

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE
DEPARTAMENTO DE FARMACOCIÊNCIAS

PEDRO LEARDIN SILVEIRA

**TERAPIA DE COMBINAÇÃO DE ANTIPSICÓTICOS PARA ESQUIZOFRENIA: PAPEL
EMERGENTE PARA NANOTECNOLOGIA**

Porto Alegre, Rio Grande do Sul

2022

PEDRO LEARDIN SILVEIRA

**TERAPIA DE COMBINAÇÃO DE ANTIPSICÓTICOS PARA ESQUIZOFRENIA: PAPEL
EMERGENTE PARA NANOTECNOLOGIA**

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação apresentado ao curso de Química Medicinal da Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Química Medicinal.

Orientadora: Prof^a Dra. Tanira Alessandra Silveira Aguirre.

Coorientador: Prof. Dr. Rodrigo Ligabue-Braun.

Porto Alegre, Rio Grande do Sul

CIP - Catalogação na Publicação

Silveira, Pedro Leardin

Terapia de combinação de antipsicóticos para esquizofrenia: papel emergente para nanotecnologia/ Pedro Leardin Silveira. -Porto Alegre: Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre - UFCSPA, 2022

51 f.

Orientador(a): Dra. Tanira Alessandra Silveira Aguirre.

Coorientador(a): Dr. Rodrigo Ligabue-Braun.

Trabalho de conclusão de curso (Graduação)-
Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Bacharelado em Química Medicinal, Porto Alegre, BR-RS, 2022.

1. Nanopartículas 2. Esquizofrenia 3. Polifarmácia 4. Risperidona 5. Olanzapina I. Aguirre, Tanira Alessandra Silveira, orient. II. Ligabue-Braun, Rodrigo, coorient. III. Título.

PEDRO LEARDIN SILVEIRA

**TERAPIA DE COMBINAÇÃO DE ANTIPSICÓTICOS PARA ESQUIZOFRENIA: PAPEL
EMERGENTE PARA NANOTECNOLOGIA**

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação apresentado ao curso de Química Medicinal da Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Química Medicinal.

Porto Alegre, 11 de Fevereiro de 2022.

BANCA EXAMINADORA

Prof^a Dra. Tanira Alessandra Silveira Aguirre.
Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre.

Prof^a Dra. Denise Conceição Mesquita Dantas.
Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre.

Prof^a Dr. José Fernando Ruggiero Bachega.
Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela minha vida e por me dar sempre a ajuda e sabedoria necessária para superar todos os obstáculos presentes ao longo do curso.

Aos meus pais e irmão, que me apoiaram e motivaram nos momentos difíceis e compreenderam a minha ausência enquanto eu me dedicava à realização do presente trabalho.

Aos meus amigos de curso e da minha especial turma, principalmente aos colegas Táris Augusto, Bárbara Sulzbacher, Henrique Ventura, Karin Musskopf, Gustavo Hagen, Pedro Jacques, Felipe Schlichta, Sthefanie Gloor, Sara Oberlaender, Stefany Jardim, Antonio Peruzzo, Eduarda Arndt, Júlia Leão, Anna Frohlich, Marthina Oliveira de Castro, Tatiane Chiarel que estiveram ao meu lado nessa jornada.

Aos professores, especialmente à Marisa Tsao, Vanusa Regina Lando, Tanira Aguirre, José Fernando Bachea, Rodrigo Ligabue-Braun pelas correções e ensinamentos que me permitiram evoluir como ser humano e apresentar um melhor desempenho no meu processo de formação profissional.

A todos aqueles que contribuíram, de forma direta ou indireta, para realização deste trabalho de pesquisa, enriquecendo meu processo de aprendizado.

“Conhecimento não é aquilo que você sabe, mas o que você faz com aquilo que você sabe.”

(Aldous Huxley)

Sumário

RESUMO	8
ABSTRACT	10
1 INTRODUÇÃO	12
2 OBJETIVOS	14
3 JUSTIFICATIVA	14
4 METODOLOGIA	15
5 ETIOLOGIA	17
6. POLIFARMÁCIA E TESTES CLÍNICOS	19
7. HIPÓTESES PARA A EFICÁCIA DA COMBINAÇÃO DE OLANZAPINA e RISPERIDONA	24
8. TRANSPORTE DE FÁRMACOS ATRAVÉS DA BARREIRA HEMATOENCEFÁLICA	26
9. PAPEL EMERGENTE DA BHE PARA A NANOTECNOLOGIA	28
10. AVALIAÇÃO <i>IN SILICO</i> DOS FÁRMACOS E SUA PENETRAÇÃO NA BHE	36
11. A REGRA DOS CINCO DE LIPINSKI	37
12. AVALIAÇÃO <i>IN SILICO</i> DOS FÁRMACOS E SUA PENETRAÇÃO NA BHE	38
13. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	41
14. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	45

RESUMO

O tratamento para a esquizofrenia é muito discutido atualmente, essa definida como uma doença mental grave, debilitante e crônica, inclui sintomas que adicionam algo às funções normais (como alucinações) e outros que causam uma perda delas (como apatia). A polifarmácia de antipsicóticos é uma alternativa moderna para a manutenção do bem-estar do paciente, seja essa feita com antipsicóticos típicos ou atípicos, e que preferencialmente neste trabalho, será discutida a associação medicamentosa entre a Risperidona e Olanzapina, dois fármacos atípicos amplamente utilizados na última década. Além da inovação dessa associação, a utilização de uma entrega mais efetiva de fármacos também se faz urgente, e sabe-se através de novos estudos que o uso de nanopartículas oferece maior especificidade na entrega do fármaco, uma menor dose requerida e possivelmente uma redução nos efeitos indesejados aos pacientes. Para isso, através de uma revisão bibliográfica e predições computacionais de ADMETox, foram coletados e discutidos dados acerca do tema, envolvendo o tratamento da esquizofrenia com estratégia da polifarmácia, uso de nanopartículas e de vias de administração mais favoráveis à passagem dos fármacos pela barreira hematoencefálica. Os resultados reportados em artigos científicos e em relatórios de estudos clínicos comprovaram o sucesso da eficácia dos fármacos citados quando coadministrados. De acordo com os escores BPRS (Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica) relatados, todos os pacientes indicaram uma redução abundante dos sintomas positivos (delírios e alucinações) e da melhora dos sintomas negativos (isolamento e apatia) quando comparada à outras combinações de fármacos antipsicóticos. Além disso, foram encontrados estudos que investigaram os efeitos de diferentes fenótipos de citocromos P450 (CYP) 2D6 e 3A acerca da Risperidona em combinação com a Olanzapina. Foi relatado que não houve alteração nos níveis do primeiro fármaco citado, sendo considerado satisfatório o resultado obtido, justificado ainda mais pelo fato que o segundo fármaco possui baixas interações medicamentosas. Uma estratégia discutida para contornar a barreira hematoencefálica é a utilização de nanopartículas de núcleo lipídico (NLC), lipídicas sólidas (NLS) e lipossomas. A administração de antipsicóticos utilizando NLC pode ser exemplificada por um dos fármacos descritos no trabalho, a Olanzapina. O uso do polímero PCL (policaprolactona) em formulações NLC mostrou-se eficaz em aumentar a eficácia terapêutica, maximizando a adesão dos pacientes à terapia com antipsicóticos. Além disso, os dados encontrados comprovaram a estabilidade da Olanzapina encapsulada no núcleo oleoso das NLC, consequência da sua baixa solubilidade em água. O oposto também ocorre, e pode ser exemplificado através das formulações lipossomais contendo Risperidona, que também possui caráter lipofílico, e apresentou uma baixa quantidade do fármaco no núcleo lipossomal, já que este apresenta características hidrofílicas. Outros autores também desenvolveram

formulações NLS para entrega de Olanzapina, em que as diferenças encontradas foram atribuídas a estrutura física dos constituintes utilizados, em que os que contêm mais cadeias alifáticas (como o tripalmitato de glicerina (GTP)) promovem um núcleo menos ordenado, abrindo mais espaço para incorporação do fármaco entre os ácidos graxos. Na busca de alternativas para entrega direta de fármacos, com objetivo de direcioná-los ao cérebro e fornecer liberação sustentada deles, o uso de soluções intranasais como via de administração mostra-se promissor. Um estudo utilizando-se o fármaco Olanzapina constatou, através de experimentos farmacocinéticos *in vivo*, que soluções por via intranasal aumentam 10,9 vezes a captação de nanopartículas, quando comparadas às soluções do mesmo fármaco administradas por via intravenosa. Apenas um dos autores estudados avaliou a permeação da barreira hematoencefálica de suas nanopartículas, indicando que esses parâmetros não são comumente avaliados, em grande parte devido a sua complexidade e custo. Assim sendo, a modelagem computacional é vista como uma alternativa para elucidar e avaliar as variáveis da barreira, prevendo a permeabilidade do fármaco *in silico*. Resultados de diferentes estudos clínicos sugerem que a coadministração é uma alternativa de sucesso para o tratamento da esquizofrenia e seu espectro. Contudo, não foram encontradas na literatura nanopartículas que abrangessem os dois fármacos de forma conjunta, demonstrando o potencial inovador do tema. Oferecendo através da nanotecnologia maior especificidade de *drug delivery*, menor dose necessária e a possível redução nos efeitos adversos enfrentados pelos pacientes.

Palavras-chave: Nanopartículas; Esquizofrenia; Polifarmácia; Risperidona; Olanzapina.

ABSTRACT

Treatment for schizophrenia is currently much discussed, defined as a severe, debilitating, and chronic mental illness, including symptoms that add something to normal functions (such as hallucinations) and others that cause a loss of them (such as apathy). The polypharmacy of antipsychotics is a modern alternative for the maintenance of the patient's well-being, whether using typical or atypical antipsychotics, and that preferably in this work, the drug association between Risperidone and Olanzapine will be discussed, two atypical drugs widely used in last decade. In addition to the innovation of this association, the use of more effective drug delivery is also urgent, and it is known through new studies that the use of nanoparticles offers fewer side effects, more specific drug delivery and a lower dose. For this, through a literature review and computational predictions of ADMETox, data on the subject were collected and discussed, involving the treatment of schizophrenia with a polypharmacy strategy, use of nanoparticles and more favorable routes of administration for the passage of the blood-brain barrier (BBB). The results obtained through articles and clinical studies verify the success of the due diligence of the mentioned drugs when coadministered. According to the BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) scores reported, all patients indicated a marked reduction in positive symptoms (delusions and hallucinations) and improvement in negative symptoms (isolation and apathy), when compared to other antipsychotic drug combinations. In addition, studies were found that investigated the effects of different cytochrome P450 (CYP) 2D6 and 3A phenotypes on Risperidone in combination with Olanzapine. It was reported that there was no change in the levels of the first drug mentioned, and the result obtained was considered satisfactory. Justified by the fact that the second drug has low drug interactions. One strategy discussed to bypass the BBB is the use of lipid core nanoparticles (NLC), solid lipid nanoparticles (NLS) and liposomes. The administration of antipsychotics using NLC can be exemplified by one the drugs described in the undergraduate thesis, Olanzapine. The use of PCL polymer (polycaprolactone) in NLC formulations proved to be effective increasing the therapeutic efficacy, maximizing patient adherence to antipsychotic therapy. In addition, data found proved the stability of this encapsulated molecule, a consequence of its low solubility in water. The opposite also occurs, and could be exemplified through liposomal formulations containing Risperidone, which also has a lipophilic character, and presented a low amount of drug in the liposomal nucleus, since it has hydrophilic characteristics. Other authors have also developed NLS formulations for Olanzapine delivery, which the differences found were a result of the physical structure of the constituents used, which those containing more aliphatic chains (such as glycerin tripalmitate (GTP)) promote a less ordered nucleus, opening more space for drug incorporation between the

fatty acids. In the search for alternatives for the direct delivery of drugs, with the objective of directing them to the brain and providing sustained release of them, the use of intranasal solutions as a drug administration route shows promise. A study using the drug Olanzapine found, through *in vivo* pharmacokinetic experiments, that intranasal solutions increase 10.9 times the uptake of nanoparticles, when compared to intravenously administered solutions of the same drug. Only of the authors studied evaluated BBB permeation of its nanoparticles, indicating that these parameters are not commonly evaluated, largely due to their complexity and cost. Therefore, computational modeling is seen as alternative to elucidate and evaluate the barrier variables, predicting drug permeability *in silico*. Results from different clinical studies suggest that co-administration is a successful alternative for the treatment of schizophrenia and its spectrum. Yet weren't found nanoparticles in literature covering the two drugs together, showing the innovative potential of the theme. Offering through nanotechnology greater drug delivery specificity, lower dose needed and possible reduction in adverse effects faced by patients.

Keywords: Nanoparticles, Schizophrenia, Polypharmacy, Risperidone, Olanzapine.

1 INTRODUÇÃO

A esquizofrenia é um distúrbio mental grave, debilitante e crônico, caracterizado por sintomas positivos (que acrescentam ou adicionam algo às funções normais como: alucinações, delírios, pensamento desorganizado) e sintomas negativos (que correspondem a uma perda ou diminuição das funções como a abstinência, apatia, anedonia) (CASEY *et al.*, 2009). De acordo com os dados mais atuais da Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2017, a esquizofrenia afetava mais de 20 milhões de pessoas em todo o mundo, sendo uma doença que afeta a performance pessoal e profissional dos doentes (JAMES *et al.*, 2018). No Brasil, considerado o campeão de casos da América Latina, é estimado que existam mais de 2 milhões de brasileiros com a doença mental, isto é, cerca de 1% da população. Em que deste total, 1,4 milhões de pessoas (ou seja, 68%) não recebem tratamento (POSFG, 2018). Índice sustentado através de uma pesquisa realizada pelo Ibope a qual apontou que cerca de 410 mil pacientes apenas fazem o tratamento correto no país. A dificuldade de diagnóstico deve ser citada como uma das causas da falta de tratamento, já que normalmente o transtorno aparece entre o final da adolescência e o começo da vida adulta, sendo facilmente confundido com rebeldia, o que atrasa e dificulta o tratamento necessário (POSFG, 2018). A justificativa para esta realidade é consequência também do alto custo dos medicamentos e consultas, e que esse gasto recai sobre as famílias já que os pacientes muitas vezes não conseguem mais trabalhar. Segundo o *The Global Burden of Disease* - um estudo copatrocinado pela OMS sobre o custo de doenças no mundo inteiro - a esquizofrenia está entre as 10 principais causas de incapacitação entre pessoas na faixa etária de 15 a 44 anos, faixa etária sustentada devido ao surgimento em homens ocorrer entre os 15 e 20 anos e em mulheres ser mais comum beirando os 30 anos de idade (JOSÉ CÁSSIO DO NASCIMENTO PITTA, 2009). Outro fator que possui influência tange à desinformação em torno da enfermidade, já que muitos pacientes não se tratam por acharem que não precisam mais ou porque não compreendem que estão doentes.

O custo é alto para a sociedade, já que os medicamentos estão tarifados em torno 1 a 2,5 mil Reais por mês, e de acordo com uma pesquisa feita com pacientes com esquizofrenia no Estado de São Paulo apresentou uma despesa total de R\$ 222 milhões (2,2% do total de gastos em saúde do Estado), sendo 11% destinados ao tratamento ambulatorial e 79,2% às internações psiquiátricas (LEITÃO *et al.*, 2006). No entanto, as fontes para os custos da esquizofrenia são diversas e variam de despesas diretas do fornecimento de cuidados (hospitalizações, cuidados médicos, psiquiátricos e necessidades de reabilitação) e despesas indiretas devidas à perda de produtividade, desemprego, falta ao trabalho, morte prematura e custos de assistência social. Este valor elevado justifica o custo global da esquizofrenia no mundo, que a partir de estudos fármaco-

econômicos feitos em países desenvolvidos como Estados Unidos, Canadá e Inglaterra em que se chegou a uma despesa estimada de \$ 62,7 bilhões de dólares, sendo \$ 22,7 bilhões relacionados a custos diretos, \$ 7 bilhões para atendimentos ambulatoriais, \$ 5 bilhões com medicações, \$ 2,8 bilhões com internações e \$ 8 bilhões com moradores de rua. Os custos diretos não médicos foram estimados em \$ 7,6 bilhões e os custos indiretos em \$ 32,4 bilhões, relacionados principalmente ao desemprego (DALCIO; MARI; FERRAZ, 2007).

