

Técnicas de aerossolização de lipossomas para o tratamento de doenças pulmonares obstrutivas, restritivas e infecciosas: uma revisão

Liposomes techniques of aerosolization for the treatment of obstructive, restrictive and infectious pulmonary diseases: a review

Técnicas de aerosolización de liposomas para el tratamiento de enfermedades pulmonar obstructivas, restrictivas e infecciosas: una revisión

Recebido: 24/10/2022 | Revisado: 21/11/2022 | Aceitado: 04/01/2023 | Publicado: 06/01/2023

Karlle Tathyana de Almeida Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0023-2157>
Instituto Keizo Asami, Brasil
Universidade Federal de Pernambuco, Brasil
E-mail: karlle.tathyana@ufpe.br

Daniel Charles dos Santos Macedo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2356-5149>
Instituto Keizo Asami, Brasil
Universidade Federal de Pernambuco, Brasil
E-mail: daniel.csmacedo@ufpe.br

Luana Bastos da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7069-0567>
Centro Universitário São Miguel, Brasil
E-mail: luanabastos6@hotmail.com

Mariane Cajubá de Britto Lira Nogueira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7556-4746>
Instituto Keizo Asami, Brasil
Universidade Federal de Pernambuco, Brasil
E-mail: mariane.lira@ufpe.br

Resumo

O atual tratamento das doenças pulmonares, como tuberculose, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), asma, câncer e o SARS-CoV-2, apresenta problemas atrelados à administração dos fármacos. Assim, a nanotecnologia, método inovador que se destaca nos últimos anos, em especial na nanomedicina pelo desenvolvimento de materiais na escala nanométrica (1-1000 nm). Dentre os diversos nanossistemas, os lipossomas por suas propriedades físico-químicas, que o tornam uma tecnologia de interesse para encapsular fármacos hidrofílicos ou hidrofóbico, além de possibilitar a liberação controlada do fármaco. Estas técnicas empregadas utilizando a via inalatória tem sido estudada como uma alternativa para veicular fármacos encapsulados em lipossomas sítio-específicos. Para este fim a literatura descreve diversas técnicas de aerolização de lipossomas a fim de otimizar a aerolização deste sistema. O objetivo desta pesquisa foi realizar um levantamento bibliográfico da utilização de lipossomas no tratamento de doenças pulmonares, assim como das patentes relacionadas aos lipossomas na forma farmacêutica aerossol. De acordo com os artigos pesquisados nos bancos de dados do Science Direct, Springer Nature, Nacional Library of Medicine (PubMed) e Scientific Eletronic Library Online (SCIELO) sobre as técnicas mais usadas como Spray Drying, Spray Freeze Drying e Freeze Drying, especificamente, a técnica *spray-drying* é descrita na literatura como a que favorece a obtenção de vesículas com baixa densidade, boa fluidez e boa dispersibilidade. Em suma, verificou-se que atrelado ao uso do *spray-drying* e da nanotecnologia, a via inalatória é uma promissora rota para administração de fármacos visando o tratamento de doenças pulmonares.

Palavras-chave: Nanotecnologia; Lipossomas; Inalador de pó seco; Doenças pulmonares.

Abstract

The current treatment of lung diseases, such as tuberculosis, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), asthma, cancer and SARS-CoV-2, presents problems related to drug administration. Thus, nanotechnology, an innovative method that stands out in recent years, especially in nanomedicine, due to the development of materials on the nanometer scale (1-1000 nm). Among the various nanosystems, liposomes for their physicochemical properties, which make them a technology of interest to encapsulate hydrophilic or hydrophobic drugs, in addition to enabling controlled drug release. These techniques employed using an inhalation route have been considered as an alternative to deliver drugs

encapsulated in site-specific liposomes. For this purpose, the literature describes several liposome aerosolization techniques in order to optimize an aerosolization system. The objective of this research was to carry out a bibliographic survey of the use of liposomes in the treatment of lung diseases as well as patents related to liposomes in aerosol dosage form. According to articles searched in Science Direct, Springer Nature, National Library of Medicine (PubMed) and Scientific Electronic Library Online (SCIELO) databases on the most used techniques such as Spray Drying, Spray Freeze Drying and Freeze Drying, specifically spray-drying is described in the literature as the solution base as the one that favors obtaining vesicles with low density, good fluidity and good dispersibility. In short, it was found that, linked to the use of spray-drying and nanotechnology, the inhalation route is a promising route for the administration of drugs aimed at the of lung diseases.

Keywords: Nanotechnology; Liposomes; Dry powder inhalers; Lung diseases.

Resumen

El tratamiento actual de las enfermedades pulmonares, como la tuberculosis, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), el asma, el cáncer y el SARS-CoV-2, presenta problemas relacionados con la administración de fármacos. Así, la nanotecnología, un método innovador que destaca en los últimos años, especialmente en nanomedicina, por el desarrollo de materiales en la escala nanométrica (1-1000 nm). Entre los diversos nanosistemas, los liposomas por sus propiedades fisicoquímicas, que los convierten en una tecnología de interés para encapsular fármacos hidrofílicos o hidrofóbicos, además de permitir la liberación controlada de fármacos. Estas técnicas empleadas mediante una ruta de inhalación se han considerado como una alternativa para administrar fármacos encapsulados en liposomas específicos del sitio. Para este propósito, la literatura describe varias técnicas de aerosolización de liposomas para optimizar un sistema de aerosolización. El objetivo de esta investigación fue realizar un levantamiento bibliográfico del uso de liposomas en el tratamiento de enfermedades pulmonares así como patentes relacionadas con liposomas en forma de dosificación en aerosol. Según artículos buscados en las bases de datos ScienceDirect, Springer Nature, National Library of Medicine (PubMed) y Scientific Electronic Library Online (SCIELO) sobre las técnicas más utilizadas como Spray Drying, Spray Freeze Drying y Freeze Drying, específicamente se describe el secado por atomización. en la literatura como base de solución como la que favorece la obtención de vesículas con baja densidad, buena fluidez y buena dispersabilidad. En definitiva, se comprobó que, ligada al uso del spray-dry y la nanotecnología, la vía de inhalación es una vía prometedora para la administración de fármacos destinados al tratamiento de enfermedades pulmonares.

Palabras clave: Nanotecnología; Liposomas; Inhaladores de polvo seco; Enfermedades pulmonares.

1. Introdução

As doenças pulmonares são a maior causa de mortalidade e morbidade no mundo. Essas doenças respiratórias envolvem majoritariamente as vias respiratórias, o tecido pulmonar e a circulação pulmonar. Dentre elas a Doença Pulmonar Crônica Obstrutiva (DPOC), a asma, a tuberculose e o câncer de pulmão se destacam segundo a Organização Mundial de Saúde (2016). São classificadas como obstrutivas, quando ocorre o estreitamento das vias respiratórias, com formação de muco; restritivas, nas quais o volume do órgão é reduzido; e em infeccioso, quando a patologia é causada por um microorganismos (Anjali & Mahto, 2016; Forum of International Respiratory Societies and European Respiratory Society, 2017; Wang, et al., 2016).

No que concerne ao tratamento das doenças pulmonares, a via de administração de fármacos mais comumente aplicados é a via oral (Goyal, et al., 2017). Todavia, apesar da efetividade dos fármacos por esta via, a literatura relata uma série de efeitos adversos (Singh, et al., 2019) causados em decorrência a exposição ao metabolismo de primeira passagem (Shetty, et al., 2019), exposição sistêmica e seus efeitos colaterais relacionados (Zhang, et al., 2011), além de haver perda na concentração do fármaco (Zhang, et al., 2018). Além da via oral, outra via de administração usada é a via parenteral, como a intravenosa (Butov, et al., 2020), contudo, segundo a literatura, também está associada a alta exposição sistêmica e suas complicações (Geraets, et al., 2014; Lankveld, et al., 2010).

