	Tratamento	Estudo	Resultados
Rato	Hipoxia- isquémica	28 dias de tratamento com CEM (VAN VELTHOVEN et al., 2010).	Melhoria da função sensorial-motora no teste do cilindro.
Rato	Doença de <i>Parkinson</i> (lesão unilateral)	Tratamento com CEM (DANIELYAN et al., 2011).	Identificação de células no bulbo olfativo, córtex, hipocampo, cerebelo, e medula espinhal; o alvo preferencial foi o hemisfério lesionado e as áreas afetadas; Aumento da <i>tirosina hidroxilase</i> e prevenção da perda de dopamina na área lesada; Diminuição da concentração de múltiplas citocinas pró-inflamatórias na região lesada para níveis similares aos das regiões não lesadas; Melhoria significativa e substancial na função motora. Das 1×10^6 CEM aplicadas, 24% sobreviveram pelo menos quatro meses e meio após a aplicação e 3% estavam a proliferar nesse período.
Rato	AVC isquémico	Administração de CEM pré- condicionadas a hipoxia, um dia após o AVC (YU et al., 2011).	Em uma hora as células migraram para a região isquémica; Redução do volume do enfarte e atenuação dos défices neurológicos; Após duas semanas, verificou-se um aumento do fluxo sanguíneo na região isquémica.

Apesar de se especular acerca da potencialidade das células estaminais administradas por via intranasal para o tratamento de outras condições patológicas, são ainda necessários ensaios pré-clínicos e clínicos para demonstrar a segurança e eficácia desta abordagem.

Outros Compostos

Outros fármacos foram também estudados por via intranasal. Na tabela 7 apresentam-se exemplos de compostos administrados por via intranasal e respetivos resultados terapêuticos.

Tabela 7. Estudo de fármacos administrados por via intranasal e resultados.

Composto	Efeito a nível cerebral	Estudos
Leptina	Regulação da massa corporal e apetite.	Estudos pré-clínicos concluíram que a leptina intranasal demonstrou reduzir o apetite e induzir a perda de peso; também os níveis hipotalâmicos de vários reguladores da homeostase, incluindo o neuropeptídeo Y, foram alterados com sucesso (FLIEDNER et al., 2006; SCHULZ et al., 2009).
Orexina-A (hipocretina-I)	Possível tratamento da narcolepsia, doença caracterizada pela redução ou ausência de sinalizadores de hipocretina no SNC.	Estudo em primatas concluiu que a orexina-A reduz o défice da <i>performance</i> cognitiva proveniente da privação do sono (DEADWYLER et al., 2007); Quando administrada antes de dormir, estabiliza o sono REM e reduz o acordar na transição do sono REM em doentes com narcolepsia (BAIER et al., 2011); a disfunção respiratória, um aspeto bem conhecido desta patologia, também apresenta melhorias (BAIER et al., 2008).
Naloxona	Tratamento de <i>overdoses</i> com opióides.	Num estudo com 154 doentes, tratados durante um ano, foi descoberto que não existe uma diferença significativa na resposta clínica entre a administração intranasal e intravenosa da naloxona (ROBERTSON et al., 2009).

Conclusão

A administração de fármacos ao sistema nervoso central é uma tarefa difícil devido às limitações impostas pela barreira hemato-encefálica. A via intranasal está a surgir como uma potencial estratégia para ultrapassar os problemas impostos por esta barreira, existindo estudos que comprovam a chegada direta dos fármacos ao cérebro através desta via.

Embora as vias e os mecanismos envolvidos na entrega de moléculas ao cérebro através da cavidade nasal ainda não estejam completamente compreendidos, a via intranasal é promissora e deve ser considerada pelos investigadores nos estudos pré-clínicos e clínicos que envolvem o tratamento de doenças que afetam o SNC.

Diversas empresas farmacêuticas estão a dar os primeiros passos para que este tipo de terapêutica seja uma realidade no mercado. Assim, em 2017, é provável que os primeiros fármacos intranasais para o tratamento de doenças do cérebro comecem a surgir.

Apesar dos avanços já efetuados, as propriedades terapêuticas dos compostos administrados por via intranasal não estão ainda completamente clarificadas. Assim, são ainda necessários vários estudos complementares. Atualmente existem mais de 100 ensaios clínicos apenas nos Estados Unidos a investigar a administração intranasal, sendo a insulina e a oxitocina os compostos em fase mais avançada, dominando a lista atual de ensaios clínicos. No entanto, outros compostos que ainda estão em ensaios pré-clínicos, como as células-estaminais, têm também potencial terapêutico significativo. O futuro dos fármacos administrados por via intranasal aparenta, assim, ser muito promissor, pois representa a forma mais rápida, fácil e não-invasiva de entregar agentes terapêuticos diretamente ao SNC.