Nas últimas décadas, houve melhorias significativas no entendimento da etiologia e tratamento dos distúrbios do sistema nervoso central (SNC). No entanto, muitos dos medicamentos usados para tratar esses distúrbios carecem de um meio eficaz para atravessar a barreira hematoencefálica (BHE) (PIAZZA et al., 2014). No caso de terapia farmacológica direcionada aos distúrbios psicóticos, como a esquizofrenia e dos sintomas positivos que a caracterizam no decorrer da doença, os fármacos utilizados para o tratamento pertencem ao grupo dos antipsicóticos, em que estes são divididos em típicos e atípicos, conhecidos como de primeira geração e segunda geração, respectivamente (PEDRO; SANTOS, 2015). O primeiro atua por bloqueio dos receptores dopaminérgicos D2 presentes. O segundo, em oposição aos antipsicóticos típicos (CASEY et al., 2009), inclui atuação em vários receptores combinados, como os dopaminérgicos D2 e serotoninérgicos 5-HT_{2A}, ocupando temporariamente os receptores dopaminérgicos D2 (MELTZER, H. Y.; MATSUBARA; LEE, 1989). Como eles antagonizam fortemente o receptor 5-HT_{2A}, enquanto apresentam menor afinidade pelos receptores D2 do que os antipsicóticos típicos (ou de primeira geração) resultam em uma eficácia com menor efeito adverso extrapiramidal (EPS) (L.BRUTON; HILAL-DANDAN; KNOLLMANN, 2018).

Os sintomas extrapiramidais consistem em uma reação do organismo quando a região responsável pela coordenação dos movimentos, também conhecida como sistema extrapiramidal, é afetada. Estes sintomas incluem tremores, contraturas musculares, dificuldade para andar, lentificação dos movimentos ou inquietude, e que podem surgir em poucos minutos ou ir se desenvolvendo ao longo de meses. Os sintomas podem ocorrer como efeito adverso de alguns remédios, principalmente antidepressivos e antipsicóticos (REIS, 2021). Além disso, os agentes atípicos também mostraram melhorar a qualidade de vida, o estado funcional e a satisfação do paciente em comparação com os antipsicóticos convencionais (COLONNA et al., 2000; FRANZ et al., 1997; HAMILTON et al., 2000; MELTZER, H. Y. et al., 1990). Isso é de grande valia, uma vez que a satisfação do paciente foi reconhecida como um importante determinante do sucesso do tratamento (KANE, 2001; LAMBERT; NABER, 2004).

2 OBJETIVOS

Considerando a necessidade da aplicação de novas abordagens no combate às doenças mentais e na promoção de saúde, o presente trabalho tem por **objetivo geral** revisar a aplicação da nanotecnologia com enfoque na combinação de dois antipsicóticos atípicos, sendo estes a Olanzapina e a Risperidona, utilizados no tratamento da esquizofrenia, e revisar e aplicar técnicas computacionais na avaliação farmacocinética e de potencial toxicidade destes mesmos fármacos.

Especificamente, o projeto visa:

- a. Estudar formulações de nanopartículas de núcleo lipídico, lipídicas sólidas e lipossomas que contenham pelo menos um dos fármacos escolhidos, de preferência os dois, em termos de parâmetros como o fármaco incorporado e o(s) polímeros utilizados(s) no caso de nanopartículas.
- b. Revisar artigos que utilizem estratégias *in silico* para melhor predição da penetração da barreira hematoencefálica e os cálculos utilizados pelos respectivos softwares, discutindo sua eficácia de predição perante a simulação.
- c. Testar computacionalmente os fármacos antipsicóticos Olanzapina e Risperidona quanto ao seu perfil farmacocinético e potencial toxicidade, correlacionando os dados preditos com ensaios clínicos e relatos de casos encontrados em bancos de dados da área psiquiátrica.
- d. Avaliar os fármacos citados na etapa anterior quanto à ligação ao seu alvo molecular proposto, estimando suas afinidades computacionalmente e comparar com os valores encontrados nos ensaios *in vitro*.

3 JUSTIFICATIVA

Os fármacos antipsicóticos são utilizados para tratar distúrbios psicóticos que afligem milhões de pacientes no mundo todo, causando grandes consequências emocionais, econômicas e de saúde pública (KATARE *et al.*, 2017). Em especial, a esquizofrenia é uma das 25 principais causas da carga global de doenças em termos de anos vividos com a enfermidade e as tensões que ela impõe na sociedade. Diferentes estratégias têm sido implementadas no tratamento dos pacientes, incluindo principalmente o uso de psicoativo típicos e atípicos. Devido a sua etiologia, sua característica multifatorial e a resistência dos pacientes, a esquizofrenia ainda é uma doença difícil de ser diagnosticada e tratada. Desse modo, novas metodologias de diagnóstico e tratamento devem ocorrer para otimizar a eficácia e reduzir os efeitos adversos indesejados da própria terapia medicamentosa. Uma alternativa moderna é apresentada através da nanomedicina, que visa melhorar diversas características de fármacos para o tratamento de doenças por meio do uso de carreadores de fármacos em escala nanométrica. A melhora da

entrega ao cérebro pode ser feita a partir de diferentes nanossistemas, como nanopartículas e nanoemulsões, que mostraram-se eficazes em diversos estudos (RADAIC; MATINS-DE-SOUZA, 2020). Dentro do conceito da nanomedicina, a nanopsiquiatria estuda principalmente o papel emergente da nanotecnologia na resolução das adversidades encontradas nas doenças psiquiátricas. Logo, o objetivo deste trabalho é fornecer uma visão geral do uso de nanopartículas contendo os fármacos Olanzapina e Risperidona para o tratamento da esquizofrenia Além de revisar e aplicar técnicas computacionais na avaliação farmacocinética e de potencial toxicidade dos fármacos escolhidos como objeto de estudo.

4 METODOLOGIA

Tipo de Estudo

O trabalho desenvolvido seguiu os preceitos do estudo exploratório, por meio de uma pesquisa bibliográfica desenvolvida a partir de material já publicados, constituído de livros, artigos científicos, relatórios de caso e websites. Além disso, também foram feitas predições em softwares online. Nesta perspectiva, cumpriram-se as seguintes etapas:

1. Fontes

A seguir estão descritas as fontes que forneceram as respostas adequadas à solução do problema discutido;

- a. Foi utilizado 1 livro, no ramo da Farmacologia, em idioma Português, disponível na biblioteca virtual da UFCSPA, publicado no ano de 2018.
- b. Artigos científicos sobre a temática foram acessados nas bases de dados Google Scholar, Scielo, MEDLINE, LILACS, Elsevier, publicados nos últimos 32 anos (1989 a 2021). Foram utilizados 10 artigos nacionais e 98 artigos internacionais, disponíveis online em texto completo pelo Portal CAPES. Os seguintes descritores foram aplicados: nanopartículas, nanomedicina, nanopsiquiatria, nanotecnologia, entrega de fármacos, antipsicóticos, polifarmácia, Risperidona, Olanzapina, esquizofrenia, esquizofrenia refratária, vias de administração, transporte de fármacos pela via barreira hematoencefálica, *in silico* barreira hematoencefálica. E em Inglês: nanoparticles, nanomedicine, nanopsychiatry, nanotechnology, drug delivery, antipsychotics, polypharmacy, Risperidone, Olanzapine, schizophrenia, refractory schizophrenia, administration routes, drug delivery blood brain barrier, *in silico* blood brain barrier.
- c. Foi utilizada 1 monografia disponível na biblioteca da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), publicada no ano de 2015.

Para a seleção das fontes, foram consideradas como critério de inclusão as bibliografias que abordassem a polifarmácia no tratamento da esquizofrenia e consequente temática, principalmente se incluíssem os fármacos Risperidona e Olanzapina, pois foram os escolhidos para esta revisão. Foram excluídas aquelas que não atenderam à temática ou que não contemplaram a utilização dos fármacos citados.

2. Predições *In Silico*

Para as predições foram utilizados os webservers *SwissADME* (DAINA; MICHIELIN; ZOETE, 2017) e *LazarToxicity* (MAUNZ *et al.*, 2013). Em que o primeiro permitiu o cálculo de descritores físico-químicos, bem como previu parâmetros ADME (absorção, distribuição, metabolização, excreção), propriedades farmacocinéticas, incluindo os métodos como BOILED-Egg, iLOGP e o radar de biodisponibilidade. Através dele foi possível comparar e discutir a compatibilidade dos dois fármacos escolhidos como objetos de estudo, isto é, a Risperidona e a Olanzapina. O segundo webserver permitiu a previsão de propriedades tóxicas das estruturas químicas escolhidas, que são feitas através de uma consulta em seu banco de dados com valores de toxicidade determinados experimentalmente, relacionando os fármacos semelhantes ao proposto, determinando sua atividade tóxica e calculando a previsão de suas atividades.

Mais precisamente, o *SwissADME* permite especialistas, mas também inexperientes em informática química ou química computacional em prever rapidamente os parâmetros-chave para uma coleção de moléculas, contribuindo nos esforços da descoberta de novos fármacos (DAINA; MICHIELIN; ZOETE, 2017). O *LazarToxicity* é semelhante a um procedimento de leitura transversal na avaliação de risco toxicológico. O webserver cria modelos locais QSAR (relação quantitativa estrutura-atividade) para cada composto para ser previsto. Os desenvolvedores dos modelos podem escolher entre uma variedade de algoritmos para cálculo e seleção de descritores, índices de similaridade química e construção de modelos.

3. Coleta de dados

A coleta seguiu a premissa da leitura exploratória do material selecionado (leitura rápida que objetiva verificar se a obra consultada é de interesse para o trabalho). Depois foi feita uma leitura seletiva, sendo feita uma leitura mais aprofundada dos trabalhos que foram considerados relevantes para a revisão conforme descrito na primeira etapa.

4. Análise e Interpretação dos Resultados

Nesta etapa, foi realizada uma leitura analítica com a finalidade de se obter as informações contidas nas fontes, de forma que estas possibilitassem a obtenção de embasamento teórico. Mais precisamente, na parte das predições *in Silico*, os dados foram correlacionados com artigos e livros acerca dos valores obtidos nos ensaios ADMETox preditos pelos webservers.

5. Discussão dos Resultados

Categorias que surgiram da etapa anterior foram analisadas criticamente e discutidas a partir do referencial teórico relativo à temática do estudo.

5 ETIOLOGIA

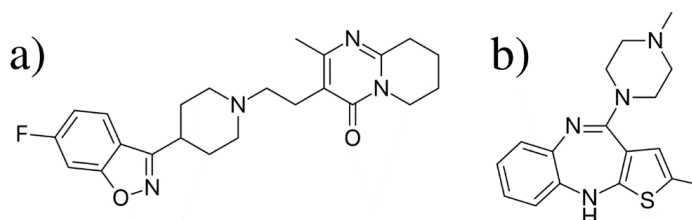
Sob a ótica etiológica, é complexo estabelecer uma causa única. Já que existe uma concordância de que são necessários fatores predispostos - sejam estes genéticos, constitucionais, bioquímicos – em coexistência com fatores ambientais para o desenvolvimento da doença. A hipótese dopaminérgica é a mais utilizada para explicar os sintomas da esquizofrenia, em que a dopamina é um neurotransmissor central liberado em vesículas encontradas nas sinapses do SNC, e que na doença estariam envolvidos os sistemas mesolímbico e mesocortical, citados na Tabela 1 que se refere às vias dopaminérgicas e suas funções (JOSÉ CÁSSIO DO NASCIMENTO PITTA, 2009). Acredita-se, através da teoria dopaminérgica (L.BRUTON; HILAL-DANDAN; KNOLLMANN, 2018), que os medicamentos antipsicóticos típicos usados para tratar a esquizofrenia produzam seus efeitos através do bloqueio e da modulação direta dos receptores pós-sinápticos da dopamina do subtipo D₂, resultando na melhora dos sintomas positivos, embora estejam associados aos EPS. Estes efeitos são resultado da alta afinidade pelos receptores dopaminérgicos no sistema nigroestriatal (responsável pelos EPS) e tuberoinfundibular (responsável pelos efeitos endocrinológicos) induzindo estas síndromes extrapiramidais (CASEY *et al.*, 2009; JOSÉ CÁSSIO DO NASCIMENTO PITTA, 2009). E que infelizmente, os antipsicóticos somente atenuam a intensidade das manifestações psicóticas agudas, sendo incapazes de curar o paciente. No entanto, através de ensaios clínicos controlados foi constatado que através de um tratamento de manutenção e de longo prazo com neurolépticos, houve redução na frequência de recidivas clínicas (SILVA, R. C. B. Da, 2006).

Tabela 1 - Vias dopaminérgicas centrais e suas ações(GRAEFF; GUIMARÃES, 2000).

Vias	Funções
Mesolímbica	Relacionada a comportamentos e emoções. Sua hiperatividade relaciona-se aos sintomas psicóticos positivos.
Mesocortical	O papel na mediação de sintomas psicóticos ainda é controverso, mas parece que seu bloqueio se associa à piora de sintomas negativos.
Nigroestriada	Coordenação de movimentos voluntários. Seu bloqueio está associado aos distúrbios motores como acatisia, distonia, tremores, rigidez e acinesia/bradicinesia e em longo prazo pode levar a discinesia tardia.
Tuberoinfundibular	Relacionada à inibição da secreção de prolactina. Seu bloqueio se associa ao aumento dos níveis desse hormônio.
Meduloperiventricular	Relacionado ao comportamento alimentar.

O bloqueio excessivo de D₂, que ocorre de forma frequente através do uso de agentes típicos de alta potência como Haloperidol, aumentam o risco de efeitos neurológicos (como rigidez muscular, bradicinesia, tremor, acatisia), pois bloqueiam receptores dopaminérgicos estriatais (SILVA, R. C. B. Da, 2006). Além disso, podem atrasar os processos mentais (bradifrenia – lentidão mental) e assim intervir nas vias de recompensa centrais, resultando em efeitos como anedonia, perda de capacidade de sentir prazer, no paciente (L.BRUTON; HILAL-DANDAN; KNOLLMANN, 2018). Com os antipsicóticos atípicos, que possuem um perfil mais amplo além do bloqueio da dopamina, também há o bloqueio dos receptores de serotonina tipo 2, sugerindo um papel da serotonina na fisiopatologia da doença. A Risperidona e a Olanzapina (Figura 1) são exemplos desses antipsicóticos e normalmente são mais efetivos que os antipsicóticos típicos, pois causam menos EPS, e especialmente a nível dos sintomas depressivos, negativos e cognitivos (MÖLLER, 2003).

Figura 1 - Estruturas químicas da Risperidona (a) e Olanzapina (b).



Fonte: PubChem

O glutamato também pode ser citado como um neurotransmissor presente no desenvolvimento da esquizofrenia, e que através da hipótese glutamatérgica, quantidades

excessivas desse neurotransmissor são liberados e exercem um efeito neurotóxico que desencadeia os sintomas da doença. Esta hipótese vem sendo relatada nos últimos anos como uma possível explicação para os sintomas esquizofrênicos. Isto posto, existem múltiplos estudos avaliando fatores genéticos, anatômicos (envolvendo neuroimagens estruturais), circuitos funcionais, neuropatológicos, neuroquímicos e neurofarmacológicos com o objetivo de melhor elucidar a doença (JOSÉ CÁSSIO DO NASCIMENTO PITTA, 2009)

Apesar da eficácia da medicação no tratamento de sintomas psicóticos, vários estudos de coorte indicam que entre 20% e 30% dos pacientes esquizofrênicos apresentam resposta inadequada ou ruim, isto é, possuem esquizofrenia refratária, em que independentemente do tratamento o indivíduo mantém sintomas agudos da doença (ELKIS; MELTZER, 2007). No episódio agudo, é importante o controle rápido dos sintomas para aliviar o sofrimento e a angústia do paciente e dos familiares. O primeiro ponto refere-se à necessidade do paciente ser internado ou não, no entanto, se ele tem suporte familiar e não existe risco para o próprio paciente, o tratamento pode ser realizado ambulatorialmente, considerando experiências anteriores com determinados medicamentos (JOSÉ CÁSSIO DO NASCIMENTO PITTA, 2009).

Ponderando o problema da esquizofrenia refratária, em que o tratamento é importante e difícil nessa subpopulação, várias abordagens foram criadas pelos clínicos com o objetivo de lidar com este desafio. Uma estratégia encontrada foi a utilização de combinar fármacos antipsicóticos atípicos, uma vez que estes estão sendo cada vez mais utilizados e distribuídos aos pacientes. Nos últimos anos, foram publicados artigos e ocorreram inúmeros testes pré-clínicos *in vitro*, e clínicos *in vivo* em modelos animais e humanos que mostraram a eficácia do uso de múltiplas substâncias em conjunto (polifarmácia) para este caso de esquizofrenia, em que o uso da combinação entre Risperidona e Olanzapina pode ser citado (LERNER *et al.*, 2000). Os estudos que indicaram esta coadministração relataram grande melhora nas características psicóticas e obsessiva-compulsivas e nenhum efeito adverso foi observado pelos pacientes - incluindo efeitos adversos extrapiramidais (EPS) - e nenhuma alteração nas contagens de glóbulos brancos foi observada (LERNER *et al.*, 2004).