Neste sentido, a via inalatória destaca-se por se opor às desvantagens da via oral (Öztürk, et al., 2020), ao não ser invasiva (Anderson, et al., 2020), e, em particular, por aumentar a concentração do fármaco no órgão alvo de tratamento e, proporcionalmente, a biodisponibilidade do fármaco no pulmão (Li, et al., 2014), diminuindo sua exposição sistêmica (Lee, et al., 2015; Loira-Pastoriza, et al., 2014). De semelhante modo, segundo Anderson et al. (2020), a nanotecnologia mostra-se como uma ferramenta promissora na encapsulação de fármacos em nanossistemas para o pulmão. A nanotecnologia é caracterizada como uma aplicação de uma tecnologia inovadora, responsável pelo desenvolvimento de materiais em escala nanométrica (Rossi-Bergmann, 2008) que dispõe de inúmeras aplicações em diferentes áreas, uma delas sendo a farmacêutica.

Variadas pesquisas têm sido feitas observando-se um número exponencial de vantagens no uso da nanotecnologia na nanomedicina (Silva, et al., 2019). Isto acontece porque o tratamento das doenças pulmonares atrelado aos benefícios advindos da utilização da nanotecnologia, como, por exemplo, na promoção de uma liberação controlada dos ativos, e na redução de possíveis efeitos tóxicos (Fernández, 2018; Kumar, et al., 2014; Rivas, et al., 2017), pode apresentar uma maior eficácia terapêutica com a utilização de nanossistemas sítio-específicos, ou seja, aqueles que apresentam moléculas sinalizadoras na sua superfícies (Alipoor, et al., 2016; Chiang, et al., 2018; Dua, et al., 2018).

Dentre os nanossistemas existentes, os lipossomas, vesículas formadas por uma ou várias bicamadas lipídicas; tem como características físico-químicas primordiais a sua composição anfifílica, o que possibilita a encapsulação de fármacos tanto lipofílicos quanto hidrofílicos em seu interior (Caritá, et al., 2018; Nisini, et al., 2018; Leung, et al., 2019); caráter biodegradável que promove menor reação tóxica ao organismo (Bozzuto & Molinari, 2015); a possibilidade de introduzir revestimentos responsáveis por direcionar a partícula de maneira ainda mais específica para o alvo ao qual se deseja atingir, assim como a capacidade de realizar uma liberação prolongada do fármaco na circulação sanguínea (Marqués-Gallego & Kroon, 2014; Lila & Ishida, 2017; Battogtokh, et al., 2021; Large, et al., 2021).

Para a obtenção de lipossomas inalatórios em sua forma de aerossol, é descrito na literatura várias técnicas que possibilitam essa aerolização, como as técnicas de *spray freeze drying*, *freeze drying* e *spray drying* (Muralidharan, et al., 2015; Rudokas, et al., 2016), as quais apresentam vantagens como obtenção de vesículas com baixa densidade, boa fluidez, tamanho uniforme das vesículas, boa dispersibilidade e ótimo desempenho aerodinâmico (Misra, et al., 2009; Shetty, et al., 2019). Diante disso, a proposta do presente trabalho foi realizar uma *review* sobre a utilização de lipossomas no tratamento da Doença Pulmonar Crônica Obstrutiva (DPOC), asma, tuberculose e o câncer de pulmão, dada a elevada incidência e prevalência destas patologias. Além disso, também foi realizado um levantamento das patentes mais recentes sobre lipossomas obtidos na forma farmacêutica aerossol a partir de técnicas de aerolização.

2. Metodologia

Nesta revisão integrativa (Souza, et al., 2010) foi realizado um levantamento bibliográfico das técnicas de aerolização dos lipossomas através de periódicos científicos indexados nas bases de dados do Sciencedirect, National Library of Medicine (PubMed) e Scientific Electronic Library Online (SCIELO) com o intuito de introduzir definição de conceitos, revisões de evidências, e, especialmente, análise metodológicas. O levantamento das patentes foi realizado através do servidor europeu, Espacenet. Para a pesquisa nos bancos de dados foram utilizados os descritores encontrados no portal de Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) da Biblioteca Virtual em Saúde: doenças pulmonares, inaladores de pós secos, lipossomas e doenças pulmonares, conforme Quadro 1. Os critérios de inclusão utilizados no presente estudo foram artigos completos publicados nos últimos 30 anos, de 1992 a 2022, com idioma de redação na língua inglesa, e patentes publicadas no período de 2015 a 2021.

Foram selecionados, principalmente, artigos que discorreram sobre doenças pulmonares como: tuberculose, DPOC, asma, fibrose cística e Covid-19. Dos resultados obtidos foram utilizados para construção da Tabela 1 os artigos que retratam sobre as características e metodologias de aerolização dos lipossomas, que descrevem as vantagens e desvantagens das técnicas de aerolização, como: *spray dried* e *freeze dried* e que apresentaram relação com os objetivos do projeto. Além de destacar os benefícios que a associação da nanotecnologia, em especial, os lipossomas, agregam as técnicas de aerolização. Foram descartados os artigos que não apresentaram relação com as características das técnicas de aerolização, que não mostraram os benefícios dos lipossomas aplicados às técnicas de aerolização.

Ademais, foram excluídos artigos que não dissertaram sobre as vantagens e desvantagens das técnicas de aerolização. Os artigos foram analisados rigorosamente quanto ao seu conteúdo para catalogação segundo Bardin (1977) e Mendes e Miskulin (2010) acerca do estabelecimento das unidades de análise, seleção e caracterização dos dados e seleção amostral das análises para discussão. Sendo assim, a inferência quando acontece é fundamentada na presença do tema ou palavra-chave, e não sobre a quantidade de aparições. Para realização das Tabelas 3 a 7, foram selecionadas patentes que dissertam acerca dos lipossomas obtidos na forma farmacêutica aerossol a partir de técnicas de aerolização com o intuito de tratar doenças pulmonares. Esta metodologia visa responder à pergunta de pesquisa: O uso das técnicas de aerolização em conjunto com a nanotecnologia é eficaz no tocante ao tratamento das doenças pulmonares?

Quadro 1 - Estratégia de busca de artigos conforme as bases de dados.