Bibliografia

- ARLETTI, R., BENELLI, A., BERTOLINI, A. - **Oxytocin Inhibits Food and Fluid Intake in Rats.** *Physiol Behav.* 48(6) (1990), 825–830.
- BABAEI, P., SOLTANI TEHRANI, B., ALIZADEH, A. - **Transplanted Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells Improve Memory In Rat Models Of Alzheimer's Disease.** *Stem Cells Int.* (2012), 369417.
- BAIER, P.C., WEINHOLD, S.L., HUTH, V., GOTTWALD, B., FERSTL, R., HINZE-SELCH, D. - **Olfactory dysfunction in patients with narcolepsy with cataplexy is restored by intranasal Orexin A (Hypocretin-I).** *Brain.* 131(10) (2008), 2734–2741.
- BAIER, P.C., HALLSCHMID, M., SEECK-HIRSCHNER, M., WEINHOLD, S.L., BURKERT, S., DIESSNER, N. GÖDER, R., ALDENHOFF, J.B., HINZE-SELCH, D. - **Effects of intranasal hypocretin-I (orexin A) on sleep in narcolepsy with cataplexy.** *Sleep Med.* 12(10) (2011), 941–946.
- BAKER, H., SPENCER, R.F. - **Transneuronal Transport of Peroxidaseconjugated Wheat Germ Agglutinin (WGA-HRP) From The Olfactory Epithelium to the Brain of the Adult Rat.** *Exp. Brain. Res.* 63 (1986), 461–473.
- BALIN BJ, BROADWELL RD, SALCMAN M, EL-KALLINY M. - **Avenues for Entry of Peripherally Administered Protein to the Central Nervous System in Mouse, Rat, and Squirrel Monkey.** *J. Comp. Neurol.* 251 (1986), 260–280.
- BANKS, W.A., DURING, M.J., NIEHOFF, M.L. - **Brain Uptake Of The Glucagon-Like Peptide-I Antagonist Exendin(9-39) After Intranasal Administration.** *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 309 (2004), 469–475.
- BARTON, D. – **OptiNose Receives Grant to Fund Nose-to-Brain Research in Autism Spectrum Disorders.** *The Business Journals.* Yardley, Pa: 2012. [Acedido a 19 de junho de 2014]. Disponível na *Internet:* http://www.bizjournals.com/prnewswire/press_releases/2012/11/08/NY01373.
- BENEDICT, C., HALLSCHMID, M., HATKE, A., SCHULTES, B., FEHM, H.L., BORN, J., KERN, W. - **Intranasal Insulin Improves Memory In Humans.** *Psychoneuroendocrinology.* 29(10) (2004), 1326–1334.
- BENEDICT, C., HALLSCHMID, M., SCHMITZ, K., SCHULTES, B., RATTER, F., FEHM, H.L., BORN, J., KERN, W. - **Intranasal Insulin Improves Memory In Humans: Superiority Of Insulin Aspart.** *Neuropsychopharmacology.* 32(1) (2007a), 239–243.
- BENEDICT, C., HALLSCHMID, M., SCHULTES, B., BORN, J., KERN, W. - **Intranasal Insulin to Improve Memory Function In Humans.** *Neuroendocrinology.* 86(2) (2007b), 136–142.
- BENEDICT, C., KERN, W., SCHULTES, B., BORN, J., HALLSCHMID, M. - **Differential Sensitivity Of Men And Women To Anorexigenic And Memory-Improving Effects Of Intranasal Insulin.** *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 93(4) (2008), 1339–1344.
- BENEDICT, C., FREY II, W.H., SCHIÖTHH, B., SCHULTES, B., BORN, J., HALLSCHMID, M. - **Intranasal Insulin As A Therapeutic Option In The Treatment Of Cognitive Impairments.** *Exp. Gerontol.* 46(2–3) (2011) 112–115.

BERNARD-KUHN, L. - **UK professor develops anti-overdose drug.** Cincinnati. 2014. [Acedido a 20 de junho de 2014]. Disponível na Internet: <http://www.cincinnati.com/story/news/2014/05/29/edgewood-native-uk-professor-firm-signs-nasal-naloxone-deal/9742163/>.

BOHRINGER, A., SCHWABE, L., RICHTER, S., SCHACHINGER, H. - **Intranasal Insulin Attenuates The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Response To Psychosocial Stress.** *Psychoneuroendocrinology*. 33 (2008), 1394–1400.

BORN, J., LANGE, T., KERN, W., MCGREGOR, G.P., BICKEL, U., FEHM, H.L. - **Sniffing Neuropeptides: A Transnasal Approach To The Human Brain.** *Nat. Neurosci.* 5(6) (2002), 514–516.

BROADWELL, R.D., BALIN, B.J. - **Endocytic and Exocytic Pathways of the Neuronal Secretory Process and Trans-Synaptic Transfer of Wheat Germ Agglutinin Horseradish Peroxidase In Vivo.** *J. Comp. Neurol.* 242 (1985), 632–650.

BUTT, A.M., JONES, H.C., ABBOTT, N.J. - **Electrical Resistance Across the Blood–Brain Barrier in Anaesthetized Rats: a Developmental Study.** *J. Physiol.* 429 (1990), 47–62.

CASSIDY, S.B., SCHWARTZ, S., MILLER, J.L., DRISCOLL, D.J. - **Prader-Willi Syndrome.** *Genet. Med.* 14(1) (2012), 10–26.

CHAPMAN, C.D., FREY II, W.H., CRAFT, S., DANIELYAN, L., HALLSCHMID, M., SCHIÖTH, H.B., BENEDICT, C. - **Intranasal Treatment of Central Nervous System Dysfunction in Humans.** *Pharm. Res.* 30 (2013), 2475–2484.

CHARLTON, S.T., WHETSTONE, J., FAYINKA, S.T., READ, K.D., ILLUM, L., DAVIS, S.S. - **Evaluation Of Direct Transport Pathways Of Glycine Receptor Antagonists And An Angiotensin Antagonist From The Nasal Cavity To The Central Nervous System In Therat Model.** *Pharm. Res.* 25 (2008), 1531–1543.

CHEN, X.Q., FAWCETT, J.R., RAHMAN, Y.E., ALA, T.A., FREY II, W.H. - **Delivery of Nerve Growth Factor to the Brain Via the Olfactory Pathway.** *J. Alzheimers Dis.* 1(1) (1998), 35–44.

