

### Introdução

A asma grave constitui um desafio clínico significativo, sendo responsável por muitos internamentos. Apesar dos avanços em bioterapias, como os anticorpos monoclonais, muitos casos continuam mal controlados devido a limitações como a necessidade de injeções frequentes, fraca orientação tecidual e estabilidade terapêutica reduzida. Para ultrapassar estes obstáculos, têm sido desenvolvidos sistemas farmacêuticos que melhoram a veiculação, prologam a ação e reduzem a frequência de administração dos anticorpos. Entre as abordagens inovadoras destacam-se os hidrogéis compósitos de libertação controlada, implantes de PLGA com degradação programada, nanopartículas funcionalizadas para o pulmão e a tecnologia farmacêutica da região Fc dos anticorpos.



### Hidrogéis compósitos de libertação controlada

- Matrizes injetáveis compostas por uma combinação entre **micropartículas de alginato modificado** e uma **matriz termogelificante de metilcelulose**
- **Libertação prolongada e controlada:** Limitação da libertação inicial em 20% e difusão quase linear durante vários dias
- **Encapsulamento sólido amorfo:** Permite atingir concentrações elevadas (200-300 mg/mL) sem liofilização o que preserva a estabilidade e a atividade biológica da molécula
- **Adaptação a farmacocinética:** Útil para anticorpos com semi-vida curta pois evita picos tóxicos e mantém concentrações eficazes

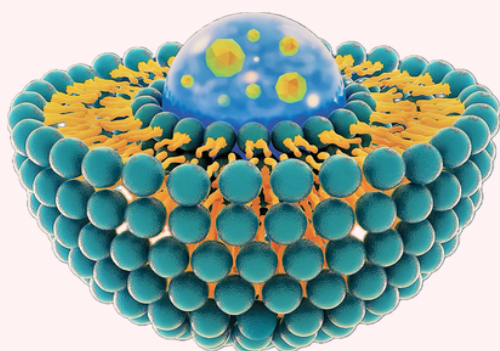
### Implantes de PLGA com degradação programada

- **Implantes ou micropartículas** à base de **PLGA**, um polímero **biodegradável** e biocompatível aprovado pela FDA
- É possível o ajuste da **composição do PLGA**, do **peso molecular** e do **tamanho das partículas** do implante
  - Possível **controlar a velocidade** com que o implante se degrada e **liberta o medicamento**
  - **Libertação prolongada** possível ao longo de várias semanas a vários meses
- A adição de **agentes estabilizadores** (ex: trealose) preserva a estrutura e a funcionalidade dos anticorpos durante a libertação
- Utilizado especialmente para doentes que necessitam de um **tratamento contínuo e estável**, tornando o processo mais **simples** e com **menos limitações** no dia a dia



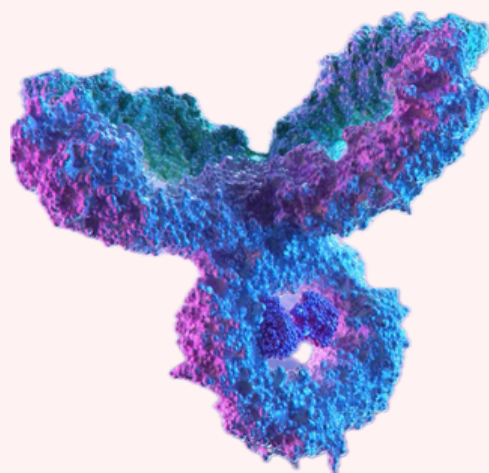
### Nanopartículas funcionalizadas para a seleção de alvos pulmonares

- **NP inalatórias** à base de **PLA-PEG**, optimizadas para **atravessar a barreira mucociliar** e **atingir as vias respiratórias profundas**
- **Funcionalização da superfície com ligandos específicos** (por exemplo, ácido fólico): a **densidade óptima de ligandos** ( $\geq 50/\mu m^2$ ) promove a **internalização por endocitose** dependente da clatrina das células brônquicas
- **Tamanho controlado** (80-200 nm) para **maximizar a penetração** e limitar a depuração pelos macrófagos
- Os **anticorpos monoclonais** podem ser utilizados como **mediadores activos para direccionar as nanopartículas**, aumentando a especificidade e a eficácia local e limitando os efeitos sistémicos



### Tecnologia farmacêutica da região Fc para amplificação da citotoxicidade celular dependente de anticorpos (ADCC)

- A **eficácia** dos anticorpos monoclonais **depende da sua capacidade de ativar o sistema imunitário**, nomeadamente através da **citotoxicidade celular dependente de anticorpos (ADCC)**
- **Modificação da glicosilação da região Fc**, em especial a **afucosilação**, que **aumenta a afinidade** pelos receptores FcγRIIIa nas células NK (até 20 a 40 vezes)
- As **tecnologias de linhas celulares CHO modificadas** permitem a **produção industrial** de anticorpos afucosilados com maior estabilidade e eficácia
- **Inovações recentes: mutagénese orientada** que permite **aumentar a ADCC sem recorrer a uma glico-engenharia complexa**



### Conclusão

A integração de sistemas avançados de administração, como hidrogéis, implantes de PLGA e nanopartículas funcionalizadas, está a transformar a gestão da asma grave com anticorpos monoclonais. Ao permitir uma administração mais frequente, uma maior estabilidade e um direccionamento preciso para os tecidos, estas inovações facilitam a adesão e melhoram a qualidade de vida dos doentes. Abrem também o caminho para uma maior personalização dos tratamentos, o que é essencial para satisfazer as necessidades individuais dos doentes com asma de difícil controlo.