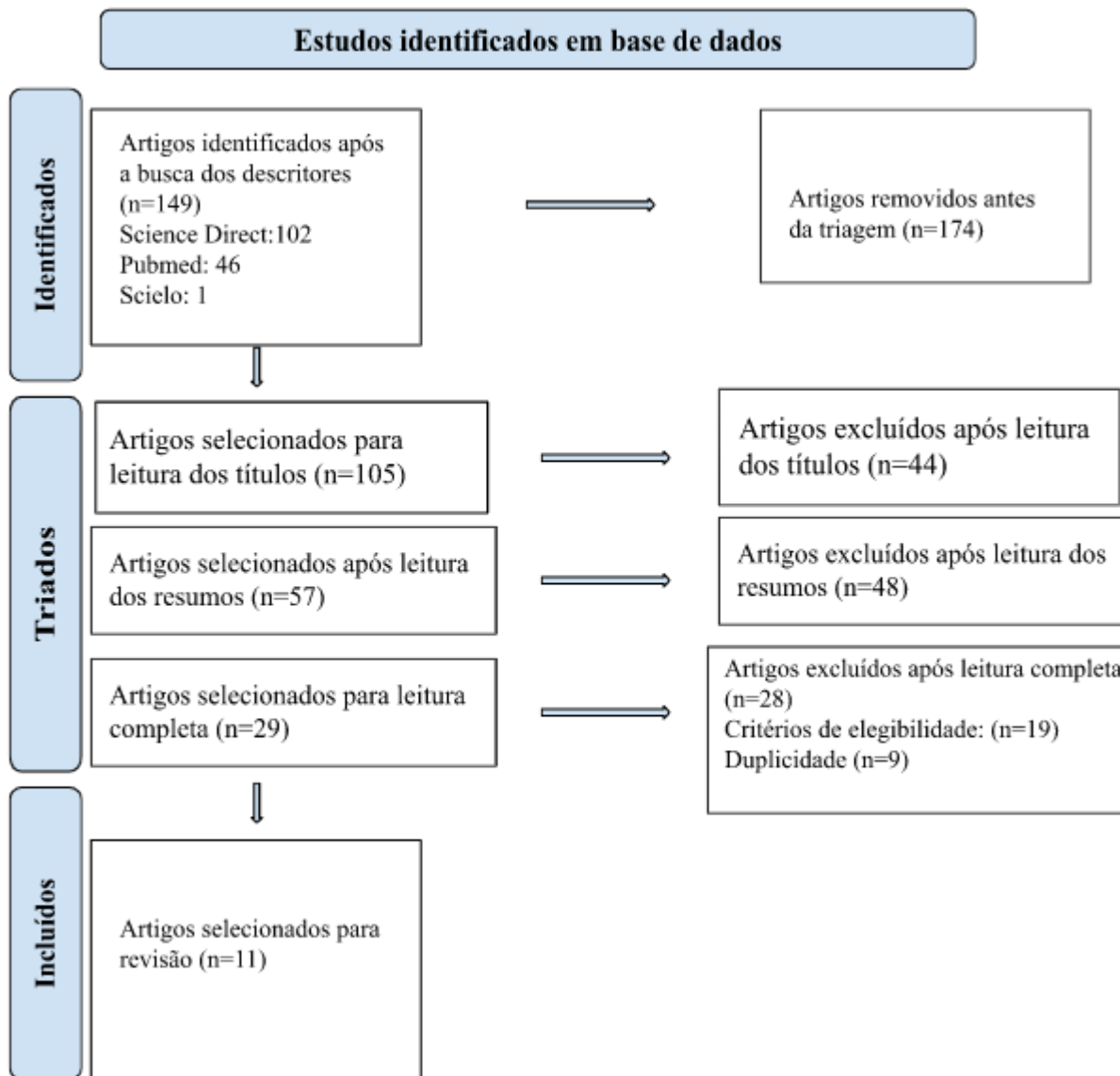
BASE DE DADOS	ESTRATÉGIA DE BUSCA	Nº DE ARTIGOS
ScienceDirect	(Nanotechnology) AND (Liposomes) AND (Lung Diseases) AND (Dry Powder Inhalers)	102
PubMed	(Nanotechnology) AND (Liposomes) AND (Lung Diseases)	46
SCIELO	(Nanotechnology) AND (Lung Diseases)	1
TOTAL		149

Fonte: Autores.

3. Resultados e Discussão

A Figura 1 apresenta o fluxograma PRISMA (Page, et al., 2021) apresentando os resultados obtidos com a busca dos artigos nas bases de dados. De acordo com o Fluxograma PRISMA de análise dos estudos identificados em bases de dados. Na Figura 1, é possível observar a triagem de artigos selecionados e excluídos conforme a análise dos títulos, resumos e leitura íntegra dos estudos, tendo como base os critérios de elegibilidade desta pesquisa.

Figura 1 - Fluxograma PRISMA de seleção dos estudos.



Fonte: Autores (2022).

3.1 Lipossomas inalatórios como ferramenta para o tratamento das doenças pulmonares

A nanotecnologia é um ramo que tem ganhado cada vez mais evidência nas diversas áreas da ciência da saúde. Dentre elas, a nanomedicina que através dos nanossistemas possibilita encapsular fármacos e liberá-los de forma controlada e contínua até o alvo específico (Goyal, et al., 2017; Kamaly, et al., 2016) além de apresentar biocompatibilidade (Rezaei, et al., 2020) e favorecer o aumento da biodisponibilidade dos fármacos (Nisini, et al., 2018). Fatos que despertam profundo interesse na indústria farmacêutica, visto no desenvolvimento de diversos pós secos inalatórios à base de nanomateriais (Kumar, et al., 2014). Tendo em vista que a liberação de fármacos utilizando a via pulmonar com base nos nanossistemas tem sido considerada muito promissora nos últimos anos (Azarmi, et al., 2008).

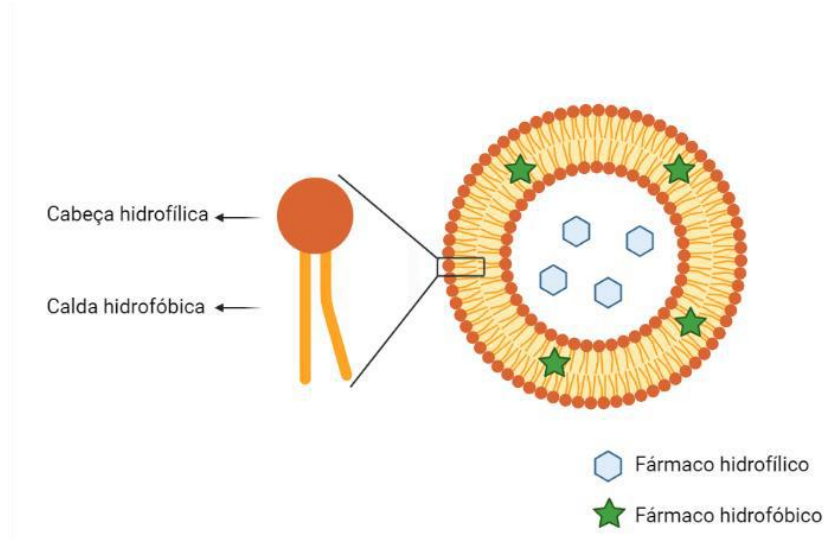
Pois, demonstrou-se que o pulmão é uma boa porta de entrada para via de administração de fármacos devido à grande área de superfície disponível para absorção do fármaco (Hong, et al., 2019; Sharma, et al., 2019; El-Sayed & Kamel, 2020; Purohit, et al., 2021), atividade metabólica relativamente baixa em comparação com àqueles metabolizados pelo fígado e fluxo sanguíneo rico para distribuição rápida de fármacos pelo corpo (Labiris & Dolovich, 2003). E, por causa de suas vantagens, o

delivery pulmonar de fármacos têm sido cada vez mais um alvo de grande atenção sendo explorada extensivamente nos tratamentos de doenças pulmonares (Ungaro, et al., 2012).

Dentre os vários nanossistemas utilizados com potencial uso na veiculação de fármacos para os pulmões, estão as nanopartículas poliméricas (Basha, et al., 2019), os dendrímeros (Kumar, et al., 2014), as micropartículas (Wong, et al., 2018) e os lipossomas. Estes últimos apresentam vantagens como: composição anfifílica, a qual permite a encapsulação de moléculas hidrofílicas e lipofílicas (Alavi, et al., 2017), capacidade de realizar uma liberação prolongada do fármaco (Khan, et al., 2013), além de serem capazes de reduzir os efeitos tóxicos intrínsecos da terapia (Alavi, et al., 2017; Nguyen, 2016; Zylberberg & Matosevic, 2016).