CRAFT, S., BAKER, L.D., MONTINE, T.J., MINOSHIMA, S., WATSON, G.S., CLAXTON, A., ARBUCKLE, M., CALLAGHAN, M., TSAI, E., PLYMATE, S.R., GREEN, P.S., LEVERENZ, J., CROSS, D., GERTON, B. - **Intranasal Insulin Therapy for Alzheimer Disease and Amnesic Mild Cognitive Impairment: A Pilot Clinical Trial.** *Arch. Neurol.* 69(1) (2012a), 29–38.

CRAFT, S. - **Alzheimer Disease: Insulin Resistance and AD-Extending The Translational Path.** *Nat. Rev. Neurol.* 8(7) (2012b), 360–362.

DANIELYAN, L., SCHÄFER, R., VON AMELN-MAYERHOFER, A., BUADZE, M., GEISLER, J., KLOPFER, T., BURKHARDT, U., PROKSCH, B., VERLEYSDONK, S., AYTURAN, M., BUNIATIAN, G.H., GLEITER, C.H., FREY II, W.H. - **Intranasal Delivery of Cells to the Brain.** *J. Cell Biol.* 88(6) (2009), 315–324.

DANIELYAN, L., SCHÄFER, R., VON AMELN-MAYERHOFER, A., BERNHARD, F., VERLEYSDONK, S., BUADZE, M., et al. - **Therapeutic efficacy of intranasally delivered mesenchymal stem cells in a rat model of Parkinson disease.** *Rejuvenation Res.* 14(1) (2011), 3–16.

- DEADWYLER, S.A., PORRINO, L., SIEGEL, J.M., HAMPSON, R.E. - **Systemic and nasal delivery of orexin-A (Hypocretin-I) reduces the effects of sleep deprivation on cognitive performance in nonhuman primates.** *J. Neurosci.* 27(52) (2007), 14239–14247.
- DHANDA, D.S., FREY II, W.H., LEOPOLD, D., KOMPELLA, U.B. - **Approaches for Drug Deposition in the Human Olfactory Epithelium.** *Drug Del. Tech.* 5 (2005) 64–72.
- DHURIA, S.V., HANSON, L.R., FREY II, W.H. - **Intranasal Delivery to the Central Nervous System: Mechanisms and Experimental Considerations.** *J. Pharm. Sci.* 99 (2010), 1654-1673.
- DOMES, G., HEINRICHS, M., MICHEL, A., BERGER, C., HERPERTZ, S.C. - **Oxytocin Improves “Mind-Reading” In Humans.** *Biol. Psychiatry.* 61 (2007), 731–733.
- EINER-JENSEN N, LARSEN L. - **Local Transfer of Diazepam, But Not Of Cocaine, From the Nasal Cavities to the Brain Arterial Blood in Rats.** *Pharmacol. Toxicol.* 87 (2000a), 276–278.
- EINER-JENSEN, N., LARSEN, L. - **Transfer of Tritiated Water, Tyrosine, and Propanol from the Nasal Cavity to Cranial Arterial Blood in Rats.** *Exp. Brain. Res.* 130 (2000b), 216–220.
- EINER-JENSEN, N., HUNTER, R. - **Counter-Current Transfer In Reproductive Biology.** *Reproduction.* 129 (2005), 9–18.
- FINGER, T.E., JEOR, V.L.S.T., KINNAMON, J.C., SILVER, W.L. - **Ultrastructure Of Substance P- And CGRP-Immunoreactive Nerve Fibers In The Nasal Epithelium Of Rodents.** *J. Comp. Neurol.* 294 (1990), 293–305.
- FLIEDNER, S., SCHULZ, C., LEHNERT, H. - **Brain uptake of intranasally applied radioiodinated leptin in Wistar rats.** *Endocrinology.* 147(5) (2006), 2088–2094.
- FORTUNA, A., ALVES, G., SERRALHEIRO, A., SOUSA, J., FALCÃO, A. - **Intranasal delivery of systemic-acting drugs: Small-molecules and biomacromolecules.** *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, Article In Press. (2014)
- FREY II, W.H. - **Neurologic agents for nasal administration to the brain.** WPTO. US: Chiron Corporation. 1991
- FREY II, W.H. - **Method of administering neurologic agents to the brain.** USPTO. US: Chiron Corporation. (1997a)
- FREY II, W.H., LIU, J., CHEN, X., THORNE, R.G., FAWCETT, J.R., ALA, T.A., RAHMAN, Y.E. - **Delivery Of 125I-NGF to the Brain Via the Olfactory Route.** *Drug Delivery.* 4 (1997b), 87–92.
- FRIEL, M. - **Anatomy of the Nose.** 2008. [Acedido a 7 junho de 2014]. Disponível na *Internet*: http://michaelfriel.net/anatomy_nose.html
- GOMEZ, D., MARTINEZ, J.A., HANSON, L.R., FREY II, W.H., TOTH, C.C. - **Intranasal Treatment of Neurodegenerative Diseases and Stroke.** *Front Biosci. (Schol Ed).* 4 (2012), 74–89.
- GRAFF, C.L., ZHAO, R., POLLACK, G.M. - **Pharmacokinetics of Substrate Uptake and Distribution in Murine Brain after Nasal Instillation.** *Pharm. Res.* 22 (2005), 235–244.

GUASTELLA, A.J., EINFELD, S.L., GRAY, K.M., RINEHART, N.J., TONGE, B.J., LAMBERT, T.J., HICKIE, I.B. - **Intranasal Oxytocin Improves Emotion Recognition For Youth With Autism Spectrum Disorders**. *Biol. Psychiatry*. 67(7) (2010), 692–694.

HALLSCHMID, M., BENEDICT, C., SCHULTES, B., FEHM, H.L., BORN, J., KERN, W. - **Intranasal Insulin Reduces Body Fat In Men But Not In Women**. *Diabetes*. 53(11) (2004), 3024–3029.