6. POLIFARMÁCIA E TESTES CLÍNICOS

Os médicos continuam a enfrentar inúmeros desafios no tratamento da esquizofrenia, uma vez que os fármacos "antipsicóticos" não funcionam como fármacos "anti-esquizofrênicos" e não agem em comorbidades que podem apresentar sintomas como a ansiedade ou problemas associados, como agressividade e risco de suicídio. Frequentemente os médicos baseiam seus argumentos nas características farmacodinâmicas, farmacocinéticas ou de tolerância à diferentes

fármacos, e geralmente os psiquiatras ainda consideram a polifarmácia antipsicótica uma estratégia ineficaz (BERNARDO *et al.*, 2012). No entanto, o tratamento simultâneo com diferentes substâncias em uma estratégia de polifarmácia é sugerido por algumas diretrizes consensuais de especialistas como o último recurso após esgotar as alternativas de monoterapia nos pacientes (FARIES *et al.*, 2005).

Os estudos envolvendo a polifarmácia antipsicótica têm sido conduzidos internacionalmente em maior escala na última década, e isso pode estar associado ao fato de que se assumia que os antipsicóticos de primeira geração teriam mecanismos de ação semelhantes, o que implicaria que o uso concomitante de vários agentes não ofereceria nenhum benefício em relação à monoterapia. No entanto, a introdução dos novos medicamentos antipsicóticos "atípicos", que apresentam algumas melhorias em termos de eficácia e redução nas reações indesejadas quando comparados aos medicamentos convencionais, reavivou o interesse no uso da terapia combinada, inclusive no tratamento da esquizofrenia (LERNER *et al.*, 2004). Um estudo clínico realizado na cidade de Nova Iorque (EUA) com 796 pacientes (todos diagnosticados com transtorno de esquizofrenia, esquizofreniforme ou esquizoafetivos), no período de 1 ano, revelou que aproximadamente um terço (35,7%) dos pacientes eram tratados predominantemente com monoterapia (>300 dias). A maioria dos pacientes (57,7%) teve pelo menos um período prolongado de polifarmácia antipsicótica (>60 dias consecutivos) em que os pacientes obtiveram média de 195,5 dias em monoterapia, 155,7 dias em polifarmácia e 13,9 dias sem terapia medicamentosa (FARIES *et al.*, 2005). Neste grande estudo de análise comportamental, a polifarmácia antipsicótica foi considerada altamente prevalente e de duração prolongada nos pacientes. Como citado anteriormente, mais da metade teve um período de polifarmácia superior há 60 dias consecutivos (em que o limite máximo considerado seguro é de 60 dias quando feita a troca entre dois fármacos). Entretanto, a maioria desses pacientes continuou utilizando a combinação de fármacos e apenas 30% desses cessaram a polifarmácia nos primeiros 60 dias. Os resultados relatados sugerem que, para a maioria dos pacientes, a combinação de fármacos é uma escolha de tratamento prolongada deliberada em vez de ser uma prática temporária, breve ou não intencional (FARIES *et al.*, 2005).

Através de um artigo que discute a combinação medicamentosa antipsicótica atípica no manejo de esquizofrenia resistente ao tratamento e transtorno esquizoafetivo (LERNER *et al.*, 2004), foram encontrados dados que discutem a combinação entre Risperidona e Olanzapina, que dentre os fármacos prescritos para esta patologia estão em segundo e terceiro lugar, respectivamente, como os mais frequentemente utilizados em polifarmácia na Europa (FREUDENREICH; GOFF, 2002). A eficácia destes dois fármacos coadministrados foi referida

em três relatórios que descrevem o tratamento de um total de nove pacientes. O sucesso no tratamento de cinco esquizofrênicos resistentes foi relatado por Lerner *et al* (LERNER *et al.*, 2000). De acordo com os escores BPRS (Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica) totais relatados, todos pacientes indicaram uma redução acentuada dos sintomas positivos (25-38%) e da melhora dos sintomas negativos. Além disso, neste estudo não foram encontrados nenhuma alteração na contagem de leucócitos. Em uma observação adicional da coadministração da Risperidona e da Olanzapina, Mantonakis (MANTONAKIS; KATTAN; ZERVAS, 1998) descreve três pacientes esquizofrênicos que foram tratados após a refratariedade ao tratamento para neurolépticos clássicos e administração independente dos antipsicóticos atípicos citados. Embora os dados relativos a dois dos pacientes não tenham sido reportados, uma vez que foram tratados com a combinação por apenas um período muito curto, uma melhoria significativa foi observada nos demais pacientes.

Um estudo piloto de série de casos feito por Bork *et al* (BORK *et al.*, 1999), teve como objetivo investigar os efeitos de diferentes fenótipos de citocromos P450 (CYP) 2D6 e 3A sobre o metabolismo da Risperidona (que apresenta comportamento polimórfico diante do fenótipo 2D6) em combinação com a Olanzapina, relatando que esta combinação não modificou os níveis plasmáticos de Risperidona no sangue, apesar de um paciente ter sido considerado um metabolizador fraco (deficientes em enzimas). Esta não alteração dos níveis de Risperidona combinada com Olanzapina é considerada satisfatória, justificada ainda mais pelo fato que a Olanzapina tem um potencial muito baixo para interações medicamentosas (CASEY *et al.*, 2009; CHAN; SWEETING, 2007). Essa requer concentrações inibitórias extremamente altas em sistemas P450 (CYP), e suas vias metabólicas incluem N-glucuronidação, reduzindo sua sensibilidade geral a substâncias que podem induzir ou inibir seu próprio metabolismo via CYP ou sistemas de monooxigenase contendo flavina (FMO) (ERESHEFSKY, 1996).

Além destes citados, um relato de caso descrevendo a combinação de fármacos Risperidona-Olanzapina foi descrito por Seger e Lamberti (SEGER; LAMBERTI, 2001) uma melhora acentuada em características psicóticas e obsessiva-compulsivas. Com exceção desse último autor citado acima, em que o priapismo (ereção dolorosa e persistente) foi observado com a hipótese de ser resultado de efeitos aditivos da combinação medicamentosa (em particular com a fluvoxamina), nenhum efeito adverso foi experimentado pelos pacientes – incluindo os extrapiramidais – e nenhuma alteração dos glóbulos brancos foram observadas.

Os medicamentos antipsicóticos "atípicos" mais comumente usados, isto é, Clozapina, Risperidona e Olanzapina, exibem uma farmacologia mais complexa com atividade que afeta vários neurotransmissores. Desde que a Risperidona sucedeu à Clozapina como o segundo dos

medicamentos antipsicóticos mais novos, e foi introduzida na Europa e nos Estados Unidos em meados da década de 1990, sua adição como agente potencializador da Clozapina tornou-se comum (LERNER *et al.*, 2004). Nos últimos anos, alguns artigos foram publicados sobre o uso bem-sucedido da combinação Clozapina-Risperidona. Entretanto, a segurança dessa agregação de fármacos está aberta à discussão, principalmente pelo fato que através de alguns relatórios descreveram interações farmacocinéticas, em que a concentração da Clozapina no sangue dobrou após a adição de Risperidona (KOREEN *et al.*, 1995; LERNER *et al.*, 2004; TYSON; DEVANE; RISCH, 1995).

Embora a combinação de Clozapina-Risperidona tenha sido respaldada em alguns estudos, nem todos comprovaram a eficácia do tratamento e o banco de dados de apoio é bastante inadequado devido ao surgimento de efeitos adversos, como descrito por Freudenreich (FREUDENREICH; GOFF, 2002), que através de um artigo de revisão documentou os possíveis riscos da combinação de antipsicóticos e seus efeitos, incluindo o tipo de estudo realizado como Tratamento Prospectivo Aberto (TPA) principalmente. A avaliação de resposta foi feita a partir de escalas de avaliação da psicopatologia, como a Escala Breve de Avaliação Psiquiátrica (BPRS) e a Escala das Síndromes Positiva e Negativa (PANSS), conforme mostrado na Tabela 2 abaixo.

Tabela 2 - Estudos de eficácia de combinação de antipsicóticos atípicos na esquizofrenia.

Combinação	Tipo de Estudo	Diagnóstico	n	Escalas, dose, eficácia	Efeitos adversos
Clozapina + Risperidona (HENDERSO N; GOFF, 1996)	TPA	ER/TE	12	Escala: BPRS Dose Risperidona: 3.8 mg/dia 10/12 mostraram >20% melhora BPRS (decréscimo 11,9 pontos)	Acatisia (n=4) Hiper salivação (n=5)
Clozapina + Risperidona (DE GROOT; HECK; VAN HARTEN, 2001)	TPA	ER	12	Escala: BPRS Dose Risperidona: 5.3 mg/dia Sem melhora >20% BPRS	Hipotensão ortostática (n=1)
Clozapina + Risperidona (TAYLOR <i>et al.</i> , 2001)	TPA	ER/TER	13	Escala: PANSS Dose Risperidona: 3.0 mg/dia 7/13 mostraram >20% melhora pontuação PANSS	Agravamento da compulsão (n=1)
Olanzapina + Risperidona	TPA	ER/TE	5	Escala: BPRS Dose Olanzapina: 10-15 mg/dia	Sem efeitos adversos observados

(LERNER <i>et al.</i> , 2000)	Dose Risperidona: 1-5 mg/dia Média decréscimo 30% pontuação
-------------------------------	--

TPA: Tratamento Prospectivo Aberto; ER – Esquizofrenia refratária; TE – Transtorno esquizoafetivo; TER – Transtorno esquizoafetivo refratário.

Três ensaios abertos (DE GROOT; HECK; VAN HARTEN, 2001; HENDERSON; GOFF, 1996; TAYLOR *et al.*, 2001) foram publicados combinando Clozapina e Risperidona, em que dois deles relataram declínio de 20% no total de pontuação BPRS (com uma dose de 479 mg/dia de Clozapina). Entretanto, mesmo com a melhora obtida nas pontuações, houve efeitos adversos nos pacientes, e fez com que o paciente que teve hipotensão ortostática abandonasse o tratamento com esta combinação de fármacos. Isto posto, a utilização de Olanzapina e Risperidona descrita em um ensaio aberto (LERNER *et al.*, 2000) relatou que com a combinação destes fármacos se obteve uma diminuição de 30% da pontuação BPRS, não apresentando efeitos adversos observados, sendo desta forma, mais vantajosa.

Outros dados provenientes de relatos de casos também foram descritos por Lerner *et al* (LERNER *et al.*, 2004) e Chan et al (CHAN; SWEETING, 2007) (Tabela 3) e que nesses indicaram que 36 pacientes (18,0%) experimentaram vários efeitos adversos, 20 desses pacientes (10,0%) foram tratados com a combinação Clozapina-Risperidona. Todos os indivíduos, exceto um (com agranulocitose), continuaram com o regime de tratamento. Nestes relatos de casos também foram citadas as combinações entre Olanzapina e Risperidona, que assim como descrito por Mantonakis *et al* (MANTONAKIS; KATTAN; ZERVAS, 1998), também não apresentaram efeitos adversos e resultaram em melhora significativa nos pacientes, novamente sugerindo a eficácia do tratamento com esta combinação de fármacos (JOHN; RAPP; PIES, 1998).

Tabela 3 - Relatos de Caso da combinação de antipsicóticos atípicos na esquizofrenia.

Combinação	Tipo de estudo	Diagnóstico	n	Dose e eficácia	Efeitos adversos
Clozapina + Risperidona (KOREEN <i>et al.</i> , 1995)	RC	EP	1	Dose Clozapina: 500 mg/dia Dose Risperidona: 4mg/dia Nenhuma melhora efetiva	Crise Oculogírica
Clozapina + Risperidona (GODLESKI; SERNYAK, 1996)	RC	TE	1	Dose Clozapina: 900mg/dia Dose Risperidona: 6 mg/dia Nenhuma melhora relatada	Agranulocitose
Clozapina + Risperidona (CHONG;	RC	ER	1	Dose Clozapina: 175 mg/dia Dose Risperidona: 0,5-1,5 mg/dia Nenhuma melhora efetiva	Ritmo atrial ectópico

TAN; LEE, 1997)					
Clozapina + Risperidona (CHONG; TAN; LEE, 1996)	RC	ER	1	Dose Clozapina: 200 mg/dia Dose Risperidona: 6 mg/dia Nenhuma melhora relatada	Exacerbação de comportamento de acumulação
Olanzapina + Risperidona (JOHN; RAPP; PIES, 1998)	RC	E	5	Dose Olanzapina: 10 mg/dia Dose Risperidona: 3 mg/dia Agitação e comportamento agressivos resolvidos rapidamente	Sem efeitos adversos observados
Olanzapina + Risperidona (MANTONAKI S; KATTAN; ZERVAS, 1998)	RC	ER	3	Dose Olanzapina: 25 mg/dia Dose Risperidona: Não descrita Melhora significativa em 1 paciente	Sem efeitos adversos observados
Olanzapina + Risperidona (SEGER; LAMBERTI, 2001)	RC	E	1	Dose Olanzapina: 7,5 mg/dia Dose Risperidona: 6 mg/dia Melhora nos sintomas psicóticos e obsessivos-compulsivos	Priapismo

RC - Relato de Caso; EP – Esquizofrenia paranoica; TE – Transtorno esquizoafetivo; ER – Esquizofrenia refratária; E - Esquizofrenia.

7. HIPÓTESES PARA A EFICÁCIA DA COMBINAÇÃO DE OLANZAPINA e RISPERIDONA

Atualmente, existem justificativas possíveis que explicam a eficácia clínica observada na combinação de antipsicóticos atípicos. A primeira hipótese se baseia na influência suplementar em um espectro diferente de receptores destes fármacos. Estudos *in vitro* (MELTZER, Herbert Y.; MCGURK, 1999) demonstraram que a Risperidona está relacionada principalmente aos receptores 5-HT_{2A}, 5-HT₇, dopamina D₂, D₃, α₁, α₂-adrenérgicos e receptores H₁. Já a Olanzapina tem alta afinidade para receptores 5-HT_{2A}, 5-HT₆, M₁-M₅ e receptores H₁. É importante ressaltarmos que, o conhecimento de perfis *in vitro* das substâncias antipsicóticas atípicas pode ser insuficiente para prever seus efeitos *in vivo*, já que pode haver muitas diferenças regionais *in vivo*. Essas diferenças podem refletir na capacidade desses agentes de modular a liberação e recaptação de neurotransmissores. Os quais eles são geralmente antagonistas, mas as vezes agonistas, por meio de ações diretas ou indiretas. No entanto, mesmo com essas limitações, parece haver justificativas plausíveis para explicar os dados coletados em ensaios clínicos.

Assim sendo, a coadministração de dois fármacos antipsicóticos atípicos pode aumentar a atividade psicotrópica, quer faltando a atuação em um dos pares neurotransmissores citados acima ou necessária para facilitar um efeito aditivo do outro. Como descrito em sua etiologia, a esquizofrenia é uma patologia de distúrbio heterogêneo, em que a gestão farmacológica pode exigir influência de vários receptores. Consequentemente, a adição de outro medicamento antipsicótico atípico pode fornecer um espectro complementar de ação nos receptores, aprimorando a eficácia (LERNER *et al.*, 2004).

A ocupação ideal do receptor D₂ da dopamina deve ser de 70% ou mais para obter eficácia máxima dos medicamentos antipsicóticos (FREUDENREICH; GOFF, 2002). A combinação de antipsicóticos pode levar um subgrupo de pacientes refratários ou parcialmente responsivos (que requerem níveis mais altos desta ocupação) a alcançarem níveis ideais de ocupação do receptor D₂. A Olanzapina encontra vantagens em relação à sua ocupação em receptores dopaminérgicos D₂, pois é sustentada acima de 70%, semelhante à Risperidona e diferente das ocupações frouxas do receptor, encontradas nos fármacos Clozapina e Quetiapina. A ocupação do receptor D₂ é um processo dinâmico determinado, em parte, pela constante de dissociação do fármaco e as concentrações relativas do fármaco e dos receptores. A Olanzapina possui uma constante de dissociação intermediária, que pode produzir esses níveis de ocupação em D₂ em doses diárias de 30-40 mg, no entanto tem uma probabilidade maior de efeitos adversos extrapiramidais e de elevação da prolactina.

Um estudo controlado descreveu uma tendência de maior eficácia em pacientes resistentes ao tratamento quando a dose de Olanzapina foi aumentada de 19,6 para 30,4 mg por dia (KAPUR *et al.*, 1998). Os dados encontrados estão de acordo com as características do fármaco, pois como esse possui uma baixa biodisponibilidade (40%) devido ao metabolismo hepático de primeira passagem e baixa permeabilidade para o cérebro devido ao efluxo pelas glicoproteínas P, necessitando assim de maior dose e frequência de dosagem quando comparada à posologia convencional de 5mg a 20mg, com uma dose inicial recomendada de 15mg (ABOU EL ELA *et al.*, 2010; UK; LILLY, 2013).