Os lipossomas são vesículas esféricas compostas por uma ou mais bicamadas fosfolipídicas, nas quais as cabeças hidrofílicas se orientam em direção ao meio aquoso e as caudas hidrofóbicas (Figura 2) constituem a região interna da membrana. Devido às propriedades tensoativas dos fosfolipídios, os lipossomas também são capazes de penetrar através da camada de muco, obtendo assim acesso e proximidade com as bactérias (Yu, et al., 2015). Em um estudo realizado por Zang et al. (2018), a amicacina encapsulada em lipossomas também mostrou penetração efetiva em biofilmes (Meers, et al., 2008) e maior captação celular em macrófagos em comparação com amicacina não formulada. Essa sua composição também parece ser um fator crítico que influencia não apenas a encapsulação e liberação dos antimicrobianos, mas também a penetração de muco e biofilme (Gupta, et al., 2017), fusogenicidade e distribuição intracelular geral (Huang, et al., 2021).

Figura 2 - Bicamada lipídica evidenciando a encapsulação de fármacos com diferentes solubilidades. Fármacos hidrofílicos são encapsulados no núcleo aquoso e fármacos lipofílicos são encapsulados na bicamada lipídica.

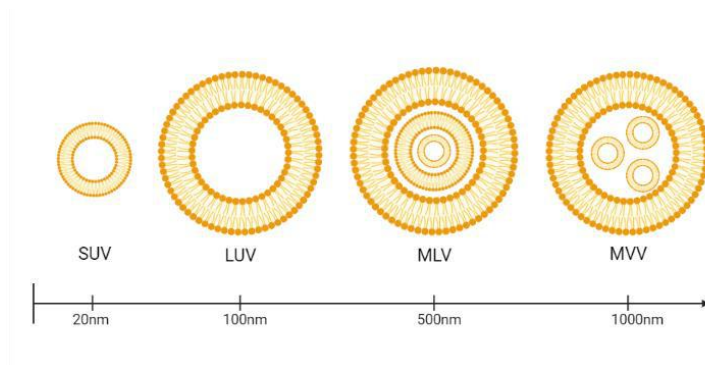


Fonte: Criado no Biorender.com. Autores (2022).

Além de aumentar a biodisponibilidade, os nanossistemas impedem a degradação enzimática dos fármacos e também melhoram o transporte do ativo através da membrana plasmática permitindo que o fármaco alcance uma concentração terapêutica eficaz no local da infecção (Diab, et al., 2012). Ademais, estes sistemas têm a capacidade de manter a concentração do fármaco durante um período de tempo prolongado através da liberação controlada do mesmo, reduzindo o número de doses necessárias durante o tratamento, diferente dos antibióticos em sua forma livre, os quais geralmente apresentam baixa biodisponibilidade e por isso, necessitam de múltiplas doses (Bassetti, et al., 2020; Xiong, et al., 2014).

Na administração pulmonar de fármacos antineoplásicos, uma séria limitação é a baixa solubilidade em água de muitos agentes quimioterápicos (Kadam, et al., 2014). Além disso, a espessura do epitélio pulmonar resulta em curta permanência do fármaco inalado no pulmão. Sendo assim, os lipossomas possuem propriedades ótimas que os tornam carreadores de fármacos adequados no tratamento do câncer. A literatura relata que o tamanho nanométrico, também observado na Figura 3, dos nanocarreadores e o encapsulamento dos ativos em lipossomas aumentam a permeabilidade dos fármacos através dos vasos sanguíneos do tumor, o que permite seu acúmulo no tecido canceroso, favorecendo a liberação dos ativos no sítio alvo (Torchilin, 2010).

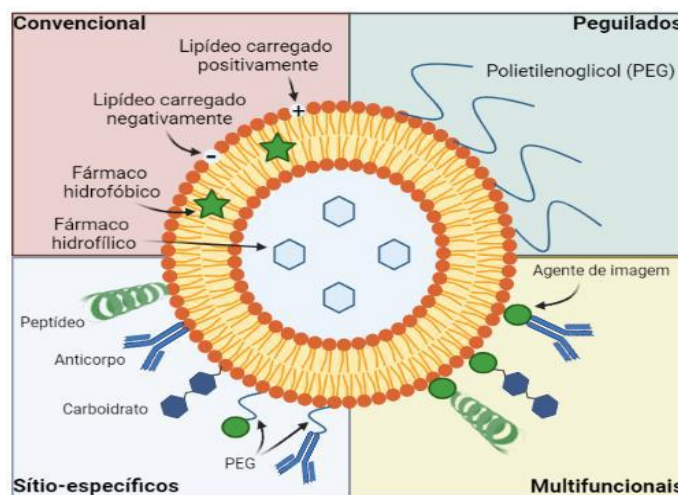
Figura 3 - Representação esquemática dos lipossomas de diferentes tamanhos.



Fonte: Criado no Biorender.com. Autores, (2022).

As formas farmacêuticas inalatórias utilizadas para o tratamento de doenças pulmonares apresentam várias vantagens em comparação com a administração intravenosa, oral, bucal, transdérmica, vaginal, nasal ou ocular; como uma via de administração para o tratamento de doenças sistêmicas (Wolff, 1998), ela é aceita como sendo a via de escolha para a administração da terapia de primeira linha para asma e COPD (Patton, 1996). Contudo, para que os pulmões sejam o órgão-alvo ou uma via de administração, a quantidade apropriada do fármaco deve ser depositada além da região orofaríngea, visando alcançar a eficácia terapêutica (Alipoor, et al., 2016; Labiris & Dolovich, 2003). Este efeito também pode ser otimizado com a utilização de moléculas sinalizadoras na sua superfícies (Figura 4).

Figura 4 - Diferentes tipos de lipossomas.



Fonte: Criado no Biorender.com. Autores (2022).

4. Técnicas de Aerolização de Lipossomas

Ter domínio das técnicas de aerolização dos lipossomas é importante para garantir um produto com qualidade segundo as especificações (Ran, et al., 2015), uma vez que através destas técnicas é possível preservar a integridade do nanocarreador e minimizar as interações físico-químicas que causam a agregação das partículas (Thiyagarajan, et al., 2021). As técnicas de aerolização mais utilizadas são Spray Drying, Spray Freeze Drying e Freeze Drying (Misra, et al., 2009). A aerolização por Spray Dried permite a obtenção de pós para inalação a partir da pulverização de uma solução ou suspensão lipossomal em um meio de secagem quente, utilizando nitrogênio gasoso, por exemplo (Zhang, et al., 2006; Shetty, et al., 2019).

A técnica de Freeze Dried apresenta 3 etapas. Na primeira etapa ocorre o congelamento das formulações a -80°C . A segunda etapa compreende a secagem primária e na terceira e última ocorre a secagem secundária (Misra, et al., 2009). Acerca dos parâmetros analisados, visto no Quadro 2, o diâmetro aerodinâmico médio de massa (MMDA) é um fator crucial na determinação da deposição de partículas nos diferentes locais do trato respiratório. As partículas na faixa de 1 a $6\ \mu\text{m}$ são mais adequadas para deposição na parte inferior das vias aéreas após a inalação. A fração de partículas finas (FPF) que também é um parâmetro crítico tem por média de fração de pó emitido do inalador um tamanho de partícula de $5\ \mu\text{m}$ para prever a proporção da emissão da dose que pode ir profundamente no sistema respiratório inferior (Chen, et al., 2012).

Quadro 2 - Resumo dos artigos utilizados na discussão.