HALLSCHMID, M., HIGGS, S., THIENEL, M., OTT, V., LEHNERT, H. - **Postprandial Administration Of Intranasal Insulin Intensifies Satiety And Reduces Intake Of Palatable Snacks In Women**. *Diabetes*. 61(4) (2012), 782–789.

HANSON, L.R., MARTINEZ, P.M., TAHERI, S., KAMSHEH, L., MIGNOT, E., FREY II, W.H. - **Intranasal Administration Of Hypocretin I (Orexin A) Bypasses The Blood-Brain Barrier & Targets The Brain: A New Strategy For The Treatment Of Narcolepsy**. *Drug Del. Tech.* 4 (2004), 66–70.

HARKEMA, J.R., CAREY, S.A., WAGNER, J.G. - **The Nose Revisited: A Brief Review of the Comparative Structure, Function, and Toxicologic Pathology of the Nasal Epithelium**. *Toxicol. Pathol.* 34 (2006), 252–269.

HITE, M. - **Impel NeuroPharma Completes Industry's First Nose-to-Brain Human Imaging Study**. Seattle, WA, 2013. [Acedido a 15 de junho de 2014]. Disponível na *Internet*: <http://www.impelneuropharma.com/wp-content/uploads/2013/04/Impel-PR-April-2013.pdf>.

JAFEK, B.W. - **Ultrastructure of Human Nasal Mucosa**. *Laryngoscope*. 93 (1983), 1576–1599.

JOYCE, N., ANNETT, G., WIRTHLIN, L., OLSON, S., BAUER, G., NOLTA, J.A. - **Mesenchymal Stem Cells for the Treatment of Neurodegenerative Disease**. *Regen. Med.* 5(6) (2010), 933–946.

KOSFELD, M., HEINRICHS, M., ZAK, P.J., FISCHBACHER, U., FEHR, E. - **Oxytocin Increases Trust In Humans**. *Nature*. 435(7042) (2005), 673–676.

KRISTENSSON, K., OLSSON, Y. - **Uptake of Exogenous Proteins in Mouse Olfactory Cells**. *Acta Neuropathol (Berl)*. 19 (1971), 145–154.

KUMAR, A.T.C., DAVID, G.F.X., UMBERKOMAN, B., SAINI, K.D. - **Uptake Of Radioactivity By Body Fluids And Tissues In Rhesus Monkeys After Intravenous Injection Or Intranasal Spray Of Tritium-Labelled Oestradiol And Progesterone**. *Curr. Sci*, 43 (1974), 435–439.

LINDVALL, O. - **Stem Cells for Cell Therapy in Parkinson's Disease**. *Pharmacol. Res.* 47(4) (2003), 279–287.

LOCHHEAD, J.J., THORNE, R.G. - **Intranasal Delivery of Biologics to the Central Nervous System**. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 64 (2012), 614–628.

MACVICAR, J. - **Acceleration and Augmentation of Labour**. *Scott Med. J.* 18(6) (1973), 201–214.

MORTON, G.J., THATCHER, B.S., REIDELBERGER, R.D., OGIMOTO, K., WOLDEN-HANSON, T., BASKIN, D.G., SCHWARTZ, M.W., BLEVINS, J.E. - **Peripheral Oxytocin Suppresses Food Intake and Causes Weight Loss in Diet-Induced Obese Rats**. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 302(1) (2012), 134–144.

NONAKA, N., FARR, S.A., KAGEYAMA, H., SHIODA, S., BANKS, W.A. - **Delivery Of Galanin-Like Peptide To The Brain: Targeting With Intranasal Delivery And Cyclodextrins.** J. Pharmacol. Exp. Ther. 325 (2008), 513–519.

OLSON, B.R., DRUTAROSKY, M.D., CHOW, M.S., HRUBY, V.J., STRICKER, E.M., VERBALIS, J.G. - **Oxytocin And An Oxytocin Agonist Administered Centrally Decrease Food Intake In Rats.** Peptides. 12(1) (1991), 113–118.

PARDRIDGE, W.M. - **The Blood-Brain Barrier: Bottleneck in Brain Drug Development.** NeuroRx. 2 (2005), 3–14.

ROBERTSON, T.M., HENDEY, G.W., STROH, G., SHALIT, M. - **Intranasal naloxone is a viable alternative to intravenous naloxone for prehospital narcotic overdose.** Prehosp. Emerg. Care. 13(4) (2009), 512–515.

SAKANE, T., AKIZUKI, M., YAMASHITA, S., SEZAKI, H., NADAI, T. - **Direct drug transport from the rat nasal cavity to the cerebrospinal fluid: The relation to the dissociation of the drug.** J. Pharm. Pharmacol. 46 (1994), 378–379.

SAKANE, T., AKIZUKI, M., TAKI, Y., YAMASHITA, S., SEZAKI, H., NADAI, T. - **Direct drug transport from the rat nasal cavity to the cerebrospinal fluid: The relation to the molecular weight of drugs.** J. Pharm. Pharmacol. 47 (1995), 379–381.

SCHIÖTH, H.B., FREY II, W.H., BROOKS, S.J., BENEDICT, C. - **Insulin To Treat Alzheimer's Disease: Just Follow Your Nose?** Expert Rev. Clin. Pharmacol. 2012 5(1) (2012a), 17–20.

SCHIÖTH, H.B., CRAFT, S., BROOKS, S.J., FREY II, W.H., BENEDICT, C. - **Brain Insulin Signaling And Alzheimer's Disease: Current Evidence And Future Directions.** Mol. Neurobiol. 46(1) (2012b), 4–10.

SCHMIDT, H., KERN, W., GIESE, R., HALLSCHMID, M., ENDERS, A. - **Intranasal Insulin To Improve Developmental Delay In Children With 22q13 Deletion Syndrome: An Exploratory Clinical Trial.** J. Med. Genet. 46(4) (2009), 217–222.