Outro argumento plausível para a terapia combinada recai no objetivo de atingir uma vasta gama da atividade dos receptores presentes no córtex cerebral, no sistema límbico, no corpo estriado, na porção ventral do hipotálamo e na hipófise anterior, ao invés de otimizar apenas a ocupação dopaminérgica D₂. Atuando assim no controle de humor, emoção e comportamento, fatores altamente ligados à síndrome esquizofrênica em que a combinação de fármacos desta categoria só faz sentido se o agente típico contribuir com um efeito terapêutico mediado por

outros mecanismos e não o bloqueio do receptor D₂ dopaminérgico (FREUDENREICH; GOFF, 2002).

Os agentes atípicos têm seu mecanismo diferenciado diante dos agentes convencionais devido a sua afinidade relativa pelos receptores 5HT_{2A} da serotonina em relação à afinidade D₂ da dopamina, mas diferem entre eles mesmos tanto na atividade em outros subtipos de receptores de serotonina (por exemplo a Risperidona está associada a 5-HT_{2A}, 5-HT₇ e a Olanzapina a 5-HT_{2A}, 5-HT₆) bem como na atividade em receptores adrenérgicos e muscarínicos (já que a Risperidona está associada a α_1 , α_2 -adrenérgicos e a Olanzapina a M₁-M₅ muscarínicos) (BYMASTER *et al.*, 1997).

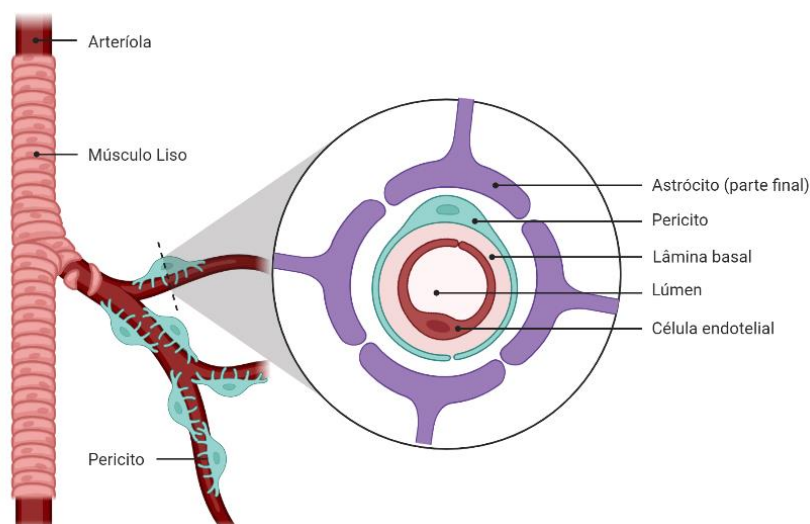
A associação de agentes antipsicóticos pode permitir que os médicos minimizem os efeitos adversos associados às doses mais altas de um único fármaco, enquanto mantém a eficácia pelo uso de doses mais brandas de dois medicamentos que diferem nos perfis de efeitos indesejados. Como os encontrados nas doses mais altas de Olanzapina em torno de 30-40 mg/dia, que tem uma maior probabilidade de efeitos como ganho de peso, hipotensão, sonolência e aumento da prolactina. A associação de doses mais baixas da Olanzapina + Risperidona foi relatada nos ensaios *in vitro* e *in vivo* citados nas seções anteriores, em que a dose de Olanzapina foi em média 12,4 mg (bem abaixo de 30 mg) e da Risperidona 4,8 mg. Acredita-se que os efeitos indesejados derivados de ambas as substâncias não ocorreram devido a essa diminuição da dose e ainda houve o benefício terapêutico dos dois fármacos. Portanto, acredita-se que através das hipóteses e justificativas descritas, é relevante para a escolha dos dois fármacos estudados neste trabalho.

8. TRANSPORTE DE FÁRMACOS ATRAVÉS DA BARREIRA HEMATOENCEFÁLICA

O cérebro é o ponto central de diversificada matriz de atividade fisiológica, ele integra informações acerca do ambiente externo com sinais do ambiente interno para executar atividades próprias. Devido a essa atividade essencial que ocorre a nível neuronal, é fundamental que o ambiente químico em que essas células atuam seja regulado de forma precisa (CRUMBIE; GOFFIN; CHAVES, 2021). A barreira hematoencefálica (BHE) tem como função primária conferir esta regulação. Ela consiste em um impedimento biológico de células que configuram a principal interface entre o sangue e o fluido intersticial que recobre a conexão sináptica do parênquima cerebral (RADAIC; MATINS-DE-SOUZA, 2020). É responsável por proteger o cérebro de toxinas, parasitas e diversos efeitos nocivos através de atributos que permitem o regulamento do movimento de moléculas, íons e células entre o sangue e o sistema nervoso central (SNC) (DANEMAN; PRAT, 2015; PARDRIDGE, 2012; PATEL; PATEL, 2017).

As três células principais que constituem a BHE são: células endoteliais, os pericitos e os astrócitos, ilustradas na Figura 2. A primeira delas é responsável por formar o túbulo capilar, e na BHE, tem a propriedade exclusiva de regular o movimento dos íons, células e moléculas entre o sangue e o cérebro. Quando comparada a outras células endoteliais de outras partes do corpo, elas estão ancoradas umas às outras por zônulas de oclusão e junções de oclusão, como por zônulas de adesão. A primeira oferece suporte estrutural para a parede endotelial, enquanto a última conecta fisicamente as células adjacentes. Deste modo, o endotélio é considerado uma barreira impermeável entre o lúmen capilar e o tecido capilar. Os pericitos são células que se encontram na superfície abluminal do tubo endotelial microvascular e tem a capacidade de contrair o diâmetro capilar, regulando o fluxo sanguíneo capilar. Como resultado, a contratilidade regula também a quantidade de fluxo sanguíneo através dos capilares, melhorando a BHE. Ademais, algumas teorias indicam que os pericitos não só promovem a formação das junções de oclusão, mas também inibem a produção de substâncias responsáveis pela permeabilidade vascular. Por último, os astrócitos podem ser definidos como células ramificadas compostas por corpos celulares encontradas na substância branca (astrócitos fibrosos) e na cinzenta (astrócitos protoplasmáticos) (CRUMBIE; GOFFIN; CHAVES, 2021). Eles são considerados o principal tipo de célula glial que fornece uma ligação entre o circuito neuronal e os vasos sanguíneos, e são responsáveis também pela homeostase da água no cérebro (DANEMAN; PRAT, 2015).

Figura 2 - Sistema vascular cerebral.



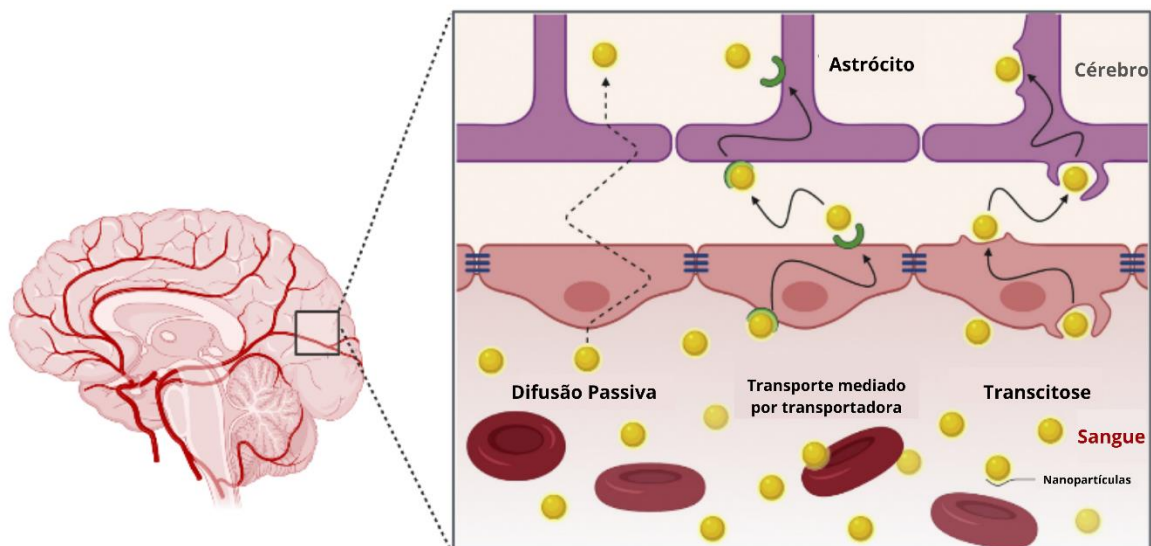
Fonte: Pedro Leardin Silveira. Criado em Biorender.com

A partir destas características e de sua constituição, a BHE é considerada uma barreira eficiente no que tange à regulação da entrada de diferentes substâncias, incluindo a moléculas terapêuticas (CHEN; LIU, 2012). Devido a este aspecto, diversos fármacos para o tratamento de patologias do SNC não conseguem a eficácia necessária para se tornarem medicamentos e

entrarem no mercado comercial, pois são incapazes de cruzar a BHE (PATEL; PATEL, 2017). Estima-se que 98% de todas as moléculas pequenas não são transportadas através da BHE (PARDRIDGE, 2012). Novas abordagens são necessárias (THOMSEN; THOMSEN; MOOS, 2015) para permitir que fármacos direcionados ao SNC tenham maior biodisponibilidade. Nesse contexto, as nanopartículas são uma alternativa para o carregamento de moléculas para o SNC e o papel dessa tecnologia será discutido posteriormente.

Existem três vias principais pelas quais os sistemas de entrega de fármacos podem usar para cruzar a BHE: a difusão passiva, transporte mediado por carreador e vias de endocitose/transcitose (PATEL; PATEL, 2017) como ilustrado na Figura 3. Os fármacos psicoativos habitualmente atravessem a BHE por difusão passiva devido às características lipofílicas convenientes e do pequeno peso molecular, mas também podem ser transportadas por rotas transcelulares, ao passo que os agentes solúveis em água são comumente conduzidos por transporte mediado por carreadores ou vias de endocitose/transcitose, essas mais complexas que as demais rotas (PARDRIDGE, 2012). Assim sendo, para um fármaco antipsicótico cruzar a BHE, esse deve ter um certo nível de lipofilicidade. No entanto, esta condição de lipofilicidade normalmente resulta em baixa concentração de solubilidade aquosa, o que pode provocar problemas de biodisponibilidade e distribuição dos medicamentos.

Figura 3 - Três vias principais pelas quais os sistemas de distribuição de moléculas (representadas pelas esferas amarelas) podem utilizar para atravessar o BHE: difusão passiva, transporte mediado pelo transportador e vias de endocitose/transcitose.



Fonte - Imagem adaptada de (RADAIC; MATINS-DE-SOUZA, 2020) e editada em Biorender.com

9. PAPEL EMERGENTE DA BHE PARA A NANOTECNOLOGIA

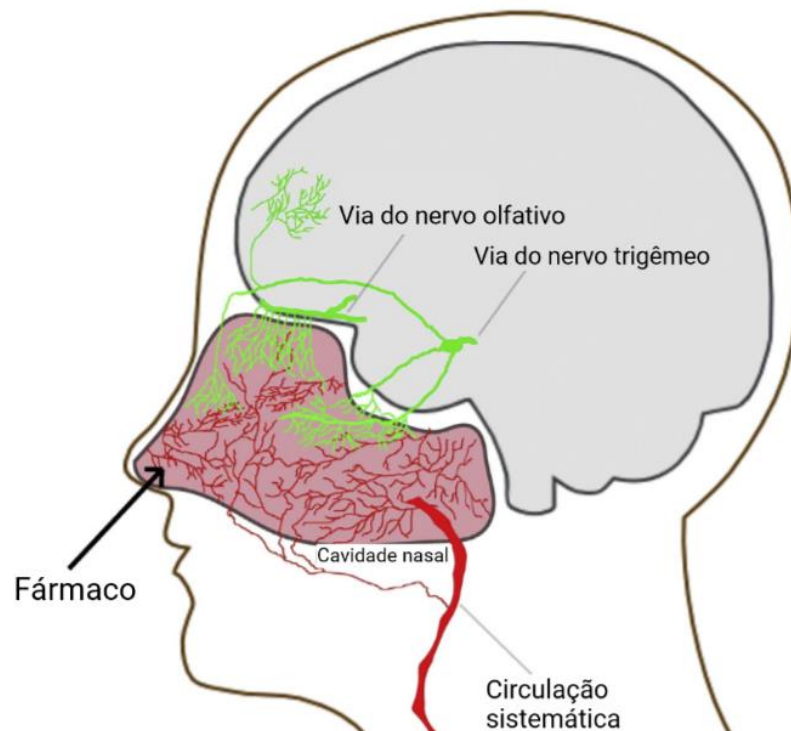
A barreira hematoencefálica (BHE) é um obstáculo ao transporte de substâncias exógenas para o cérebro e isso representa um desafio para o desenvolvimento de carreadores de fármacos

com nanopartículas específicas com o objetivo de superar essa barreira (DHURIA; HANSON; FREY, 2010; PARDRIDGE, 2007). As nanopartículas atuam como carreadores de fármacos (seja na rota oral, intravenosa, intranasal, etc.) a fim de aumentar a probabilidade das moléculas atingirem o sítio ativo, o que pode incrementar a eficácia terapêutica e permitir a redução da dose devido à redução prematura do fármaco no organismo (SINGH; LILLARD, 2009).

A grande maioria dos medicamentos antipsicóticos atualmente comercializados são fornecidos nas vias orais ou injetáveis. Apesar da disponibilidade de formas orais e parentais, existe uma necessidade de vias alternativas de administração que aumentem a tolerância e melhorem a adesão do paciente. Através de uma visão farmacocinética, muitos antipsicóticos não podem ser administrados por via oral, devido à baixa biodisponibilidade causada pela degradação enzimática no trato gastrointestinal e efeitos hepáticos de primeira passagem. Além de que as formulações de medicamentos injetáveis nem sempre estão disponíveis para todos os medicamentos, devido ao fato da falta de solubilidade aquosa e propriedades físico-químicas inadequadas (KATARE *et al.*, 2017). Entre as rotas de administração de fármacos disponíveis, podemos destacar a via intranasal, em que esta fornece inúmeras vantagens como a sua não invasividade, rápida absorção (especialmente para fármacos lipofílicos), indolor, autoadministração pelo paciente, biodisponibilidade aprimorada para medicamentos extensivamente metabolizados pelo fígado ou degradados enzimaticamente no trato gastrointestinal (TGI) (KÖKSAL; PENEZ, 2015) e uma potencial entrega direta de substâncias ao cérebro, o que poderia contornar a BHE.

Nanopartículas carregadas com fármacos antipsicóticos têm sido testadas em várias rotas de administração, no entanto, a via intranasal (Figura 4) oferece o caminho mais rápido para o cérebro e a maior biodisponibilidade neural quando comparada à via oral. Este efeito é atribuído principalmente à captação direta de nanopartículas pelas células nervosas olfativas, levando diretamente ao bulbo olfativo, ou via transporte de nanopartículas através do epitélio olfativo, ganhando ingresso direto ao maior número de junções endoteliais com acesso à circulação neural (KUMAR *et al.*, 2008; SINGH; LILLARD, 2009; UGWOKE *et al.*, 1999).

Figura 4 - Vias de transporte do fármaco da cavidade nasal para o cérebro e para a circulação sistêmica. *Nervos e terminações nervosas foram representados em verde, enquanto os vasos sanguíneos são representados em vermelho.*

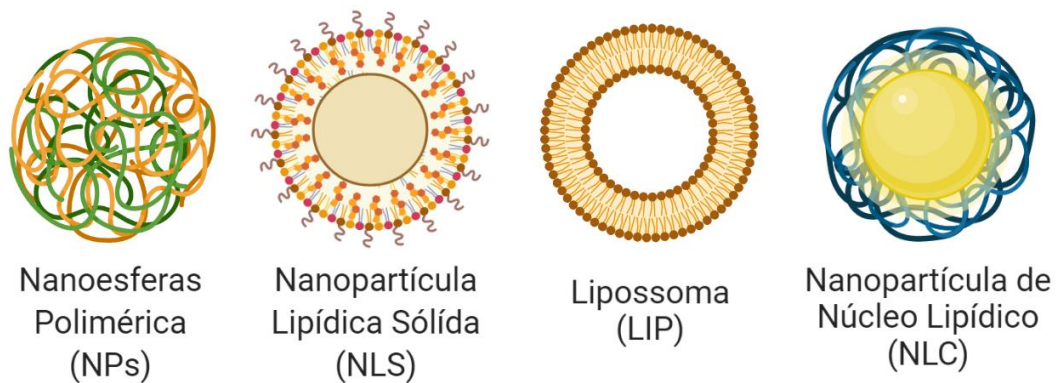


Fonte: Imagem adaptada de (KATARE et al., 2017) e editada em Biorender.com.