Autor, ano	Objetivo do estudo	Resultados
Sweeney, et al., 2005.	Apresentar a metodologia de <i>Spray Freeze Dried</i> para uma formulação de ciprofloxacina considerando os estudos de reconstituição e as propriedades de dispersão do pó usando um inalador.	A eficiências de encapsulamento de drogas após reconstituição do pó nos meios aquosos foi de 50% em água, 93,5% em solução salina isotônica, 80% em mucina bovina, 75% em muco suíno e 73% em ex vivo humano diluído cinco vezes escarro de paciente com fibrose cística. O diâmetro aerodinâmico médio de massa (MMAD) foi de 2,8 µm nesta formulação.
Chougule, et al., 2007.	Avaliar a viabilidade da administração pulmonar de tacrolimus encapsulado em lipossoma para retenção prolongada do fármaco nos pulmões como terapia de resgate para prevenir a rejeição refratária dos pulmões após o transplante.	Lipossomas com tamanho médio de 137 ± 15 nm, EE% de $95,17 \pm 3,43\%$ e potencial zeta de $0,8314 \pm 0,0827$ mV. Quando utilizada gelatina hidrolisada, a formulação apresentou tamanho de partícula de $7,9 \pm 1,1$ µm, fração máxima de partículas finas (FPF) de $75,6 \pm 1,6\%$, MMAD de $2,2 \pm 0,1$ µm e GSD de $2,3 \pm 0,1$. As formulações obedeceram ao modelo de Higuchi.
Chougule, et al., 2008.	Avaliar a viabilidade prática da administração pulmonar específica de Dapsona (DS) encapsulada em lipossomas para retenção prolongada da droga nos pulmões como uma alternativa eficaz na prevenção de pneumonia.	Lipossomas com tamanho médio de 140 nm, EE% de $96\% \pm 1,5\%$ potencial zeta de 1.107 mV. A formulação à base de Trealose apresentou tamanho de partícula de $9,46 \pm 0,8$ µm, FPF de $71,1 \pm 2,5\%$, MMAD de $2,2 \pm 0,1$ µm, e GSD de $1,7 \pm 0,2$, com liberação prolongada do fármaco em até 18h in vitro, seguindo o modelo de Higuchi. Estudos in vivo mostraram alta permanência da tacrolimus no pulmão (24h).
Bi, et al., 2008.	Projetar e caracterizar a inalação de pó seco de lipossomas carregados de insulina preparados por um método de liofilização por <i>Spray Dried</i> para melhor distribuição pulmonar.	Os resultados mostraram uma biodisponibilidade farmacológica relativa tão alta quanto 38,38% no grupo de 8 UI/kg de dosagem. O diâmetro médio dos lipossomas carregados de insulina foi (295 ± 18 nm) e o índice de polidispersidade foi de 0,126, enquanto o potencial zeta foi ($28,42 \pm 0,70$ mV). A eficiência de encapsulamento foi em média ($43,60 \pm 3,54\%$).
Van Den Hoven, et al., 2012.	Investigar se a hidroxipropil-β-ciclodextrina (HPβCD) é capaz de estabilizar as membranas lipossomais durante a secagem de lipossomas revestidos com polietilenoglicol (PEG) de longa circulação, em comparação com os dissacarídeos trealose e sacarose.	A utilização de hidroxipropil-β-ciclodextrina (HPβCD, proporção de 1:6 (a/a) proporcionou uma maior estabilização dos lipossomas PEGuilados quando comparado com dissacarídeos durante o processo de secagem por spray drying e freeze drying. Não houve alteração do tamanho e da distribuição dos lipossomas após sua reconstituição.
Xu, et al., 2014.	Encontrar um método mais eficaz de preparação para desenvolver uma nova formulação de pós contendo lipossomas com Vincristina para distribuição pulmonar e confirmar se a nova formulação era atrativa e promissora para o tratamento de câncer de pulmão.	Comparado com o Vincristina livre, o aerosol, apresentou partícula com bom tamanho e forma, melhor comportamento farmacocinético, aumento em sua concentração máxima de 630,8%, exposição sistêmica de 429,6% e diminuição da eliminação por meia-vida de 81,1%. A liberação foi diminuída em 83,2%, demonstrando uma liberação prolongada, além de demonstrar melhor atividade de antiproliferação.
Chennakesavulu, et al., 2017.	Objetivo de investigar a eficácia da entrega pulmonar de colchicina e budesonida para fibrose pulmonar idiopática e alcançar a entrega direcionada específica do local com tempo de residência prolongado nos pulmões.	Lipossomas mostraram EE% de ~98.6%, com liberação do ativo durante 24 horas. As formulações otimizadas contendo Budesonida DPI B2 (inalador de pó seco com Manitol +10% de glicina) colchicina DPI C2 (inalador de pó seco contendo Manitol + 10% de glicina) apresentaram o desempenho de aerolização segundo a cascata de Andersen $86,53 \pm 1,9\%$, e $90,54 \pm 2,3\%$, respectivamente e Budesonida e Colchicina DPI M2 (inalador de pó seco contendo uma mistura de Budesonida e Colchicina em formulação otimizada) apresentaram $89,91 \pm 1,8\%$, $91,23 \pm 1,9\%$, respectivamente
Ye, et al., 2017.	Avaliar a aplicabilidade de lioprotetores combinados (co-lioprotetores) e preparar uma formulação em pó lipossômico de claritromicina -CLA-Lips-DPIs. Além de, estudar esses efeitos protetores na liofilização da suspensão de lipossomas, e na sorção de umidade dos pós de lipossomas liofilizados.	Os resultados da higroscopicidade foram menores que 15% (a/a) quando armazenado a 75% de umidade relativa (UR) por 2 h. A suspensão de lipossomas reconstituída mostrou uma alta eficiência de aprisionamento de até 80% e uma distribuição de tamanho estreita. As formulações de pó lipossômico de claritromicina (CLA-Lips-DPIs) permaneceram inalteradas após 3 meses de armazenamento a 60% UR e 25 °C com alta eficiência de aerossol (dose emitida > 85%, fração de partículas finas 43%–50%).
Zang, et al., 2018.	Objetivou-se preparar lipossomas de curcumina e pó seco de curcumina lipossomal (LCDs) para o tratamento por inalação de câncer de pulmão primário via entrega pulmonar	Pó seco dos lipossomas inalatórios apresentaram tamanho (94.6 nm), PDI (0,267), MMAD ($5,8170 \pm 06$) e a FPF ($46,7175 \pm 23\%$) ótimos, com maior atividade antitumoral quando comparado com o controle.
Khatib, et al., 2019.	Avaliar a viabilidade do desenvolvimento de pós secos inaláveis de nanocristais de ciprofloxacina encapsulados em lipossomas (LECN) para liberação controlada de drogas.	Os pós revelaram diâmetro médio de 1 µm e baixo teor de água (~2%). Quando dispersos no Osmohaler® a 100 L/min, apresentaram alto desempenho de aerossol com fração de partículas finas de 66 – 70%. A EE% foi de 71-79%. Sacarose na proporção de (2:1; sacarose:lipídio) prolongou a liberação de ciprofloxacina a partir dos lipossomas.
Thiyagarajan, et al., 2021.	Neste estudos foi investigado o nanofármaco mais promissor quanto à biocompatibilidade e captação celular pela linhagem de células de leucemia monocítica humana THP-1 em que todas formulações de pó seco foram caracterizadas em termos de, integridade da nanopartícula e estabilidade coloidal, bem como cristalinidade do fármaco.	Os resultados indicam que a leucina melhora as propriedades aerodinâmicas e que a menor concentração de lactose seria vantajosa para atingir maior carga de fármaco. A caracterização adicional por FT-IR revelou para todos os pós secos alguns picos em torno de 3500–3250/cm, indicativos da presença de moléculas de água. O tamanho médio das NPs foi reduzido após a secagem por spray dried. A fração respirável foi de quase 60% e a fração exalada variou entre 15 e 20%.

Fonte: Autores (2022).