SCHULZ, C., PAULUS, K., JÖHREN, O., LEHNERT, H. - **Intranasal leptin reduces appetite and induces weight loss in rats with dietinduced obesity (DIO).** Endocrinology. 153(1) (2009), 143–153.

SEELEY, R.R., STEPHENS, T.D., TATE, P. - **Anatomia & Fisiologia.** 6^a Ed. MacGraw-Hill, Lusociência. ISBN 972-8930-07-0. 514-15, 826-27.

SKIPOR, J., GRZEGORZEWSKI, W., EINER-JENSEN, N., WASOWSKA, B. - **Local Vascular Pathway For Progesterone Transfer To The Brain After Nasal Administration In Gilts.** Reprod. Biol. 3 (2003), 143–159.

STEFANCZYK-KRZYMOWSKA, S., KRZYMOWSKI, T., GRZEGORZEWSKI, W., WASOWSKA, B., SKIPOR, J. - **Humoral Pathway For Local Transfer Of The Priming Pheromone Androstenol From The Nasal Cavity To The Brain And Hypophysis In Anaesthetized Gilts.** Exp. Physiol. 85 (2000), 801–809.

REESE, T.S., KARNOVSKY, M.J. - **Fine Structural Localization of a Blood-Brain Barrier to Exogenous Peroxidase.** J. Cell Biol. 34 (1967), 207–217.

RENNER, D.B., SVITAK, A.L., GALLUS, N.G., ERICSON, M.E., FREY II, W.H., HANSON, L.R. - **Intranasal Delivery of Insulin Via The Olfactory Nerve Pathway.** J. Pharm. Pharmacol. 64(12) (2012), 1709-14.

RONALDSON, P.T., BABAKHANIAN, K., BENDAYAN, R. - **Drug transport in the brain.** In: YOU, G., MORRIS, M.E. **Drug Transporters: Molecular Characterization and Role in Drug Disposition**, Wiley-Interscience, Hoboken, 2007. ISBN 9780471784913, 411–461.

SINDEN, J.D., MUIR, K.W. - **Stem Cells in Stroke Treatment: The Promise and the Challenges.** Int. J. Stroke. 7(5) (2012), 426–434.

TAYEBATI, S.K., NWANKWO, I.E., AMENTA, F. - **Intranasal Drug Delivery to the Central Nervous System: Present Status and Future Outlook.** Current Pharmaceutical Design. 19 (2013), 510–526.

THORNE, R.G., EMORY, C.R., ALA, T.A., FREY II, W.H. - **Quantitative Analysis of the Olfactory Pathway for Drug Delivery to the Brain.** Brain Res. 692(1–2) (1995), 278–282.

THORNE, R.G., FREY II, W.H. - **Delivery of Neurotrophic Factors to the Central Nervous System: Pharmacokinetic Considerations.** Clin, Pharmacokinet. 40(12) (2001), 907–946.

THORNE, R.G., PRONK, G.J., PADMANABHAN, V., FREY II, W.H. - **Delivery Of Insulin-Like Growth Factor-I To The Rat Brain And Spinal Cord Along Olfactory And Trigeminal Pathways Following Intranasal Administration.** Neuroscience.127 (2004), 481–96.

THORNE, R.G., HANSON, L.R., ROSS, T.M., TUNG, D., FREY II, W.H. - **Delivery Of Interferon-B To The Monkey Nervous System Following Intranasal Administration.** Neuroscience.152 (2008), 785–797.

VAN VELTHOVEN, C.T., KAVELAARS, A., VAN BEL, F., HEIJNEN, C.J. **Nasal administration of stem cells: a promising novel route to treat neonatal ischemic brain damage.** Pediatr Res. 68(5) (2010); 419–22.

WANG, Q., CHEN, G., ZENG, S. - **Pharmacokinetics of Gastrodin in Rat Plasma and CSF after I.N. and I.V.** Int. J. Pharm. 341(2007), 20–25.

WHITEBREAD, J. - **The Blood-Brain Barrier and OCD.** 2011. [Acedido a 18 junho de 2014]. Disponível na *Internet*: <http://blog.lib.umn.edu/nich0185/myblog/2011/10/the-blood-brain-barrier-and-ocd.html>.

YU, S.P., WEI, N., CHAU, T.C., DEVEAU, L., WEI, L. - **Distribution and therapeutic benefits of intranasally administered hypoxiapreconditioned bone marrow stem cells after barrel cortex stroke.** 25th International Symposium on Cerebral Blood Flow, Metabolism, and Function. Barcelona, Espanha. 2011. Disponível na *Internet*: <http://kenes.com/brain2011/abstracts/pdf/1257.pdf>.

Clinical Trial search. [Acedido a 20 de junho de 2014]. Disponível na *Internet*: <https://clinicaltrials.gov/>.

Dopamine. [Acedido a 17 de junho de 2014]. Disponível na *Internet*: http://mattern-pharma.com/pipeline_5.php.

Patent search. [Acedido a 30 de junho de 2014]. Disponível na *Internet*: worldwide.espacenet.com.

Anexos

Anexo I

Tabela 8. Resumo das patentes envolvendo a administração intranasal de fármacos para doenças do cérebro, criadas entre 2006 e 2014.