Uma estratégia promissora para a contornar a barreira hematoencefálica é a utilização de nanopartículas de núcleo lipídico (NLC), compostas por um núcleo oleoso e uma casca polimérica. Esses carreadores apresentam características interessantes devido à alta capacidade de carga da fase oleosa, estabilidade e funcionalização da superfície (BOU *et al.*, 2020) oferecendo grandes benefícios para entrega direta de fármacos na via direta nariz-cérebro. As NLCs são geralmente compostas por uma combinação de monoestearato de sorbitano e triglicerídeo de cadeia média no núcleo, juntamente com um polímero e o polissorbato 80 na interface entre a parede polimérica e o meio aquoso dispersante (JÄGER *et al.*, 2009; SILVA, M. C., 2020). O uso dessas nanocápsulas poderia oferecer benefícios como o aumento da biodisponibilidade cerebral, reduzindo os efeitos adversos e a dose necessária utilizada. Além disso, preconiza-se que a liberação controlada ao longo do tempo causa menos efeitos indesejados comparada a doses integrais das formulações convencionais. Além das NLCs, outros nanossistemas podem ser utilizadas para carrear fármacos antipsicóticos, como as nanopartículas poliméricas (NPs), nanopartículas lipídicas sólidas (NLS) e as lipossomas (LIP) (Figura 5). O Eudragit RL-100 (EU-RL) é um polímero carregado positivamente utilizado para preparar

nanopartículas (NPLs) mucoadesivas para administração por via nasal, pois aumenta a interação entre mucina e NPLs. O maior tempo de residência das nanopartículas na cavidade nasal aumenta a interação no local de administração, e pode significar incremento na biodisponibilidade do fármaco, visto que é documentado que o *clearance* na cavidade nasal é rápido, que ocorre entre 10 e 20 minutos (DABHI; SHETH, 2014; TRATNJJEK *et al.*, 2021).

Figura 5 - Nanossistemas utilizados para carrear fármacos antipsicóticos.



Fonte: Pedro Leardin Silveira. Criada com Biorender.com

Soluções aquosas não são adequadas como formulações intranasais, já que ocorre uma rápida depuração da cavidade nasal que pode resultar em perda do fármaco. Uma formulação de hidrogel termorreversível contendo as nanocápsulas é mais viável e conveniente para a medicação intranasal, pois é um líquido à temperatura ambiente e se transforma em gel à temperatura corporal (BALAKRISHNAN *et al.*, 2015; SALATIN *et al.*, 2020).

Tabela 4 - Resumo de nanopartículas e materiais usados para administração de antipsicóticos.

Fármaco utilizado	Tipo de Nanopartícula	Materiais	Referência
Olanzapina	NP	PLGA	(SEJU; KUMAR; SAWANT, 2011)
	NLS	GMS + Tween® 80	(JOSEPH <i>et al.</i> , 2017)
	NLS	GMS ou GTP	(NATARAJAN <i>et al.</i> , 2017)
	NLS	GMS ou AS	(SOOD <i>et al.</i> , 2013)
Risperidona	NP	PLGA	(MUTHU <i>et al.</i> , 2009; PANDA <i>et al.</i> , 2016)
	NP	PCL	(MUTHU; SINGH, 2008)
	NP	PCL + PVA	(ALZUBAIDI <i>et al.</i> , 2017)
	LIP	Estearilamina + MPEG-DSPE	(NARAYAN <i>et al.</i> , 2016)

NP: Nanopartícula polimérica, NLS: Nanopartículas lipídicas sólidas, LIP: Lipossomas.

A utilização de nanopartículas carregadas com antipsicóticos (Tabela 4) pode ser exemplificada através de um dos fármacos citados aqui nesse trabalho, a Olanzapina. Foram encontrados dados que comprovaram a estabilidade dessa molécula encapsulada em nanopartículas preparadas pelo processo de rápida expansão da solução supercrítica (RESS), por ele ser pouco solúvel em água, com consequente aumento da taxa de dissolução. A estabilidade da suspensão foi dada por impedimento estérico ou estabilização eletrostática segundo os autores (PAISANA *et al.*, 2016). Outras publicações, como a de Seju (SEJU; KUMAR; SAWANT, 2011) discutem a encapsulação desse fármaco em nanopartículas poliméricas (NPs) produzidas com PLGA (poli(ácido láctico-co-ácido glicólico) em soluções intranasais com entrega direta, com o objetivo de direcionar ao cérebro e fornecer a liberação sustentada da substância. Os resultados obtidos pelo autor documentaram nanopartículas com diâmetros médios de 90 nm (em que é sabido que diâmetros entre 1 e 500nm conseguem ultrapassar a BHE (SUN *et al.*, 2016)) e eficiência de encapsulação maiores que 70%. Estudos de liberação revelaram um padrão de liberação bifásico composto por um *burst* inicial de 25,69% nas primeiras 7h e uma liberação sustentada seguida de 43,26% em 120h (SUN *et al.*, 2016). A formulação com nanopartículas carregadas com Olanzapina, demonstraram através de estudo farmacocinéticos *in vivo*, aumento de 6,35 e 10,86 vezes de captação de nanopartículas

administradas por via IN do que a solução do fármaco administrada por via IV e IN, respectivamente. A difusão *ex vivo* através da mucosa nasal de ovelhas apresentou após 210 min de ensaio um máximo de $13,21 \pm 1,59\%$ de difusão da concentração teórica do fármaco encapsulado em nanopartículas de PLGA. O estudo histopatológico da mucosa nasal de ovelhas não mostrou nenhum efeito adverso significativo das nanopartículas carregadas com Olanzapina. Os resultados obtidos provaram que a Olanzapina poderia ser transportada diretamente para o cérebro após a administração IN de nanopartículas, aumentando a concentração no cérebro e consequentemente contribuindo na melhoria do tratamento de distúrbios do SNC, como a esquizofrenia (SEJU; KUMAR; SAWANT, 2011).

A Olanzapina apresenta alto volume de distribuição (aproximadamente 1000 L) e amplo metabolismo hepático de primeira passagem via citocromo P450, como citado em parágrafos anteriores, que apenas uma fração do fármaco chega ao tecido alvo (RADAIC; MATINS-DE-SOUZA, 2020). Devido a isso, para serem eficazes doses maiores do fármaco são necessárias podendo causar efeitos indesejados. Em estudo de revisão da literatura, foram encontradas nanopartículas lipídicas desenvolvidas por Joseph (JOSEPH *et al.*, 2017), que obtiveram duas formulações de nanopartículas lipídicas sólidas (NLS) utilizando monoestearato de glicerol (GMS) – revestidas com polissorbato 80 (Tween® 80) ou não - para entrega de Olanzapina pela técnica de homogeneização por ultrassonicação. Inesperadamente, as nanopartículas revestidas foram capazes de encapsular a substância de interesse de forma semelhante à não revestida (72,96% e 74,51% respectivamente), o que pode indicar que a Olanzapina foi solubilizada pelo núcleo lipídico e não se ligou à superfície da nanopartícula. Obteve-se em ambas as formulações o padrão de liberação controlada de até 48 h comparado ao fármaco livre. Outro dado importante a ser citado é que a utilização de polissorbato 80 é comumente escolhida para ensaios *in vivo*, visto que foi relatado que nanopartículas com esse surfactante estendem o tempo de circulação no sangue, diminuindo a captação pelo retículo-endotelial em via de administração IN (ESPOSITO *et al.*, 2015).

Do mesmo modo, outros autores também desenvolveram formulações NLS para entrega da Olanzapina. Nataraj *et al* (NATARAJAN *et al.*, 2017) produziu uma versão utilizando monoestearato de glicerol (GMS) ou tripalmitato de glicerina (GTP), enquanto Sood *et al* (SOOD *et al.*, 2013) produziram NLSs utilizando GMS ou ácido esteárico (AS). A partir dos dados, descobriu-se que a ordem da eficiência de encapsulação da Olanzapina foi: AS-NLS < GMS-NLS < GTP-NLS. As diferenças encontradas são devidas à estrutura física dos lipídios envolvidos dentro do núcleo lipídico. GTP contém três cadeias de carbono alifáticas ligadas entre si pela porção glicerol, enquanto GMS e AS contêm apenas uma cadeira de carbono alifática.

Devido a isso, as moléculas de GTP promoveriam um núcleo menos ordenado, promovendo imperfeições maiores dentro do núcleo da nanopartícula do que GMS e AS, abrindo mais espaço para incorporação de Olanzapina entre os ácidos graxos (RADAIC; MATINS-DE-SOUZA, 2020).

No caso do fármaco Risperidona, foram criadas formulações nanoestruturadas contendo PLGA (MUTHU *et al.*, 2009; PANDA *et al.*, 2016), PCL (MUTHU; SINGH, 2008), uma mistura de PGLA, PCL + álcool polivinílico (PVA) (ALZUBAIDI *et al.*, 2017) e lipossomas modificadas por revestimento de estearilamina e fosfolípídeo PEG com ácido graxo C18 estearoil saturado (ácido octadecanóico) (MPEG-DSPE)(NARAYAN *et al.*, 2016) com objetivo de melhorar a distribuição do fármaco e superar as suas desvantagens. Esse, tem como característica ser praticamente insolúvel em água e sofre metabolismo de primeira passagem de forma significativa, obtendo como consequência baixa biodisponibilidade e meia-vida plasmática (aproximadamente 3h) (MUTHU; SINGH, 2008). Comparando as formulações citadas, as nanopartículas poliméricas obtiveram eficiência de encapsulação da Risperidona maior que as lipossomas. Os dados encontrados acerca da eficiência de encapsulação relataram valores de 6 lotes independentes *com* variações na concentração do fármaco e do polímero, sendo os valores mínimos e máximos encontrados entre 86,6% e 95,10% para as formulações de PLGA, 81,4% a 85,4% para as formulações de PCL, e 29,46% a 49,60% para a formulação lipossomal. É importante citar que mesmo as formulações de misturas poliméricas (PLGA, PCL, PVA) apresentaram valores maiores de eficiência de encapsulação (59,02% a 83,30%) do que a formulação lipossomal. Tal resultado decorre da organização microscópica do lipossoma, uma vez que essa é a única partícula com núcleo hidrofílico e, como consequência direta, há menor quantidade de Risperidona presente no núcleo lipossomal, visto que se trata de um fármaco mais lipofílico.

Houve divergências em relação aos valores encontrados na liberação do fármaco, em que uma formulação de PLGA liberou 19% a 34% de fármaco nos primeiros 3 dias, com liberação gradual totalizando 82% nos 7 dias seguintes (PANDA *et al.*, 2016). Outras formulações de PLGA (MUTHU *et al.*, 2009), PCL (MUTHU; SINGH, 2008) e lipossomal (NARAYAN *et al.*, 2016) liberaram de 40% a 60% do medicamento nas primeiras 2h a 4h. Dentre os dados encontrados apenas a segunda formulação de PLGA demonstrou perfil de liberação controlada, liberando 71% a 97% do medicamento. As discrepâncias nos valores ocorreram mesmo dentre a mesma matriz das nanopartículas, que podem ser explicadas devido à divergente viscosidade do PLGA quando produzido por métodos distintos, como a secagem por pulverização (PANDA *et*

al., 2016) e método de nanoprecipitação (MUTHU *et al.*, 2009). Através do primeiro método citado, pode ser formado um polímero mais viscoso, limitando a motilidade do fármaco e retardando da liberação da Risperidona.

Não obstante, o padrão de liberação entre a formulação de PCL foi muito diferente comparado a formulação de PLGA por secagem por pulverização, em que a divergência pode ser devido à eficiência da solvatação da Risperidona em ambas as matrizes poliméricas. Elas também obtiveram uma viscosidade mais próxima do valor encontrado pela formulação de PLGA feita a partir de nanoprecipitação, proporcionando uma maior liberação do fármaco. Diante dos experimentos *in vivo*, duas formulações - a mistura PLGA, PCL e PVA (ALZUBAIDI *et al.*, 2017) e as lipossomas (NARAYAN *et al.*, 2016) – foram capazes de aumentar as concentrações plasmáticas (CP) e o tempo máximo (t_{max}) da Risperidona em 1,9 vezes em soro de coelho e 6 vezes em soro de ratos *Wistar*. Outras duas formulações – PLGA (MUTHU *et al.*, 2009) e PCL (MUTHU; SINGH, 2008) – foram responsáveis por reduzir de forma significativa a pontuação de catalepsia em ratos *Wistar* nas primeiras 4h e 8h após injeção subcutânea. Mais precisamente, as formulações de PCL causaram redução significativa a psicose induzida por apomorfina em camundongos albinos suíços por 72h e com menos EPS comparado ao controle, enquanto a substância livre foi capaz de inibir a psicose induzida apenas por 8h. Inferindo que, através dos dados obtidos esse tipo de formulação pode ser usado para aumentar a eficácia terapêutica de fármacos pouco solúveis (MUTHU; SINGH, 2008), e espera-se que a obtenção bem-sucedida da liberação prolongada da Risperidona com biodisponibilidade melhorada maximize a adesão dos pacientes à terapia com antipsicóticos e minimize o risco de recaída e abandono de tratamento durante a terapia de manutenção (ALZUBAIDI *et al.*, 2017).

Além dos artigos citados, foram encontrados dados que mostram que a Risperidona deve ser refrigerada quando for administrado na forma de injeção intramuscular em temperaturas entre 2 e 8° C para evitar degradação. Sem refrigeração, pode ser armazenado em temperaturas não superiores a 25° C por não mais de sete dias (VARMA, 2005). No entanto, quando é feita uma nanoemulsão com este fármaco, os autores relatam que existe uma estabilidade físico-química do fármaco durante 4 meses de armazenamento a 25°C, e espera-se que o mesmo ocorra com as nanopartículas de núcleo lipídico (DORDEVIC *et al.*, 2015).

Para qualquer novo candidato a medicamento para o SNC, deve ser avaliado a sua permeabilidade na BHE (VILAR; CHAKRABARTI; COSTANZI, 2010). Deste modo, uma abordagem semelhante deve ser feita para compreender plenamente o potencial das nanopartículas e sua permeabilidade, com o objetivo de obter um sistema de entrega de substâncias psicoativas efetivo em toda barreira hematoencefálica (RADAIC; MATINS-DE-

SOUZA, 2020). Existem dois padrões ouro utilizados para estimar esse parâmetro, o primeiro deles calcula a razão logarítmica da concentração do fármaco no cérebro pela concentração do fármaco no sangue (Log BB), e o segundo padrão calcula o produto de superfície de permeabilidade (Log PS) (SHITYAKOV *et al.*, 2013; VILAR; CHAKRABARTI; COSTANZI, 2010). O Log BB relata a extensão geral da exposição do cérebro ao fármaco em um estado estacionário, ao passo que o Log PS é um método de perfusão do cérebro e fornece uma medição direta aparente da BHE. Esse possui descritores de superfície polar (PS), muito úteis na previsão de propriedades de transporte de substâncias (SHITYAKOV *et al.*, 2013).

Dentre os autores citados, apenas Esposito (ESPOSITO *et al.*, 2015) avaliou a permeação da BHE de suas nanopartículas, mostrando que esses parâmetros não são comumente avaliados, devido a sua complexidade e custo. Por este ângulo, a modelação computacional pode ajudar a elucidar e avaliar as variáveis da BHE, prevendo a permeabilidade do fármaco *in silico* (SHITYAKOV *et al.*, 2013; VILAR; CHAKRABARTI; COSTANZI, 2010).

10. AVALIAÇÃO *IN SILICO* DOS FÁRMACOS E SUA PENETRAÇÃO NA BHE

Os modelos *in silico* para interação de fármacos com a barreira hematoencefálica (BHE) têm como objetivo predizerem a penetração e a permeabilidade cerebral de fármacos na BHE. Eles baseiam-se em parâmetros como ligações de hidrogênio, solubilidade lipídica e peso molecular (PARDRIDGE, 2004). A maioria dos modelos utiliza o Log BB como índice de permeabilidade da BHE, em que BB é igual a razão da concentração do fármaco no cérebro pela concentração no sangue em um ponto de tempo definido, como 60 min após a administração do fármaco. A validade desse parâmetro foi discutida por Martin (MARTIN, 2004) numa edição da *Drug Discovery Today*, em que ele sugeriu que o Log (BB) deixasse de ser utilizado na previsão da penetração da BHE. Sua discussão discorreu no fato que o BB é o volume de distribuição determinado principalmente pela ligação plasmáticas de fármacos no cérebro e tampouco pela penetração na BHE. Isto posto, fármacos diferentes poderiam ter valores de Log (BB) comparáveis, mas diferem na permeabilidade da BHE em dez vezes. Assim, qualquer indústria farmacêutica que creia fielmente nos valores deste parâmetro corre o perigo de seguir resultados ruins e de faltar resultados promissores para os fármacos.