A técnica de aerolização Spray Dried tem sido utilizada para obter partículas finas com fluxo desejável e boa dispersão, dentro da faixa de tamanho aerodinâmico de 1-5 μm , sendo as partículas acima de 2 μm mais promissoras para inalação. Esta técnica apresenta como vantagem (Tabela 1) a obtenção de vesículas com baixa densidade, boa fluidez, liberação prolongada in vitro, baixa biodistribuição, tamanho uniforme das vesículas, boa dispersibilidade, alta biodisponibilidade, ótimo desempenho aerodinâmico, boa estabilidade físico-química, além de ser uma técnica econômica, bem como permite a obtenção das formulações de forma rápida, uma vez que o pó é obtido em única etapa. Contudo, a técnica de Spray Dried apresenta algumas desvantagens também descritas na Tabela 1, como a redução da eficiência de encapsulação, agregação irregular da partícula e termossensibilidade das formulações, levando ao acondicionamento destas formulações em ambiente com controle de temperatura.

De acordo com a pesquisa de Chougule et al. (2007) sobre o desenvolvimento de um inalador de pó seco que utilizou a técnica de aerolização por Spray Dried em lipossomas contendo Dapsona, os autores obtiveram lipossomas com tamanho médio de 137 ± 15 nm, com eficiência de encapsulação (EE%) de $95,17 \pm 3,43\%$ e potencial zeta de $0,8314 \pm 0,0827$ mV. Ao inserir gelatina hidrolisada, a formulação apresentou tamanho de partícula de $7,9 \pm 1,1$ μm , fração máxima de partículas finas (FPF) de $75,6 \pm 1,6\%$, com MMAD de $2,2 \pm 0,1$ μm e desvio padrão geométrico de $2,3 \pm 0,1$, o que, segundo os autores, foi vantajoso, uma vez que proporcionou uma redução na densidade e boa fluidez da formulação.

Outro estudo utilizando a técnica de Spray Dried que também apresentou boa fluidez e dispersibilidade foi obtido por Xu et al. (2014). Os autores obtiveram uma formulação aerossol de vincristina encapsulada que apresentou partículas com comportamento farmacocinético otimizado, aumento em sua concentração máxima de 630,8%, exposição sistêmica de 429,6% e diminuição da eliminação por meia-vida de 81,1%. A sua liberação foi diminuída em 83,2%, demonstrando uma liberação prolongada, além de apresentar uma atividade superior de antiproliferação.

No trabalho de Chennakesavulu et al. (2017), a formulação obtida a partir da técnica de Freeze Dried mostrou a necessidade da utilização de um antiaderente a fim de manter as características de forma e tamanho dos lipossomas. Os resultados revelaram lipossomas com EE% de 98,6%, com liberação prolongada do ativo durante 24 horas. As formulações otimizadas contendo Budesonida DPI B2 (inalador de pó seco com Manitol +10% de glicina) e colchicina DPI C2 (inalador de pó seco contendo Manitol + 10% de glicina) apresentaram o desempenho de aerolização segundo a cascata de Andersen $86.53 \pm 1.9\%$, e $90,54 \pm 2.3\%$, respectivamente; e, as formulações contendo Budesonida e Colchicina DPI M2 (inalador de pó seco contendo uma mistura de Budesonida e Colchicina em formulação otimizada) apresentaram $89.91 \pm 1.8\%$, $91.23 \pm 1.9\%$, respectivamente.

Além disso, outros autores, como Zhang et al. (2018), que trabalharam com a técnica de Freeze Dried também descreveram alto índice de polidispersão em seu trabalho sobre o tratamento inalatório de câncer pulmonar usando inalador de Pó Seco de Curcuma Lipossomal em que o pó seco dos lipossomas inalatórios apresentaram tamanho (94.6 nm), PDI (0,267), MMAD (5.8170 ± 06) e a FPF ($46.7175 \pm 23\%$) ótimos, com uma maior atividade antitumoral quando comparado com o controle.

Enquanto isso, Van den Hoven et al. (2012) que trabalharam com a Ciclodextrina como membrana protetora no Spray-Drying e Freeze-Drying de Lipossomas PEGuilados descreveram acerca da utilização de hidroxipropil- β -ciclodextrina proporcionando uma maior estabilização dos lipossomas revestidos com PEG quando comparado com dissacarídeos durante o processo de secagem por spray drying e freeze drying. As características da primeira técnica foi descrita como rápida, econômica, com partículas definidas e fina, contudo houve liberação prematura do fármaco e certa instabilidade da membrana, enquanto a técnica de Freeze dried apresentou líquido residual. Ambas técnicas apresentaram boa reconstrução da partícula após serem re-precipitadas.

Tabela 1 - Vantagens e desvantagens das diferentes técnicas para aerolização dos lipossomas.

Referência	Técnica	Vantagens	Desvantagens
Sweeney, et al., 2005.	Spray Freeze Dried	Partículas altamente porosas; Otimização de propriedades de aerossolização e dissolução.	Necessidade de submeter-se a condições extremas de temperatura e pressão.
Chougule, et al., 2007.	Spray dried	Boa dispersibilidade, desempenho aerodinâmico e estabilidade do fármaco e da formulação; Diluição sistêmica lenta.	Instabilidade; Mudança no tamanho da partícula enquanto armazenado.
Chougule, et al., 2008.	Spray dried	Baixa densidade e fluidez; Liberação prolongada <i>in vitro</i> por até 16 horas.	Perda da Estabilidade.
Bi, et al., 2008.	Spray Freeze Dried	Baixa densidade; Alta porosidade e área superficial específica.	Perda da estabilidade a longo prazo.
Van Den Hoven, et al., 2012.	Spray-dried e Freeze dried	<i>Spray-dried</i> Partícula fina; Método Rápido; Método Econômico; artículas definidas. <i>Freeze dried</i> Boa Reconstituição.	<i>Spray-dried</i> Vazamento de fármaco; Aumento da Instabilidade. <i>Freeze dried</i> Maior Líquido residual; Instabilidade da membrana.
Xu, et al., 2014.	Spray-dried	Processo rápido; Passagem do líquido para pó em única etapa; Controle da formação da partícula; Manutenção de Biodisponibilidade.	Aumento da agregação irregular; Sensível ao calor (deve ser guardado em ambiente bem controlado).
Chennakesavulu, et al., 2017.	Freeze dried	Aumento da retenção do fármaco no lipossoma; Aumento da dispersão; Estabilidade a longo prazo.	Necessidade de uma substância antiaderente para manter forma e tamanho da partícula - Gasto adicional.
Ye, et al., 2017.	Spray Freeze Dried	Aumenta estabilidade da formulação; Alta porosidade; Possibilidade de uma produção em larga escala.	Alto Custo; Desinformação acerca da qualidade da eficácia de encapsulação; Uso de crioprotetores que afetam a estabilidade.
Zang, et al., 2018.	Freeze dried	Baixa densidade; Aumento da estabilidade e da permeabilidade; Manutenção da biodisponibilidade; Boa deposição no tecido.	Alto índice de precipitação.
Khatib, et al., 2019.	Freeze Thaw e Spray Dried	Sem recristalização em alta umidade; Baixa concentração de água; Alto desempenho aerosol.	Perda de água e a desestabilização do lipossoma; Instabilidade no tamanho e no formato da partícula; Encapsulação do nanocristal influenciado pela quantidade de crioprotetor.
Thiyagarajan, et al., 2021.	Spray Dried	Aumento da biocompatibilidade; Maior fração respiratória.	Alta agregação das partículas.

Fonte: Autores (2022).

5. Doenças pulmonares

5.1 Tuberculose

A tuberculose (TB) é uma doença crônica, altamente infecciosa, que mais mata no mundo, de acordo com dados da Organização Mundial de Saúde (2018). Em 2019, foi estimado que 10 milhões de pessoas estavam contaminadas com TB, e, dentre estas, em média 1.2 milhões de pessoas vieram a óbito (Olawoye, et al., 2021). Atualmente, ela é considerada uma das maiores ameaças à saúde pública global representando uma emergência sanitária desde 1993 por sua alta taxa de mortalidade, morbidade e alta incidência na população nas últimas décadas (Furin, et al., 2019; WHO, 2020).