Numero	Nome	Requerente	Data	Resumo
US 2014 171508 (AI)	Métodos para o tratamento da doença de <i>Parkinson</i> , incluindo a administração de Deferoxamina (DFO) no terço superior da cavidade nasal.	<i>Healthpartners Research Foundation</i>	06-2014	Descreve métodos e formulações para a neuroproteção do SNC contra os efeitos da isquemia, trauma, envenenamento por metais e neurodegeneração. Um exemplo de formulação inclui o quelante de ferro DFO; este estimula/estabiliza o fator α -1 <i>hypoxia-inducible</i> , conhecido por conferir efeito neuroprotetor sob condições de isquemia.
US 20140100282 (AI)	Administração intranasal de agentes farmacológicos para o tratamento de doenças neurológicas.	Patrick Wong	04-2014	Descrição de formulações farmacêuticas para o tratamento de doenças neurológicas que compreendem o princípio ativo complexado a um transportador. Administradas por via intranasal.
WO 2014047722 (AI)	Métodos, dispositivos e composições intranasais para o aumento da <i>clearance</i> do LCR.	<i>Sunnybrook Research Institute</i>	04-2014	Composições intranasais para o aumento da <i>clearance</i> do líquido cefalorraquidiano e para o tratamento de hidrocefalia. São usadas formulações intranasais contendo um intensificador do fluxo linfático, tais como noradrenalina, tromboxano A2 e prostaglandina E2.
US 2014057984 (AI)	Tratamento da degeneração cortico-basal através da administração de quelantes de metais para o terço superior da cavidade nasal.	<i>Healthpartners Research Foundation</i>	02-2014	Métodos para a neuroproteção do sistema nervoso central de animais contra a isquemia, a neurodegeneração, trauma e envenenamento por metais. Os agentes terapêuticos incluem substâncias que interagem com ferro ou cobre tais como quelantes de ferro, quelantes de cobre e antioxidantes.
US 2014051763 (AI)	Métodos de tratamento da demência temporal frontal através da administração de agentes quelantes de metais no terço superior da cavidade nasal.	<i>Healthpartners Research Foundation</i>	02-2014	Compreende métodos e formulações farmacêuticas para a administração intranasal de quantidades eficazes de DFO diretamente para o SNC, mais propriamente, tratamentos que inibem a SCG 3 β em doentes com doenças psiquiátricas como depressão, esquizofrenia e doença bipolar.
US 2014014104 (AI)	Dispositivo nasal para distribuição de fármacos.	<i>Impel Neuropharma Inc</i>	01-2014	Um dispositivo de distribuição de fármacos caracterizado por conter um propelente e um fármaco.
US 2013224197 (AI)	Métodos para o tratamento de lesões cerebrais utilizando agentes biológicos.	<i>Tobinick Edward Lewis; Tact Ip Llc</i>	08-2013	Este é um método que utiliza produtos biológicos para o tratamento de lesões cerebrais crônicas. Preferencialmente aplica-se a

				administração peri-espinal, parentérica, trans-epidérmica ou uso intranasal de antagonistas de FNT. Os antagonistas de FNT incluem as proteínas de fusão do recetor de FNT, anticorpos monoclonais (mAbs) de TNF, entre outros.
CN 103181932 (A)	Métodos, composição e produção de células terapêuticas para o SNC de animais.	William Frey II, Daniela Liang, Christopher Gretel	07-2013	Métodos e composições farmacêuticas com o objetivo de prevenir e tratar o SNC danificado ou degenerado. A composição farmacêutica, de acordo com a invenção, pode compreender, pelo menos, uma célula terapêutica, um potenciador, um antibiótico, um fator de regulação e / ou um agente imunossupressor. A composição é enviada para o terço superior da cavidade nasal.
WO 2012174481 (A1)	Formulações farmacêuticas para a administração intranasal no tratamento de doenças neurodegenerativas.	Nerve Access Inc	12-2012	Formulações para administração intranasal como por exemplo, insulina, dimetil sulfoxido e, pelo menos, um excipiente farmacologicamente aceitável. Estas formulações podem ser utilizadas para tratar ou prevenir distúrbios neurodegenerativos tais como doença de Alzheimer, acidente vascular cerebral, doença de Parkinson e esclerose múltipla.
US 2012269882 (A1)	Entrega cerebral de insulina para o tratamento da inflamação sistêmica.	MOUNT SINAI SCHOOL OF MEDICINE	10-2012	Descritos os métodos e formulações para o tratamento da inflamação sistêmica. Recorre-se à administração intranasal ou intracraniana de insulina.
CN 102641237 (A)	Método de preparação da micro-emulsão de curcumina sensível a iões numa preparação de gel <i>in situ</i> para administração intranasal.	University of Shandong	08-2012	Descrita uma micro-emulsão de curcumina sensível a iões, preparada em gel <i>in situ</i> , para a administração intranasal. É usada a curcumina como princípio ativo e também se adapta um tensoativo, um co-surfactante, uma fase oleosa e uma solução de goma de gelano.
CN 102526038 (A)	Composição farmacêutica de temozolomida e sua aplicação.	Beijing Pharmaceutical Technology Development Co.	07-2012	Descrita uma composição farmacêutica contendo uma dose efetiva de temozolomida, um estabilizador e um veículo. A formulação apresenta-se em forma de pó e é administrado por via intranasal no tratamento de tumores cerebrais.
EP 2589390 (A1)	Formulações para o tratamento de doenças do SNC e periférico.	Pharm-Sintez	05-2013	A formulação destina-se ao tratamento de doenças do SNC e periférico com origem vascular, tóxica, auto-imune, entre outras. Encontra-se na forma de solução para aplicação parentérica ou intranasal. O princípio ativo apresenta-se como um complexo proteína-polipéptido biologicamente ativo; tem um efeito reparador específico no tecido nervoso.