Atualmente os parâmetros alternativos a serem utilizados para calcular a permeabilidade da BHE incluem fibras de microanálise intracerebral, aferição das concentrações de fármacos no líquido cefalorraquidiano cerebral (LCR) e modelos *in vitro* da BHE que meçam o produto de superfície de permeabilidade (PS). Mesmo com essas alternativas apresentadas, pode ser demonstrado que nenhum destes parâmetros confere vantagens sobre o Log (BB), a única

metodologia fiel da permeabilidade da BHE é a quantificação *in vivo* do produto PS. Em que esse método inclui procedimentos como injeção arterial carotídea e/ou infusão, ou injeção intravenosa quantitativa, as quais são em um período com estimativas simultâneas da área do plasma sob a curva de concentração (CARPENTER *et al.*, 2014).

A ocupação dos receptores de fármacos no cérebro é a principal função relacionada aos efeitos desses no local. A saturação do receptor por um fármaco é uma função da substância livre nas células cerebrais, e não sua concentração total que é refletida no Log (BB). A concentração total é a soma do fármaco livre e da ligada às proteínas plasmáticas do cérebro. No momento atual, o melhor índice de permeabilidade da BHE é através do produto PS, que tem unidades $\mu\text{L min}^{-1}\text{g}^{-1}$ e é uma medida de depuração unidirecional do sangue para o cérebro, cruzando a barreira hematoencefálica. Esse parâmetro prevê o nível de fármaco livre no cérebro, pois o nível é determinado pela concentração da substância total no plasma, o produto PS e no caso de fármacos ligados às proteínas plasmáticas, a fração de substância que está biodisponível para o transporte cerebral (PARDRIDGE, 2004).

As medidas *in vitro* têm valores menores que as *in vivo*, pois o último possui um aprimoramento nos mecanismos de dissociação que atuam dentro do compartimento capilar cerebral (PARDRIDGE, 2011). As empresas farmacêuticas utilizam métodos como diálise de equilíbrio ou ultrafiltração para medir a fração de fármaco livre que está no plasma. É interessante citar que se um fármaco possui >95% de ligação às proteínas plasmáticas, usualmente ele é descartado como um candidato líder e promissor, pois o fármaco é impedido de entrar no cérebro por ligação restritiva às proteínas plasmáticas.

11. A REGRA DOS CINCO DE LIPINSKI

Uma grande diversidade de métodos *In Silico* compartilham o objetivo de prever os parâmetros de ADME a partir da estrutura molecular. Digno de nota, o trabalho pioneiro de Lipinski (DAINA; MICHIELIN; ZOETE, 2017) examinou compostos ativos por via oral para definir faixa físico-químicas para uma alta probabilidade de ser um fármaco oral. Esta chamada regra dos cinco, ou *rule of five* (RO5) demarcou a relação entre os parâmetros farmacocinéticos e físico-químicos. Que tem como objetivo auxiliar os químicos medicinais nas decisões relacionadas às modificações químicas, reduzindo assim o número de compostos preparados com propriedades químicas indesejadas, classificando-os como bons fármacos.

De acordo com a RO5 são propriedades moleculares importantes: o log P, o número de doadores de ligações de hidrogênio, o número de aceptores de ligações de hidrogênio, o peso molecular, bem como, os pontos de interação para os principais alvos de fármacos, como os

ligantes de receptores acoplados à proteína G, inibidores de cinases, moduladores de canais iônicos e receptores nucleares (DOS ANJOS SANTOS; DE ASSIS GONSALVES; ARAÚJO, 2018; LIPINSKI *et al.*, 2001).

A RO5 sugere que a má absorção ou permeação é mais provável ocorrer quando a molécula possui mais que 5 doadores de ligação de hidrogênio, mais que 10 aceptores e hidrogênio, peso molecular maior que 500 Daltons e log P calculado maior que 5, sendo todos parâmetros múltiplos de cinco. Aprimoramentos também foram feitos ao longo dos anos, como extensões para melhorar as estimativas de toxicidade, assim sendo, as moléculas promissoras a fármacos devem possuir log P na faixa de -0,4 a +5,6; refratividade molar de 40 a 130 m³ mol⁻¹; peso molecular de 180 a 500 Daltons; número de átomos de 20 a 70; superfície polar não superior a 140 Å² e menos que 10 ligações rotativas (DOS ANJOS SANTOS; DE ASSIS GONSALVES; ARAÚJO, 2018; VEBER *et al.*, 2002).

12. AVALIAÇÃO IN SILICO DOS FÁRMACOS E SUA PENETRAÇÃO NA BHE

Foram feitas predições ADME (absorção, distribuição, metabolização e excreção) e toxicológicas através do webserver *SwissADME* (DAINA; MICHIELIN; ZOETE, 2017), para os fármacos Risperidona e Olanzapina (Tabela 5). O primeiro apresentou lipofilicidade (Log P) de 4,08 e hidrossolubilidade (Log S) de -4,20 sendo classificado como moderavelmente solúvel. Esse possui grande absorção no sistema gastrointestinal (GI), é permeável através da barreira hematoencefálica (BHE), possui interação com várias isoenzimas CYPs (CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4), e não viola nenhuma regra de Lipinski, sendo assim considerando um bom fármaco, conceito discutido no tópico anterior sobre a regra dos cinco (R05).

Os ensaios pré-clínicos foram feitos a partir do webserver *LazarToxicity* (MAUNZ *et al.*, 2013) e não foram encontrados no banco de dados a molécula de Risperidona. Em relação ao segundo fármaco, a Olanzapina, apresentou lipofilicidade (Log P) de 3,04 e hidrossolubilidade (Log S) de -3,88 sendo classificado como solúvel. Esse possui grande absorção no sistema gastrointestinal, é permeável através da barreira hematoencefálica (BHE), possui interação com várias isoenzimas CYPs (CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4), e não viola nenhuma regra de Lipinski, considerado também como um bom fármaco de acordo com esses parâmetros. Acerca dos ensaios pré-clínicos foram obtidos dados em relação à dose máxima recomendada em humanos, que é de 0,25 mg/kg por dia, e a sua não mutagenicidade, relativa a informações adquiridas através de testes do fármaco na bactéria *Salmonella typhimurium*.

Tabela 5 – Predições ADME obtidas do webservice *SwissADME* (DAINA; MICHELIN; ZOETE, 2017).

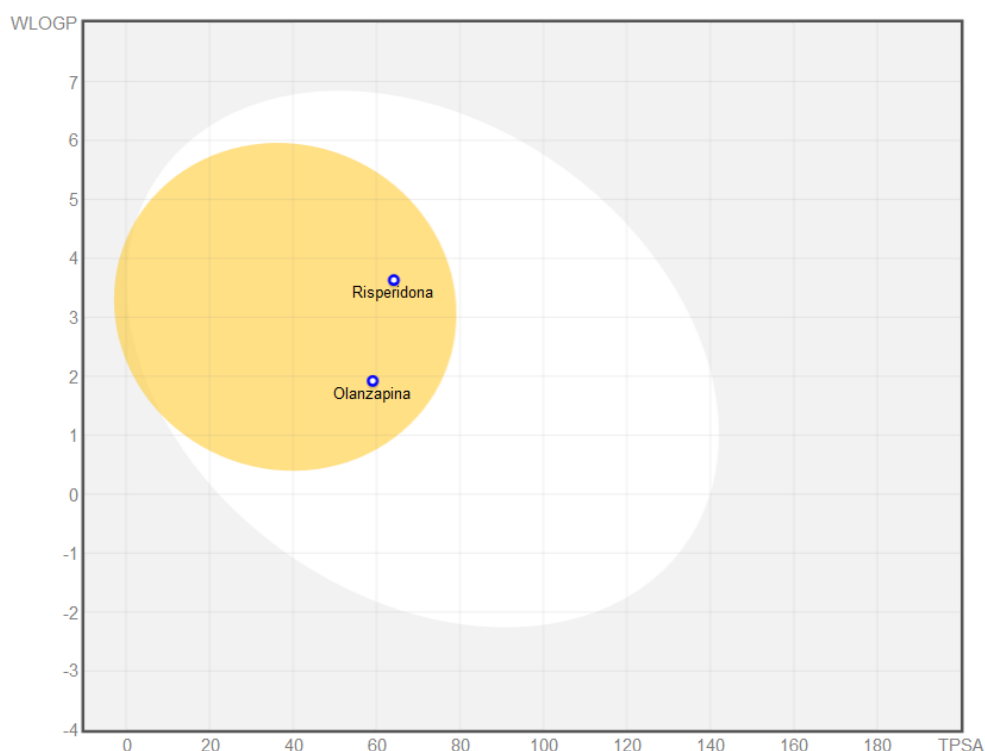
Fármaco	Risperidona	Olanzapina
Lipofilicidade		
Log $P_{o/w}$	4,08	3,04
Solubilidade em água		
Log S	-4,20	-3,88
Classificação	Moderadamente Solúvel	Solúvel
Farmacocinética		
Absorção GI	Alta	Alta
Permeação BHE	Sim	Sim
Substrato P-gp	Sim	Sim
Inibidor CYP1A2	Não	Sim
Inibidor CYP2C19	Sim	Sim
Inibidor CYP2C9	Sim	Sim
Inibidor CYP2D6	Sim	Sim
Inibidor CYP3A4	Sim	Sim
Log K_p (permeação da pele)	-6,87 cm/s	-6,18 cm/s
<i>Druglikeness</i>		
Lipinski	0 violações	0 violações
Ghose	Sim	Sim
Pontuação de biodisponibilidade	0,55	0,55
Química Medicinal		
PAINS	0 alertas	0 alertas

Ambos têm valores próximos no que se refere à permeação da pele, em que a Risperidona possui $-6,87 \text{ cm s}^{-1}$ e a Olanzapina $-6,18 \text{ cm s}^{-1}$. O modelo encontrado no *SwissADME* é baseado em uma regressão linear múltipla, que visa prever o coeficiente de permeabilidade da pele (K_p). Em que este, é adaptado de Potts e Guy (POTTS; GUY, 1992), que encontraram K_p linearmente correlacionado com o tamanho molecular e a lipofilicidade ($R^2 = 0,67$). Inferindo que quanto mais negativo o log K_p (em cm s^{-1}), menos a molécula irá permear na pele.

As previsões feitas para absorção gastrointestinal humana passiva (GI) e a permeação da barreira hematoencefálica (BHE) consistem na leitura do modelo BOILED-Egg (DAINA; ZOETE, 2016), que consiste em um modelo de classificação gráfico intuitivo, exibido na Figura 5 para Risperidona e Olanzapina. A região branca ilustra a alta probabilidade de absorção passiva pelo trato gastrointestinal, e a região amarela (gema) representa a alta probabilidade de penetração no cérebro, e ambas as regiões não são mutuamente exclusivas. Neste caso tanto a Risperidona quanto a Olanzapina estão presentes dentro da parte amarela e branca. Ademais, os

pontos coloridos azuis representam a previsão da molécula como efluxada ativamente pela glicoproteína-P (P-gp), representadas pela sigla (PGP⁺) e se fossem vermelhas indicaria o efeito oposto (PGP⁻). Mais precisamente, neste caso, ambas moléculas utilizadas apresentam pontos azuis, significando que elas cruzam passivamente a BHE, mas são bombeadas para fora do cérebro de forma ativa pela P-gp, isto é, são efluentes do sistema nervoso central pela P-gp (DAINA; MICHIELIN; ZOETE, 2017).

Figura 5 - BOILED-Egg referente a Risperidona e Olanzapina. Legenda: BHE em amarelo, GI em branco, PGP+ em azul (Os pontos azuis são para moléculas que se prevê serem efluentes do sistema nervoso central pela glicoproteína-P).



Fonte: Obtido através do webservice SwissADME(DAINA; MICHIELIN; ZOETE, 2017).

A caracterização de um composto como substrato para a P-gp o define como sujeito a efluxo ativo através de membranas biológicas, como por exemplo, a da parede do sistema gastrointestinal para o lúmen ou do cérebro (DAINA; MICHIELIN; ZOETE, 2017; MONTANARI; ECKER, 2015). A P-gp é considerada um membro crucial entre os transportadores ABC (*ATP-binding cassette*), que são proteínas que utilizam da hidrólise do ATP para bombear substrato através de uma membrana biológica, contra um gradiente de concentração. Cada transportador ABC é moderadamente específico para um substrato, e os substratos transportados incluem açúcares, íons orgânicos e inorgânicos, compostos hidrofóbicos, polissacarídeos, aminoácidos, peptídeos e proteínas. Além disso, alguns transportadores são sistemas essenciais que acumulam substrato dentro da célula, enquanto

outros excretam substratos para fora da mesma, no entanto não foi identificado nenhum transportador que realize o transporte em ambas direções (GOLDMAN, 2004). Com a descoberta da P-gp tornou-se notório que os transportadores ABC desempenham um papel vital na biodisponibilidade e toxicidade dos fármacos. Ela tem como principal papel proteger o SNC, pois evita o acúmulo intracelular de compostos tóxicos, o que os torna um mecanismo fundamental de defesa contra compostos xenobióticos (MONTANARI; ECKER, 2015).

O conhecimento sobre as interações das moléculas com os citocromos P450 (CYP) também é essencial. Já que esta superfamília de isoenzimas é um membro chave na eliminação de fármacos por meio da biotransformação metabólica (TESTA; KRÄMER, 2007). Foi insinuado que a CYP e a P-gp podem processar pequenas moléculas de forma sinérgica, com o objetivo de melhorar a proteção dos tecidos e organismos (VAN WATERSCHOOT; SCHINKEL, 2011). De acordo com os autores Wolf (WOLF; SMITH; SMITH, 2000) e Di (DI, 2014), estima-se que 50 a 90% das moléculas terapêuticas são substratos de cinco isoformas, em que estas são: CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4. A inibição dessas é uma das principais causas de interação fármaco-fármaco relacionadas à farmacocinética (DAINA; MICHIELIN; ZOETE, 2017), conduzindo a efeitos adversos tóxicos devido ao menor *clearance* e acúmulo de fármacos e de seus metabólitos. Em relação aos fármacos citados neste estudo, tanto a Olanzapina quanto a Risperidona interagem com as família CYP2 e CYP3 que são citadas como enzimas evoluídas de metabolização essencialmente xenobióticas (KIRCHMAIR *et al.*, 2015). Os fármacos acima só diferem na interação com a CYP1A2, que atua apenas com a Olanzapina e está envolvida no metabolismo do mesmo (TORNIO; BACKMAN, 2018). Essa isoenzima funciona principalmente para metabolizar vários medicamentos antipsicóticos e estudos sugerem que fatores ambientais e genéticos podem influenciar a atividade dela (SCHAFFENBURG; LOCKSHIN; DEKLOTZ, 2021).

13. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Este trabalho possibilitou entender a indispensabilidade da aplicação de novas abordagens no combate às doenças mentais e na promoção de saúde. Com isso, pôde-se perceber a necessidade de inovações no que tange à escolha dos antipsicóticos e a polifarmácia no tratamento da esquizofrenia e seu espectro. Além de uma entrega mais efetiva de fármacos através de tecnologias inovadoras como as nanopartículas, que ofereçam benefícios ao paciente, como uma dosagem menor, redução dos efeitos adversos e possibilidade de armazenamento de fácil acesso das formulações, como em temperatura ambiente. A avaliação farmacocinética, de potencial toxicidade e a predição de sua permeabilidade na barreira hematoencefálica (BHE) dos

fármacos pôde ser feita através de técnicas computacionais, que se demonstraram de grande valia no decorrer da construção do estudo, visando uma melhor compreensão e escolha dos fármacos a serem estudados.