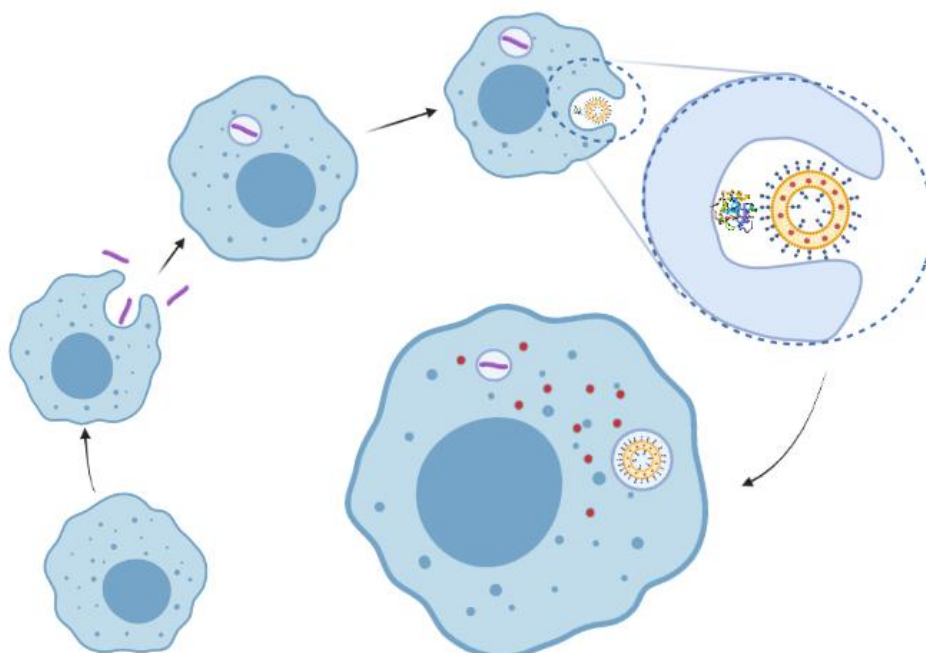
Além disso, a TB também é considerada uma doença oportunista para hospedeiros imunocomprometidos segundo Estevez et al. (2020) e Grotz et al. (2018). Cerca de ¼ da população mundial está infectada com a *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), agente etiológico da TB, tendo uma maior prevalência em pessoas do sexo masculino (Osamor & Okezie, 2021; WHO, 2020). A TB é transmitida pelo Mtb a partir de gotículas expelidas por pessoas infectadas, as quais predominantemente afetam o pulmão do hospedeiro, uma vez que por meio da inalação do ar contaminado, a via respiratória, fornece um meio para a infecção inicial (Sia, 2019).

A TB pulmonar é caracterizada pela formação de lesões granulomatosas nos pulmões, contudo a tuberculose também pode ocorrer em sua forma extra-pulmonar (Semilan, et al., 2021), como a tuberculose pleural (Shaw & Koegelenberg, 2021), cerebral (Bathla, et al., 2011), e intestinal (Imsrivilai & Nonthalee, 2021). Os sintomas da doença mais característicos são: febre, suores noturnos, dor no tórax, perda de peso, fraqueza muscular e tosse com secreção, além de tosse com sangue em alguns casos (WHO, 2019; Shivangi & Meena, 2018). A literatura relata que ao fagocitar o Mtb (Figura 5), o macrófago alveolar produz quantidades consideráveis de espécies reativas de oxigênio (ROS) como forma de defesa, a fim de eliminar o patógeno. Essa produção de ROS provoca um estresse oxidativo com consequente peroxidação lipídica e aumento dos níveis intracelular do íon cálcio, causando danos às células de DNA do hospedeiro (Dua, et al., 2018).

O padrão ouro para o tratamento da TB pulmonar é composta pela administração de 4 fármacos de primeira linha, sendo eles: a rifampicina, isoniazida, pirazinamida e o etambutol, com duração média de 6 meses (Tiberi, et al., 2018). De acordo com a literatura, esta terapia possui 85% de sucesso no tratamento das cepas suscetíveis, não sendo, todavia, eficazes para as cepas multirresistentes (Dinh-Duy, et al., 2015; Estevez, et al., 2020; Tiberi, et al., 2018). Além disso, esses medicamentos apresentam limitações, como hepatotoxicidade, e favorecem o surgimento de cepas multidroga resistentes (MDR-TB) e cepas extensivamente resistentes a drogas (XDR-TB), atreladas ao uso prolongado destes fármacos (Dua, et al., 2018; Macêdo, 2020).

Diante disso, a nanotecnologia farmacêutica vem sanar tais entraves. Um exemplo disso é retratado no trabalho descrito por Carvalho et al. (2015), na utilização de moléculas sinalizadoras visando a obtenção de lipossomas com superfície modificada e do trabalho de Lima-Salviano et al. (2020), quando lipossomas contendo AU e com superfície modificada apresentaram atividade anti-Tb, estudo realizado utilizando macrófagos J774 infectados com *M. tuberculosis* H37Rv. A possibilidade de modificar a superfície do lipossoma também é descrito por Butler et al. (2017) (Tabela 2), quando os autores destacam que a utilização de moléculas sinalizadoras permite a liberação do fármaco no sítio-alvo.

Figura 5 - Esquema representando a fagocitose do Mtb com posterior fagocitose de lipossomas sítio-específicos contendo fármaco pelo macrófago alveolar. A inserção de moléculas sinalizadoras na superfície dos lipossomas favorece o sítio-especificidade dos nanocarreadores.



Fonte: Criado no Biorender.com. Autores (2022).

Tabela 2 - Patentes sob os descritores: "Liposomes" AND "Spray-dryer" AND "Tuberculosis".

Nº de Patente	Título	Referência
WO2021041776A1	FORMULAÇÕES DE COMPOSTOS DE TERPENÓIDES LIPOSSOMAIS	Cao & Cheng, 2021
WO2020243115A1	COMPOSIÇÃO E MÉTODO PARA SECAGEM POR <i>SPRAY DRYING</i> DE UMA EMULSÃO DE VACINA ADJUVANTE	Kramer, et al., 2020
WO2020200472A1	PREPARAÇÃO E ARMAZENAMENTO DE FORMULAÇÕES DE RNA LIPOSSOMAL ADEQUADAS PARA TERAPIA	Haas, et al., 2020
WO2020163612A1	FORMULAÇÕES DE DERIVADOS DE CANABIDIOL E SEU USO COMO MODULADORES DE RECEPTOR DE CANNABINÓIDE TIPO 2 (CB2)	Rolland & Blanco, 2020
CN112638362A	FORMULAÇÕES DE <i>DRY POWER</i> PARA RNA MENSAGEIRO	Karve, et al., 2021
KR20190136428A	COMPOSIÇÕES DE PROTEÍNAS EM PÓ E MÉTODOS PARA SUA PREPARAÇÃO	Park, 2019
WO2019087084A1	EXTRATO DE ORTHOSIPHON STAMINEUS, FORMULAÇÕES, E USOS	Majid, et al., 2019
AU2018350846A1	PREPARAÇÃO E ARMAZENAMENTO DE FORMULAÇÕES DE RNA LIPOSSOMAL ADEQUADAS PARA TERAPIA	Haas, et al., 2020
WO2017015481A1	COMPOSIÇÃO PARA TRATAMENTO DE RSV	Brown & Guilford, 2017
AU2018205090A1	CONJUGADOS DE CARBOIDRATOS COMO <i>DELIVERY</i> DE OLIGONUCLEOTÍDEOS	Manoharan, et al., 2018