WO 2011154146 (A1)	Tratamento de tumores através da administração de <i>parvovirus</i> por via intranasal.	<i>Deutsches Krebsforschungszentrum</i>	12-2011	Descrição da utilização de um <i>parvovirus</i> oncolítico na produção de um fármaco para o tratamento de tumores cerebrais, por administração intranasal. Um exemplo importante é o <i>parvovirus</i> HI-PV.
US 2011022130 (A1)	Sonda intranasal de luz vermelha no tratamento da doença de <i>Alzheimer</i> .	Thomas Dimauro, Mohamed Attawia, Sean Lilienfeld, Chantal Holy	01-2011	Tratamento caracterizado pelo uso da luz vermelha sobre as estruturas cerebrais no córtex pré-frontal basal, por via intranasal.
US 2011020279 (A1)	Cura da raiva.	Shantha Totada	01-2011	Tratamento da raiva através do uso de insulina administrada por via intranasal, combinada com agentes anti-raiva.
US 2010204334 (A1)	Administração intranasal de modafinil.	<i>SRI International and Health Partners Research Foundation</i>	08-2010	O modafinil é seletivamente entregue no cérebro, minimizando os efeitos sistêmicos. Encontra-se formulado numa micro-emulsão e é seletivamente administrado no terço superior da cavidade nasal.
US 2010144891 (A1)	Utilização de derivados do ciclohexanehexol no tratamento de esclerose lateral amiotrófica.	Joanne Mclaurin	06-2010	Descreve métodos para modular a <i>clearance</i> dos agregados de <i>cobre/zinco superóxido dismutase 1</i> nos astrócitos ou neurónios motores através da administração de um derivado do ciclohexanehexol. A via de administração pode ser oral, intravenosa, intranasal, entre outras.
US 2010061959 (A1)	Neuroproteção de animais contra os efeitos da isquémia, neurodegeneração, trauma e envenenamento por metais.	<i>Healthpartners Research Foundation</i>	03-2010	Descreve formulações que proporcionam neuroproteção a animais. Os agentes terapêuticos são administrados por via intranasal no terço superior da cavidade nasal. Os agentes terapêuticos incluem substâncias que interagem com ferro e/ou cobre tais como quelantes de ferro.
US 2008260699 (A1)	Administração de células de mamíferos intactas, por via intranasal.	Toufan Parman	10-2008	Descrição de um método para a entrega intranasal de células de mamíferos intactas para o cérebro, no tratamento de <i>deficits</i> neurológicos.
WO 2008046038 (A2)	Terapêuticas intranasais para neuroproteção.	William H Frey, Leah Ranae Bresin Hanson, Samuel Scott Panter, Annina Roeytenberg	04-2008	Métodos e formulações para proporcionar neuroproteção ao sistema nervoso central de animais contra os efeitos de desordens neurológicas que envolvem a isquemia, traumatismo, envenenamento por metais e neurodegeneração.
WO 2007019463 (A2)	Métodos para entregar fármacos ao cérebro.	<i>Codman & Shurtleff Inc</i>	02-2007	Administração intranasal iontoforética de fármacos no tratamento de doenças do SNC relacionadas com o <i>stress oxidativo</i> .
WO 2006122318 (A2)	Administração intranasal direta de compostos farmacêuticos.	Bruce H Levin	11-2006	Inclui métodos, formulações e um dispositivo para a administração intranasal. Os compostos são entregues diretamente ao cérebro.

Anexo 2

Tabela 9. Ensaios clínicos realizados com insulina intranasal, desde 2006.

Número	Título	Recrutamento	Fármaco	Data	Condições
NCT02164032	O papel da insulina intranasal na regulação do conteúdo lipídico hepático.	Ainda não estão a recrutar.	Insulina Intranasal; Placebo.	Início: 07-2014 Fim: 12-2016	Regulação do conteúdo lipídico hepático. Ensaio clínico de Fase 2.
NCT01436045	Estudo da segurança e efetividade da insulina intranasal na função cognitiva e memória.	Completo.	Insulina intranasal; Placebo.	Início: 07-2014 Fim: 02-2016	Doença de <i>Alzheimer</i> . Ensaio clínico de Fase 2.
NCT02154477	Efeitos da insulina intranasal na concentração da hormona luteínica em homens.	A recrutar.	Insulina Intranasal; Placebo.	Início: 05-2014 Fim: 08-2016	Hipogonadismo hipogonodotrófico. Ensaio clínico de Fase 2.
NCT01802944	Insulina intranasal: tratamento inovador na doença multi-sintomática da Guerra do Golf.	A recrutar.	Insulina intranasal.	Início: 04-2014 Fim: 12-2016	Doença crónica multi-sintomática em veteranos da guerra do Golf. Ensaio clínico de Fase 2.
NCT02064166	Administração de insulina intranasal no tratamento de doença de <i>Parkinson</i> e atrofia múltipla sistémica.	A recrutar.	Insulina Intranasal.	Início: 02-2014 Fim: 01-2016	Doença de <i>Parkinson</i> , Atrofia múltipla sistémica. Ensaio clínico de Fase 2.
NCT01781234	Estudo de eficácia da insulina intranasal no tratamento do síndrome de abstinência de tabaco.	A recrutar.	Insulina intranasal; Placebo.	Início: 08-2013 Fim: 06-2015	Síndrome de abstinência de tabaco. Ensaio clínico de Fase 2.
NCT00570050	Efeito da insulina intranasal nos sintomas do Distúrbio Depressivo Maior.	A recrutar.	Insulina intranasal; Placebo.	Início: 06-2013 Fim: 09-2014	Distúrbio Depressivo Maior. Ensaio clínico de Fase 3.
NCT00575666	Insulina intranasal no tratamento de doentes com esquizofrenia.	Completo.	Insulina; Placebo.	Início: 08-2011 Fim: 07-2012	Esquizofrenia. Ensaio clínico de Fase 2.
NCT01206322	Aumento da vasorreatividade e cognição pela administração de insulina intranasal.	Completo.	Insulina Intranasal.	Início: 05-2010 Fim: 04-2013	Diabéticos Tipo 2. Ensaio clínico de Fase 2.