Para se atingir uma compreensão dessa realidade, definiram-se cinco objetivos específicos, e que em todos foi utilizada a metodologia de estudo exploratório, por meio de uma pesquisa bibliográfica, desenvolvida a partir de material já elaborado, constituído de livros, artigos científicos, relatórios de caso e websites. O primeiro objetivo a ser definido foi, o de estudar formulações de nanopartículas de núcleo lipídico, lipídicas sólidas e lipossomas que contenham pelos menos um dos fármacos escolhidos, de preferência os dois, como objetos de estudo: a Olanzapina e a Risperidona. Foram avaliados os parâmetros como o fármaco incorporado, o tipo de nanopartícula e seus constituintes, como o(s) polímero(s) utilizado(s). A partir da revisão bibliográfica feita pôde-se compreender as hipóteses diante da polifarmácia e da combinação dos fármacos objetos de estudo, comprovando a sua segurança perante a diminuição de efeitos adversos e avanços no tratamento da esquizofrenia. A primeira hipótese estudada baseou-se na influência suplementar em um espectro diferente de receptores destes fármacos. Em que através de estudos *in vivo* descobriu-se que a Risperidona se relaciona com os receptores -HT_{2A}, 5-HT₇, dopamina D₂, D₃, α_1 , α_2 -adrenérgicos e receptores H₁. E que Olanzapina possui alta afinidade para receptores 5-HT_{2A}, 5-HT₆, M₁-M₅ e receptores H₁. Assim sendo, a coadministração de dois fármacos antipsicóticos atípicos pode aumentar a atividade psicotrópica, quer faltando a atuação em um dos pares de neurotransmissores recém citados, ou necessária para facilitar um efeito aditivo do outro. Outra hipótese discutida, foi que a ocupação ideal do receptor D₂ da dopamina deve ser de 70% ou mais para obter eficácia máxima de medicamentos antipsicóticos, e que através da combinação de fármacos desta classe pode ajudar um grupo de pacientes refratários ou parcialmente responsivos a alcançarem níveis ideais do receptor D₂. Relacionando com os fármacos escolhidos como objetos de estudo, sabe-se que a Olanzapina possui vantagens em relação à sua ocupação deste receptor, pois ela é sustentada acima de 70%, semelhante à Risperidona. Isto posto, a associação de agentes antipsicóticos pode permitir que os médicos diminuam os efeitos indesejados associados às doses mais altas de um único fármaco, enquanto mantenham a eficácia pelo uso de doses mais baixas de dois fármacos combinados que diferem nos perfis desses efeitos.

Através de estudos clínicos e relatados de caso, descobriu-se que a associação da Olanzapina com a Risperidona foi considerada satisfatória no tratamento da esquizofrenia e seu espectro. A grande maioria dos dados encontrados não apresentou efeitos adversos, exceto em

um estudo que ocorreu o priapismo, relacionados à coadministração dos fármacos. Os sistemas de entrega destes podem cruzar a BHE de três formas: a difusão passiva, transporte mediado por carreador e vias de endocitose/transcitose. Em que os psicoativos normalmente atravessam a BHE por difusão passiva devido às suas características lipofílicas e do pequeno peso molecular. No entanto essa condição de lipofilicidade resulta em uma baixa concentração de solubilidade em água, o que pode acarretar dificuldades na biodisponibilidade e na distribuição dos medicamentos.

A partir do problema apresentado acima, sobre a baixa concentração e biodisponibilidade, a nanotecnologia apresentou-se promissora e observou-se que as formulações de núcleo lipídico se mostraram mais apropriadas no encapsulamento dos fármacos escolhidos como base do estudo, já que ambos são lipofílicos e possuem alta afinidade com o núcleo oleoso disponível neste tipo de nanopartícula. Outros parâmetros também foram avaliados, e concluiu-se que o polímero PCL (policaprolactona) pode ser usado para aumentar a eficácia terapêutica de fármacos pouco solúveis, e espera-se que a obtenção bem-sucedida da liberação prolongada do fármaco Risperidona, por exemplo, maximize a adesão dos pacientes à terapia com antipsicóticos e minimize o risco de recaída e abandono durante a terapia de manutenção. Não obstante, as vias de administração devem ser discutidas, com o objetivo de oferecer um caminho mais rápido para o cérebro e que possua uma maior biodisponibilidade neural quando comparada à via oral, características encontradas na via intranasal. Esta característica é reflexo da captação direta das nanopartículas pelas células nervosas olfativas, levando diretamente ao bulbo olfativo, ou via transporte de nanopartículas a partir do epitélio olfativo, obtendo acesso direto ao maior número de junções endoteliais com acesso à circulação neural.

Do mesmo modo, foi determinado o terceiro objetivo, que consistiu em revisar artigos que utilizem estratégias *in silico* para uma melhor predição da penetração da barreira hematoencefálica e os cálculos utilizados pelos respectivos softwares, discutindo sua eficácia de predição perante a simulação. O quarto, de testar computacionalmente os fármacos antipsicóticos Olanzapina e Risperidona quanto ao seu perfil farmacocinético e potencial toxicidade, correlacionando os dados preditos com ensaios clínicos e relatos de caso encontrados em bancos de dados da área psiquiátrica. Por fim, o quinto, de avaliar os fármacos citados anteriormente quanto à ligação ao seu alvo molecular proposto, estimando suas afinidades computacionalmente e comparar com os valores encontrados nos ensaios *in vitro*. Para os três últimos objetivos citados acima utilizou-se de vasta bibliografia encontrada em artigos que explicassem os parâmetros que os softwares utilizavam para suas respectivas simulações. Aprofundando o assunto ao ponto de

discutir sobre a interação dos fármacos com os citocromos P450 (CYP), já que esta superfamília de isoenzimas está envolvida nas biotransformações de várias moléculas de origem endógena e exógena. Além disso a inibição das isoenzimas CYPs é uma das principais causas das interações fármaco-fármaco, conduzindo a efeitos adversos tóxicos decorrente do menor *clearance* e acúmulo de fármacos. Sob a visão biológica, estas enzimas promovem a modificação química de vários compostos exógenos lipofílicos, que posteriormente tornam-se mais solúveis e são excretados mais facilmente pelo organismo humano. Concluiu-se que, tanto a Olanzapina e a Risperidona interagem com as famílias CYP2 e CYP3 que são citadas como enzimas evoluídas de metabolização essencialmente xenobióticas. Muitas dessas enzimas possuem poliformismos genéticos que ocasionam mudanças na expressão, seletividade ou atividade da enzima e que refletem na diversidade de resposta ante os fármacos. Ademais, os fármacos citados só diferem na interação com a com a CYP1A2, que atua apenas na Olanzapina e está envolvida no metabolismo do mesmo. Por fim, as previsões feitas para absorção gastrointestinal humana passiva (GI) e a permeação da barreira hematoencefálica (BHE) se basearam na leitura do modelo BOILED-Egg. Ambos fármacos demonstraram-se suscetíveis a cruzarem passivamente a BHE, porém são bombeadas para fora do cérebro de forma ativa pela glicoproteína-P (P-gp), isto é, são efluentes do sistema nervoso central (SNC)

Assim sendo, o presente trabalho mostrou-se relevante perante vários âmbitos da sociedade, incluindo o econômico, social e principalmente o de desenvolvimento científico. O custo é alto para a estrutura social atual, já que estima-se que os custos relacionados a esquizofrenia no Brasil passam de R\$ 200 milhões de Reais. Nas últimas décadas ocorreram avanços no entendimento da etiologia e tratamento de doenças do SNC. Porém, muito dos fármacos utilizados para tratar esses distúrbios carecem de um meio eficaz para atravessar a BHE. A utilização de novas tecnologias, envolvendo principalmente formulações de nanopartículas, é de grande valia e de desenvolvimento científico. Com o objetivo de otimizar o *drug delivery* e prolongar a adesão do paciente ao tratamento. A utilização da modelagem computacional para prever a permeabilidade do fármaco *in silico*, é uma estratégia moderna e contemporânea de usabilidade das ferramentas atuais de computação, promovendo a redução dos custos em ensaios *in vitro* e *in vivo*, e criando um panorama alternativo na avaliação de fármacos antipsicóticos diante de suas características farmacocinéticas e toxicológicas.

14. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABOU EL ELA, Amal *et al.* Identification of P-glycoprotein substrates and inhibitors among psychoactive compounds — implications for pharmacokinetics of selected substrates. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 56, n. 8, p. 967–975, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1211/0022357043969>. Acesso em: 29 abr. 2021.

ALZUBAIDI, Ali F.A. *et al.* The use of experimental design in the optimization of risperidone biodegradable nanoparticles: in vitro and in vivo study. **Artificial Cells, Nanomedicine and Biotechnology**, v. 45, n. 2, p. 313–320, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.3109/21691401.2016.1147453>. Acesso em: 8 maio 2021.

BALAKRISHNAN, Prabagar *et al.* Carbopol-Incorporated thermoreversible gel for intranasal drug delivery. **Molecules**, , v. 20, n. 3, p. 4124–4135, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules20034124>

BERNARDO, Miguel *et al.* Antipsychotic polypharmacy in a regional health service: a population-based study. **BMC Psychiatry**, , v. 12, n. 1, p. 42, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/1471-244X-12-42>. Acesso em: 20 abr. 2021.

BORK, Jayme A. *et al.* A pilot study on risperidone metabolism: The role of cytochromes P450 2D6 and 3A. **Journal of Clinical Psychiatry**, , v. 60, n. 7, p. 469–476, 1999. Disponível em: <https://doi.org/10.4088/JCP.v60n0709>. Acesso em: 24 abr. 2021.

BOU, Sophie *et al.* Lipid-core/polymer-shell hybrid nanoparticles: synthesis and characterization by fluorescence labeling and electrophoresis. **Soft Matter**, , v. 16, n. 17, p. 4173–4181, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1039/d0sm00077a>. Acesso em: 8 maio 2021.

BYMASTER, F P *et al.* In vitro and in vivo biochemistry of olanzapine: a novel, atypical antipsychotic drug. **The Journal of clinical psychiatry**, United States, v. 58 Suppl 1, p. 28–36, 1997.

CARPENTER, Timothy S. *et al.* A method to predict blood-brain barrier permeability of drug-like compounds using molecular dynamics simulations. **Biophysical journal**, , v. 107, n. 3, p. 630–641, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/J.BPJ.2014.06.024>. Acesso em: 6 dez. 2021.

CASEY, Daniel E. *et al.* Divalproex ER combined with olanzapine or risperidone for treatment of acute exacerbations of schizophrenia. **Neuropsychopharmacology**, , v. 34, n. 5, p. 1330–1338, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/npp.2008.209>

CHAN, Jenifer; SWEETING, Melinda. Combination therapy with non-clozapine atypical antipsychotic medication: A review of current evidence. **Journal of Psychopharmacology**, , v. 21, n. 6, p. 657–664, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/0269881106071334>. Acesso em: 24 abr. 2021.

CHEN, Yan; LIU, Lihong. **Modern methods for delivery of drugs across the blood-brain barrier**. : Adv Drug Deliv Rev, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2011.11.010>. Acesso em: 15 maio 2021.

CHONG, S. A.; TAN, C. H.; LEE, H. S. **Atrial ectopics with clozapine-risperidone combination [9]**. : J Clin Psychopharmacol, 1997. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/00004714-199704000-00019>. Acesso em: 24 abr. 2021.

CHONG, S. A.; TAN, C. H.; LEE, H. S. **Hoarding and clozapine-risperidone combination**

[1]. : Canadian Psychiatric Association, 1996. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/070674379604100511>. Acesso em: 24 abr. 2021.

COLONNA, L. *et al.* Long-term safety and efficacy of amisulpride in subchronic or chronic schizophrenia. **International Clinical Psychopharmacology**, , v. 15, n. 1, p. 13–22, 2000. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/00004850-200015010-00002>. Acesso em: 3 maio 2021.

CRUMBIE, Lorenzo; GOFFIN, Jérôme; CHAVES, Catarina. **Barreira hematoencefálica: Definição, estrutura, função | Kenhub**. , 2021. Disponível em: <https://www.kenhub.com/pt/library/anatomia/barreira-hematoencefalica>. Acesso em: 12 maio 2021.

DABHI, Mahesh R.; SHETH, Navin R. Optimization of novel mucoadhesive in situ film forming periodontal drug delivery system for chemotherapeutic agents. **Journal of Pharmaceutical Innovation**, , v. 9, n. 2, p. 83–94, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12247-014-9175-4>

DAINA, Antoine; MICHIELIN, Olivier; ZOETE, Vincent. SwissADME: A free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. **Scientific Reports**, , v. 7, n. 1, p. 1–13, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/srep42717>. Acesso em: 20 maio 2021.

DAINA, Antoine; ZOETE, Vincent. A BOILED-Egg To Predict Gastrointestinal Absorption and Brain Penetration of Small Molecules. **ChemMedChem**, , p. 1117–1121, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/cmdc.201600182>

DALTIO, Claudiane Salles; MARI, Jair De Jesus; FERRAZ, Marcos Bosi. **Estudos farmacoeconômicos e carga da doença em esquizofrenia**. : Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0101-60832007000800012>. Acesso em: 15 abr. 2021.

DANEMAN, Richard; PRAT, Alexandre. The blood–brain barrier. **Cold Spring Harbor Perspectives in Biology**, , v. 7, n. 1, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a020412>. Acesso em: 15 maio 2021.

DE GROOT, I. W.; HECK, A. H.; VAN HARTEN, P. N. **Addition of risperidone to clozapine therapy in chronically psychotic inpatients [5]**. : Physicians Postgraduate Press Inc., 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.4088/JCP.v62n0210f>

DHURIA, Shyeilla V.; HANSON, Leah R.; FREY, William H. Intranasal delivery to the central nervous system: Mechanisms and experimental considerations. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, , v. 99, n. 4, p. 1654–1673, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jps.21924>

DI, Li. **The role of drug metabolizing enzymes in clearance**. : Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1517/17425255.2014.876006>. Acesso em: 22 maio 2021.

DORDEVIĆ, Sanela M. *et al.* Parenteral nanoemulsions as promising carriers for brain delivery of risperidone: Design, characterization and in vivo pharmacokinetic evaluation. **International Journal of Pharmaceutics**, , v. 493, n. 1–2, p. 40–54, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.07.007>

DOS ANJOS SANTOS, Victória Laysna; DE ASSIS GONSALVES, Arlan; ARAÚJO, Cleônia Roberta Melo. **ABORDAGEM DIDÁTICA PARA O DESENVOLVIMENTO DE MOLÉCULAS BIOATIVAS: REGRA DOS CINCO DE LIPINSKI E PREPARAÇÃO DE**

HETEROCICLO 1,3,4-OXADIAZOL EM FORNO DE MICRO-ONDAS DOMÉSTICO. **Química Nova**, , v. 41, n. 1, p. 110–115, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.21577/0100-4042.20170135>. Acesso em: 6 dez. 2021.

ELKIS, Helio; MELTZER, Herbert Y. Refractory schizophrenia. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, , v. 29, n. SUPPL. 2, p. 41–47, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1201/b14331-4>. Acesso em: 19 abr. 2021.

ERESHEFSKY, Larry. **Pharmacokinetics and drug interactions: Update for new antipsychotics**, 1996. Disponível em: <https://psycnet.apa.org/record/1997-03214-002>. Acesso em: 24 abr. 2021.

ESPOSITO, Elisabetta *et al.* Cannabinoid antagonist in nanostructured lipid carriers (NLCs): Design, characterization and in vivo study. **Materials Science and Engineering C**, , v. 48, p. 328–336, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2014.12.012>

FARIES, Douglas E. *et al.* Antipsychotic monotherapy and polypharmacy in the naturalistic treatment of schizophrenia with atypical antipsychotics. **BMC Psychiatry**, , v. 5, n. 1, p. 26, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/1471-244X-5-26>. Acesso em: 20 abr. 2021.

FRANZ, M. *et al.* Conventional versus atypical neuroleptics: Subjective quality of life in schizophrenic patients. **British Journal of Psychiatry**, , v.170, n. MAY, p. 422–425, 1997. Disponível em: <https://doi.org/10.1192/bjp.170.5.422>. Acesso em: 3 maio 2021.

FREUDENREICH, O.; GOFF, D. C. Antipsychotic combination therapy in schizophrenia. A review of efficacy and risks of current combinations. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, , v. 106, n. 5, p. 323–330, 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1034/j.1600-0447.2002.01331.x>. Acesso em: 22 abr. 2021.

GODLESKI, L. S.; SERNYAK, M. J. **Agranulocytosis after addition of risperidone to clozapine [7]**. : Am J Psychiatry, 1996. Disponível em: <https://doi.org/10.1176/ajp.153.5.735b>. Acesso em: 24 abr. 2021.

GOLDMAN, Maria Helena de Souza. **Transportadores de cassetes de ligação de ATP**. , 2004. Disponível em: <https://bv.fapesp.br/pt/bolsas/89112/estudo-de-transportadores-abc-expressos-no-estimasestilete-de-nicotiana-tabacum/>. Acesso em: 22 maio 2021.

GRAEFF, Frederico Guilherme; GUIMARÃES, Francisco Silveira. Fundamentos de psicofarmacologia. , p. 238–238, 2000.

HAMILTON, S. H. *et al.* Functional outcomes in schizophrenia: A comparison of olanzapine and haloperidol in a European sample. **International Clinical Psychopharmacology**, , v. 15, n. 5, p. 245–255, 2000. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/00004850-200015050-00001>. Acesso em: 3 maio 2021.

HENDERSON, D C; GOFF, D C. Risperidone as an adjunct to clozapine therapy in chronic schizophrenics. **The Journal of clinical psychiatry**, United States, v. 57, n. 9, p. 395–397, 1996.

JÄGER, Eliézer *et al.* Sustained release from lipid-core nanocapsules by varying the core viscosity and the particle surface area. **Journal of Biomedical Nanotechnology**, , v. 5, n. 1, p. 130–140, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1166/jbn.2009.1004>

JAMES, Spencer L. *et al.* Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 Diseases and Injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. **The Lancet**, , v. 392, n. 10159, p. 1789–1858, 2018. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32279-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32279-7). Acesso

em: 1 jun. 2020.

JOHN, V; RAPP, M; PIES, R. **Aggression, agitation, and mania with olanzapine.** United States: 1998.

JOSÉ CÁSSIO DO NASCIMENTO PITTA. **Fundamentação Teórica - Esquizofrenia.** São Paulo:, 2009. Disponível em: https://www.unasus.unifesp.br/biblioteca_virtual/pab/4/unidades_casos_complexos/unidade27/unidade27_ft_esquizofrenia.pdf. Acesso em: 18 abr. 2021.

JOSEPH, Emil *et al.* Design and in vivo evaluation of solid lipid nanoparticulate systems of Olanzapine for acute phase schizophrenia treatment: Investigations on antipsychotic potential and adverse effects. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, , v. 104, p. 315–325, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2017.03.050>. Acesso em: 3 maio 2021.

KANE, J. Progress defined - Short-term efficacy, long-term effectiveness. *In:* , 2001. **International Clinical Psychopharmacology**. : Lippincott Williams and Wilkins, 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/00004850-200101001-00002>. Acesso em: 3 maio 2021.

KAPUR, Shitij *et al.* 5-HT₂ and D₂ receptor occupancy of olanzapine in schizophrenia: A PET investigation. **American Journal of Psychiatry**, , v. 155, n. 7, p. 921–928, 1998. Disponível em: <https://doi.org/10.1176/ajp.155.7.921>. Acesso em: 27 abr. 2021.

KATARE, Yogesh K. *et al.* Intranasal delivery of antipsychotic drugs. **Schizophrenia Research**, , v. 184, p. 2–13, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.11.027>

KIRCHMAIR, Johannes *et al.* **Predicting drug metabolism: Experiment and/or computation?**. : Nature Publishing Group, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrd4581>. Acesso em: 22 maio 2021.

KÖKSAL, Yüksel; PENEZ, Selin. Nose to Brain Delivery of Antiepileptic Drugs Using Nanoemulsions. **Metrologia**, , v. 53, n. 5, p. 1–116, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s1809-98232013000400007>

KOREEN, A R *et al.* **Cross-tapering clozapine and risperidone.** United States: [s. n.], 1995. Disponível em: <https://doi.org/10.1176/ajp.152.11.1690a>

KUMAR, Mukesh *et al.* Intranasal nanoemulsion based brain targeting drug delivery system of risperidone. **International Journal of Pharmaceutics**, , v. 358, n. 1–2, p. 285–291, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2008.03.029>

L.BRUTON, Laurence; HILAL-DANDAN, Randa; KNOLLMANN, Björn C. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica De Goodman e Gilman.** [S. l.: s. n.], 2018.

LAMBERT, Martin; NABER, Dieter. Current issues in schizophrenia: Overview of patient acceptability, functioning capacity and quality of life. *In:* , 2004. **CNS Drugs**. : CNS Drugs, 2004. p. 5–17. Disponível em: <https://doi.org/10.2165/00023210-200418002-00002>. Acesso em: 3 maio 2021.

LEITÃO, Raquel Jales *et al.* Cost of schizophrenia: Direct costs and use of resources in the State of São Paulo. **Revista de Saude Publica**, , v. 40, n. 2, p. 304–309, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0034-89102006000200017>

LERNER, Vladimir *et al.* Combination of “atypical” antipsychotic medication in the management of treatment-resistant schizophrenia and schizoaffective disorder. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, , v. 28, n. 1, p. 89–98, 2004.

Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2003.09.024>

LERNER, Vladimir *et al.* Combined use of risperidone and olanzapine in the treatment of patients with resistant schizophrenia: A preliminary case series report. **Clinical Neuropharmacology**, , v. 23, n. 5, p. 284–286, 2000. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/00002826-200009000-00009>

LIPINSKI, Christopher A. *et al.* Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. **Advanced drug delivery reviews**, , v. 46, n. 1–3, p. 3–26, 2001. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(00\)00129-0](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(00)00129-0). Acesso em: 6 dez. 2021.

MANTONAKIS, I.; KATTAN, K.; ZERVAS, I.M. Risperidone augmentation of clozapin and olanzapine for refractory schizophrenia. **European Neuropsychopharmacology**, , v. 8, n. 8, p. S233, 1998. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s0924-977x\(98\)80398-2](https://doi.org/10.1016/s0924-977x(98)80398-2). Acesso em: 20 abr. 2021.

MARTIN, Iain. **Prediction of blood-brain barrier penetration: Are we missing the point?**. : Elsevier Ltd, 2004. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S1359-6446\(03\)02961-1](https://doi.org/10.1016/S1359-6446(03)02961-1). Acesso em: 18 maio 2021.

MAUNZ, Andreas *et al.* Lazar: A modular predictive toxicology framework. **Frontiers in Pharmacology**, , v. 4 APR, p. 38, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fphar.2013.00038>. Acesso em: 20 maio 2021.

MELTZER, H. Y. *et al.* Effects of six months of clozapine treatment on the quality of life of chronic schizophrenic patients. **Hospital and Community Psychiatry**, , v. 41, n. 8, p. 892–897, 1990. Disponível em: <https://doi.org/10.1176/ps.41.8.892>. Acesso em: 3 maio 2021.

MELTZER, H. Y.; MATSUBARA, S.; LEE, J. C. Classification of typical and atypical antipsychotic drugs on the basis of dopamine D-1, D-2 and serotonin₂ pK(i) values. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, , v. 251, n. 1, p. 238–246, 1989.

MELTZER, Herbert Y.; MCGURK, Susan R. **The effects of clozapine, risperidone, and olanzapine on cognitive function in schizophrenia**. : DHHS Public Health Service, 1999. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a033376>. Acesso em: 24 abr. 2021.

MÖLLER, Hans Jürgen. **Management of the negative symptoms of schizophrenia: New treatment options**. : CNS Drugs, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.2165/00023210-200317110-00003>

MONTANARI, Floriane; ECKER, Gerhard F. **Prediction of drug-ABC-transporter interaction - Recent advances and future challenges**. : Elsevier, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2015.03.001>. Acesso em: 22 maio 2021.

MUTHU, Madaswamy S. *et al.* PLGA nanoparticle formulations of risperidone: preparation and neuropharmacological evaluation. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine**, , v. 5, n. 3, p. 323–333, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.nano.2008.12.003>

MUTHU, Madaswamy S.; SINGH, Sanjay. Studies on biodegradable polymeric nanoparticles of risperidone: In vitro and in vivo evaluation. **Nanomedicine**, , v. 3, n. 3, p. 305–319, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.2217/17435889.3.3.305>. Acesso em: 8 maio 2021.

NARAYAN, Reema *et al.* Development of risperidone liposomes for brain targeting through intranasal route. **Life Sciences**, , v. 163, p. 38–45, 2016. Disponível em:

<https://doi.org/10.1016/j.lfs.2016.08.033>

NATARAJAN, Jawahar *et al.* Enhanced brain targeting efficacy of Olanzapine through solid lipid nanoparticles. **Artificial Cells, Nanomedicine and Biotechnology**, , v. 45, n. 2, p. 364–371, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.3109/21691401.2016.1160402>. Acesso em: 6 maio 2021.

PAISANA, Maria C. *et al.* Production and stabilization of olanzapine nanoparticles by rapid expansion of supercritical solutions (RESS). **Journal of Supercritical Fluids**, , v. 109, p. 124–133, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.supflu.2015.11.012>

PANDA, Apoorva *et al.* Formulation and characterization of clozapine and risperidone co-entrapped spray-dried PLGA nanoparticles. **Pharmaceutical Development and Technology**, , v. 21, n. 1, p. 43–53, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.3109/10837450.2014.965324>. Acesso em: 8 maio 2021.

PARDRIDGE, William M. **Blood-brain barrier delivery**. : Elsevier Current Trends, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2006.10.013>

PARDRIDGE, William M. **Drug transport across the blood-brain barrier**. : J Cereb Blood Flow Metab, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2012.126>. Acesso em: 15 maio 2021.

PARDRIDGE, William M. Log(BB), PS products and in silico models of drug brain penetration. **Drug Discovery Today**, , v. 9, n. 9, p. 392–393, 2004. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S1359-6446\(04\)03065-X](https://doi.org/10.1016/S1359-6446(04)03065-X). Acesso em: 15 maio 2021.

PARDRIDGE, William M. Targeted Delivery of Hormones to Tissues by Plasma Proteins. *In: COMPREHENSIVE PHYSIOLOGY*. : John Wiley & Sons, Inc., 2011. p. 335–382. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/cphy.cp070114>. Acesso em: 18 maio 2021.

PATEL, Mayur M.; PATEL, Bhoomika M. Crossing the Blood–Brain Barrier: Recent Advances in Drug Delivery to the Brain. **CNS Drugs**, , v. 31, n. 2, p. 109–133, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40263-016-0405-9>. Acesso em: 15 maio 2021.

PEDRO, Rui; SANTOS, Silva. Desenvolvimentos na administração intranasal de antipsicóticos : aspetos farmacêuticos , farmacocinéticos e farmacodinâmicos Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia Comunitária e Investigação. , 2015.

PIAZZA, Justin *et al.* Haloperidol-loaded intranasally administered lectin functionalized poly(ethylene glycol)-block-poly(D,L)-lactic-co-glycolic acid (PEG-PLGA) nanoparticles for the treatment of schizophrenia. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, , v. 87, n. 1, p. 30–39, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2014.02.007>

POSFG. Esquizofrenia atinge 2 milhões de brasileiros, mas 68% não recebem tratamento. , 2018. Disponível em: <https://posfg.com.br/esquizofrenia-atinge-2-milhoes-de-brasileiros-mas-68-nao-recebem-tratamento/>

POTTS, Russell O.; GUY, Richard H. Predicting Skin Permeability. **Pharmaceutical Research: An Official Journal of the American Association of Pharmaceutical Scientists**, , v. 9, n. 5, p. 663–669, 1992. Disponível em: <https://doi.org/10.1023/A:1015810312465>. Acesso em: 20 maio 2021.

RADAIC, Allan; MATINS-DE-SOUZA, Daniel. The state of the art of nanopsychiatry for schizophrenia diagnostics and treatment. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine**, , v. 28, p. 102222, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.nano.2020.102222>.

Acesso em: 3 maio 2021.

REIS, Manuel. **Sintomas extrapiramidais: como identificar, causas e o que fazer.** , 2021. Disponível em: <https://www.tuasaude.com/sintomas-extrapiramidais/>. Acesso em: 30 jan. 2022.

SALATIN, Sara *et al.* Formulation and evaluation of eudragit RL-100 nanoparticles loaded in-situ forming gel for intranasal delivery of rivastigmine. **Advanced Pharmaceutical Bulletin**, , v. 10, n. 1, p. 20–29, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.15171/apb.2020.003>

SCHAFFENBURG, William C.; LOCKSHIN, Benjamin N.; DEKLOTZ, Cynthia M.C. Polymorphisms. *In*: **COMPREHENSIVE DERMATOLOGIC DRUG THERAPY.** : Elsevier, 2021. p. 21-33.e2. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/b978-0-323-61211-1.00003-6>

SEGER, A.; LAMBERTI, J. S. **Priapism associated with polypharmacy [3].** : Physicians Postgraduate Press Inc., 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.4088/JCP.v62n0210d>. Acesso em: 20 abr. 2021.

SEJU, U.; KUMAR, A.; SAWANT, K. K. Development and evaluation of olanzapine-loaded PLGA nanoparticles for nose-to-brain delivery: In vitro and in vivo studies. **Acta Biomaterialia**, , v. 7, n. 12, p. 4169–4176, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2011.07.025>. Acesso em: 29 abr. 2021.

SHITYAKOV, Sergey *et al.* Analysing molecular polar surface descriptors to predict blood-brain barrier permeation. **International Journal of Computational Biology and Drug Design**, , v. 6, n. 1–2, p. 146–156, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1504/IJCBDD.2013.052195>. Acesso em: 15 maio 2021.

SILVA, Regina Cláudia Barbosa da. Esquizofrenia: uma revisão. **Psicologia USP**, , v. 17, p. 263–285, 2006. Disponível em: http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1678-51772006000400014&nrm=iso

SILVA, Mariane Costa. ANTINOCICEPÇÃO INDUZIDA PELA INGESTÃO DE ÓLEO - RESINA DE COPAÍBA (*Copaifera langsdorffii*) NANOENCAPSULADO RECRUTA RECEPTORES OPIOIDES μ 1 E κ DA SUBSTÂNCIA CINZENTA PERIAQUEDUTAL VENTROLATERAL. **UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO CAMPUS UNIVERSITÁRIO DE SINOP**, , p. 1–66, 2020.

SINGH, Rajesh; LILLARD, James W. **Nanoparticle-based targeted drug delivery.** : Academic Press, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2008.12.004>

SOOD, Sumeet *et al.* Olanzapine Loaded Cationic Solid Lipid Nanoparticles for Improved Oral Bioavailability. **Current Nanoscience**, , v. 9, n. 1, p. 26–34, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.2174/157341313805117938>

SUN, Yuan *et al.* Delivery of Antipsychotics with Nanoparticles. **Drug Development Research**, , v. 77, n. 7, p. 393–399, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ddr.21331>

TAYLOR, Christine G. *et al.* **An open trial of risperidone augmentation of partial response to clozapine [2].** : Schizophr Res, 2001. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(00\)00104-3](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(00)00104-3). Acesso em: 23 abr. 2021.

TESTA, Bernard; KRÄMER, Stefanie D. The biochemistry of drug metabolism - An introduction part 2. Redox reactions and their enzymes. **Chemistry and Biodiversity**, , v. 4, n. 3, p. 257–405, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/cbdv.200790032>. Acesso em: 22 maio 2021.

THOMSEN, Louiza Bohn; THOMSEN, Maj Schneider; MOOS, Torben. **Targeted drug delivery to the brain using magnetic nanoparticles**. : Future Science Ltd, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.4155/tde.15.56>. Acesso em: 15 maio 2021.

TORNIO, Aleksii; BACKMAN, Janne T. Cytochrome P450 in Pharmacogenetics: An Update. *In: ADVANCES IN PHARMACOLOGY*. : Academic Press Inc., 2018. v. 83, p. 3–32. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2018.04.007>

TRATNJEK, Larisa *et al.* In Vitro Ciliotoxicity and Cytotoxicity Testing of Repeated Chronic Exposure to Topical Nasal Formulations for Safety Studies. **Pharmaceutics**, , v. 13, p. 1750, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13111750>

TYSON, S C; DEVANE, C L; RISCH, S C. **Pharmacokinetic interaction between risperidone and clozapine**. United States: [s. n.], 1995. Disponível em: <https://doi.org/10.1176/ajp.152.9.1401b>

UGWOKE, Michael Ikehukwu *et al.* Bioavailability of apomorphine following intranasal administration of mucoadhesive drug delivery systems in rabbits. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, , v. 9, n. 2, p. 213–219, 1999. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0928-0987\(99\)00061-5](https://doi.org/10.1016/S0928-0987(99)00061-5)

UK, Catalent; LILLY, ES. **Bula do Profissional do medicamento Zyprexa**. [S. l.: s. n.], 2013. Disponível em: <https://consultaremedios.com.br/olanzapina/bula>

VAN WATERSCHOOT, Robert A.B.; SCHINKEL, Alfred H. A Critical Analysis of the Interplay between Cytochrome P450 3A and P-Glycoprotein: Recent insights from knockout and transgenic mice. **Pharmacological Reviews**, , v. 63, n. 2, p. 390–410, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1124/pr.110.002584>. Acesso em: 22 maio 2021.

VARMA, Anjali. Need for heat stabilization of long-acting risperidone. **Psychiatry (Edmont (Pa. : Township))**, , v. 2, n. 6, p. 20, 2005.

VEBER, Daniel F. *et al.* Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. **Journal of Medicinal Chemistry**, , v. 45, n. 12, p. 2615–2623, 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/jm020017n>. Acesso em: 6 dez. 2021.

VILAR, Santiago; CHAKRABARTI, Mayukh; COSTANZI, Stefano. Prediction of passive blood-brain partitioning: Straightforward and effective classification models based on in silico derived physicochemical descriptors. **Journal of Molecular Graphics and Modelling**, , v. 28, n. 8, p. 899–903, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jm gm.2010.03.010>. Acesso em: 15 maio 2021.

WOLF, C. Roland; SMITH, Gillian; SMITH, Robert L. **Pharmacogenetics**. : British Medical Journal Publishing Group, 2000. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmj.320.7240.987>. Acesso em: 22 maio 2021.