NCT00336674	Administração intranasal de insulina em crianças e jovens com diabetes <i>Mellitus</i> tipo I.	A recrutar.	Placebo; Insulina intranasal.	Início: 12-2006 Fim: 12-2016	Diabetes <i>Mellitus</i> , Tipo I. Ensaio clínico de Fase 2.
NCT00646581	Efeito de uma única dose de insulina intranasal na função cognitiva.	Completo.	Placebo; Insulina intranasal (<i>Humulin</i>).	Início: 10-2006 Fim: 01-2010	Esquizofrenia; Distúrbios Esquizoafetivos. Ensaio clínico de Fase 4.
NCT00314314	O efeito da insulina intranasal na função neurocognitiva em doentes com distúrbios bipolares.	Completo.	Insulina intranasal; Placebo.	Início: 05-2006 Fim: 03-2009	Distúrbios Bipolares. Ensaio clínico de Fase 3.

Anexo 3

Tabela 10. Ensaio clínico realizados com oxitocina intranasal, desde 2009.

Número	Título	Recrutamento	Fármaco	Data	Condições
NCT02069431	Estudo de envelhecimento.	Ainda não está a recrutar.	Oxitocina Intranasal em <i>spray</i> ; Placebo intranasal em <i>spray</i> .	Início: 09-2014 Fim: 09-2015	Função cognitiva e física nos idosos. Ensaio clínico de Fase 2.
NCT01788072	Oxitocina intranasal no tratamento de PEA.	A recrutar.	Oxitocina Intranasal; Placebo.	Início: 06-2014 Fim: 12-2016	PEA. Ensaio clínico de Fase 2.
NCT02013258	Oxitocina no Síndrome de <i>Prader-Willi</i> .	Ainda não está a recrutar.	Oxitocina Intranasal; Placebo.	Início: 06-2014 Fim: 12-2014	Síndrome de <i>Prader-Willi</i> . Ensaio clínico de Fase 1.
NCT01988649	Oxitocina relacionada com sensibilidade e limite de dor.	Ainda não está a recrutar.	Oxitocina Intranasal; Placebo.	Início: 05-2014 Fim: 05-2015	Dor.
NCT02149823	Avaliação da relação dose-resposta na cognição social da população.	A recrutar.	24 unidades intranasais de <i>Syntocinon</i> (nome de marca de oxitocina intranasal); 40 unidades intranasais e <i>Syntocinon</i> ;	Início: 09-2013 Fim: 09-2015	Distúrbios de personalidade não tratáveis; Distúrbios de personalidade esquizopática. Ensaio clínico de Fase 1.

			Placebo Intranasal.		
NCT01983514	Efeitos da administração de uma dose única de oxitocina intranasal, usando um dispositivo inovador.	Completo.	Oito unidades de oxitocina intranasal; Vinte e quatro unidades de oxitocina intranasal; uma unidade de oxitocina intravenosa ; Placebo.	Início: 10-2013 Fim: 02-2014	Performance cognitiva. Ensaio clínico de Fase I.
NCT01908205	Oxitocina intranasal no tratamento de crianças e adolescentes com PEA.	A recrutar.	Oxitocina Intranasal.	Início: 09-2013 Fim: 03-2015	PEA. Ensaio clínico de Fase 2.
NCT01839149	TI-001 (oxitocina intranasal) no tratamento da enxaqueca crónica.	A recrutar.	TI-001; Placebo.	Início: 05-2013 Fim: 08-2014	Enxaqueca Crónica. Ensaio clínico de Fase 2.
NCT01987050	Oxitocina intranasal em doentes com esquizofrenia.	A recrutar.	Oxitocina Intranasal; Placebo.	Início: 03-2012 Fim: 09-2014	Esquizofrenia. Ensaio clínico de Fase 3.
NCT01614093	Efeitos da oxitocina intranasal na sinalização da saciedade em doentes esquizofrénicos.	Completo.	Oxitocina intranasal; Placebo.	Início: 06-2012 Fim: 01-2014	Esquizofrenia. Ensaio clínico de Fase 4.
NCT01417026	Oxitocina intranasal e aprendizagem no autismo.	A recrutar.	Syntocinon (oxitocina); Placebo.	Início: 09-2011 Fim: 12-2014	PEA. Ensaio clínico de Fase 2.
NCT01386333	Estudo de segurança da oxitocina intranasal na demência frontotemporal.	Completo.	Oxitocina; Placebo.	Início: 06-2011 Fim: 10-2013	Demência frontotemporal. Ensaio clínico de Fase I.
NCT01256060	Oxitocina intranasal no tratamento de crianças e adolescentes com PEA.	Completo.	Oxitocina Intranasal.	Início: 11-2010 Fim: 03-2013	PEA. Ensaio clínico de Fase 2.

NCT01212185	Tratamento para a abstinência de álcool com oxitocina.	Completo.	Oxitocina intranasal em <i>spray</i> ; <i>spray</i> intranasal sem oxitocina.	Início: 07-2010 Fim: 03-2011	Abstinência de álcool. Ensaio clínico de Fase I.
NCT00963040	Efeito da insulina intranasal na enxaqueca crônica diária.	Completo.	<i>Syntocinon</i> (oxitocina); Placebo.	Início: 11-2009 Fim: 08-2010	Enxaqueca crônica diária.
NCT01337687	Oxitocina intranasal no tratamento de PEA.	Completo.	Oxitocina Intranasal; Placebo.	Início: 10-2009 Fim: 12-2013	PEA.