WO2016013986A1	COMPOSIÇÕES ANTIBIÓTICAS PARA TRATAR INFECÇÕES BACTERIANAS	Heng, et al., 2016
US10028966B2	AEROSOL DE PIRFENIDONA E COMPOSTOS ANALÓGICOS DE PIRIDINA E SEUS USOS	Surber, 2018
JP2021035943A	IMATINIB INALADO PARA TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR (HAP)	Surber, 2021
AU2016202780A1	COMPOSIÇÕES DE PROTEÍNA EM PÓ E MÉTODOS PARA FAZER AS MESMAS APLICAÇÕES RELACIONADAS	Lee, et al., 2016
US11058743B2	MÉTODOS E COMPOSIÇÕES PARA O TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS DOS TECIDOS DA MUCOSA	Arnold & Henke, 2021
AU2020201557A1	AEROSOL DE PIRFENIDONA E COMPOSTOS ANALÓGICOS DE PIRIDINA E SEUS USOS	Surber, 2020
JP2018172415A	NANOTERAPÊUTICOS PARA DIRECIONAMENTO DE DROGAS	Ingber, et al., 2018
AU2015227490A1	AGENTES DE IRNA MODIFICADOS	Manoharan, 2015
US2019030012A1	AEROSOL DE PIRFENIDONA E COMPOSTOS ANALÓGICOS DE PIRIDINA E SEUS USOS	Surber, 2019
US2019054076A1	AEROSOL DE PIRFENIDONA E COMPOSTOS ANALÓGICOS DE PIRIDINA E SEUS USOS	Surber, 2019
AU2017206154A1	FORNECIMENTO ESPECÍFICO DO LOCAL DE ÁCIDOS NUCLEICOS COMBINANDO LIGANDOS DE DIREÇÃO COM COMPONENTES ENDOSOMOLÍTICOS	Butler, et al., 2017
JP2017002079A	APERFEIÇOAMENTO DA ATIVIDADE DE SILENCIAMENTO DE siRNA USANDO BASES UNIVERSAIS OU INCORREÇÕES NO SENSE STRAND	Mayer, et al., 2017
US2016367687A1	FORNECIMENTO ESPECÍFICO DO LOCAL DE ÁCIDOS NUCLEICOS COMBINANDO LIGANDOS DE DIREÇÃO COM COMPONENTES ENDOSOMOLÍTICOS	Manoharan, et al., 2016

Fonte: ESPACENET – 2015-2021, Autores (2022).

5.2 Doença pulmonar obstrutiva crônica (dpc)

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) trata-se de uma condição que afeta a respiração dos adultos, principalmente acima dos 40 anos, uma vez que promove a inflamação dos brônquios, levando ao acúmulo de secreção nas vias aéreas (Duffy & Criner, 2019; WHO, 2022). A DPOC é, em suma, composta por uma combinação das seguintes doenças respiratórias: enfisema, bronquite e inflamação das vias respiratórias inferiores; e, pode ser categorizada em dois tipos: o enfisema e a bronquite crônica. Este último resulta em perda da morfofisiologia do alvéolo do pulmão, acarretando inflamação, inchaço e hiperprodução de muco nos bronquíolos, respectivamente (Alipoor, et al., 2016; Anderson, et al., 2020). Enquanto que no enfisema pulmonar ocorre a perda de elasticidade do pulmão devido à destruição dos alvéolos causada por uma reação inflamatória anormal no tecido pulmonar (OMS, 2006, Berg, et al., 2016; Seimetz, et al., 2020).

Desta forma, esse conjunto de fatores resulta na obstrução da passagem do ar e conseqüentemente a dispnéia e tosse (Barreiro, et al., 2019; Higham, 2019; Vogelmeier, et al., 2020). Dentre as causas, o principal fator responsável por esta doença é a exposição e o uso prolongado do cigarro (Mannino & Buist, 2007; López-Campos & Soriano, 2016). A DPOC é classificada como a terceira maior causa de mortes ao redor do mundo, com 3 milhões de mortes, acometendo cerca de 545 milhões de pessoas ao redor do mundo (Corlățeanu, et al., 2016; López-Campos, et al., 2016; Moll, et al., 2020; Gold, 2021). As

exacerbações periódicas da DPOC afetam consideravelmente a qualidade de vida dos pacientes, pois, aumentam os riscos de desfechos desfavoráveis, morbidade e mortalidade (Ignatova, et al., 2021).

Apesar de não haver cura, a doença pode ser tratada com broncodilatadores, corticoides, inibidores da fosfodiesterase e antibióticos, promovendo uma melhor qualidade de vida aos paciente (Roche, 2018; Bodkhe, et al., 2020; Matera, et al., 2020). Outros cuidados que podem ser realizados de forma adjuvante à terapêutica é abandonar o fumo, assim como realizar exercícios físicos e reabilitação pulmonar, ao qual servirão de auxílio para uma melhor respiração e redução dos sintomas (Rabe & Watz, 2017; Viniol & Claus, 2018; Labaki & Rosenberg, 2020; Vogelmeier, 2020). Entretanto, embora haja tratamento eficaz para a DPOC, a literatura relata uma série de efeitos adversos desses fármacos como, por exemplo, as provocadas pelos corticoides, os quais podem acarretar imunossupressão e supressão da adrenal, predispondo inflamações pulmonares (Singh, 2019); aqueles provocadas pelos beta-agonistas, que podem causar tremores e taquicardia, que com seu uso crônico ou excessivo pode criar uma resistência ao medicamento.

Ademais, estes medicamentos devem ser usados com cautela em idosos devido ao possível aumento da inflamação sistêmica e do risco de doenças cardiovasculares (Akgün, et al., 2012). Diante do exposto, a nanotecnologia farmacêutica traz formas de contrapor estes empecilhos, quando Passi et al. (2020), por exemplo, utilizaram a terapia genética e células-tronco aliadas à nanotecnologia, com o intuito de obter uma formulação com liberação controlada dos ativos, visando o tratamento de doenças crônicas das vias aéreas. Além disso, na pesquisa de Mishra e Sugumaran (2021) e Suer e Bayram (2017) acerca da utilização de lipossomas com superfície-modificada e suas vantagens farmacocinéticas por ser uma substância anfifílica em sua absorção no pulmão. Essa possibilidade de modificar a superfície do lipossoma também foi realizada no trabalho de Ingber (2020) descrito na Tabela 3, que possibilita que o fármaco seja direcionado para o órgão alvo, neste caso o pulmão por meio da nanotecnologia.

Tabela 3 - Patentes sob os descritores: "Liposomes" AND "Spray-dryer" AND "COPD".

Nº de Patente	Título	Referência
US2020170950A1	COMPOSIÇÕES COMPREENDENDO UM CANABINÓIDE OU UM COMPOSTO DERIVADO DE CANNABIS, MÉTODOS DE FABRICAÇÃO E USO	Adair, et al., 2020
RS60205B1	COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS DA FORMA AMORFO DE N-[2,4-BIS(1,1-DIMETILETIL)-5-HIDROXIFENIL]-1,4-DIHDRO-4-OXOQUINOLINA-3-CARBOXAMIDA	Connelly, et al., 2020
WO2019157337A1	FORMULAÇÕES DE INIBIDORES DE QUINASE E PROSTANÓIDES	Zisman, 2019
US2021236589A1	COMPOSIÇÕES ANTIBIÓTICAS PARA TRATAR INFECÇÕES BACTERIANAS	Heng, et al., 2021
US11058743B2	MÉTODOS E COMPOSIÇÕES PARA O TRATAMENTO DE DISTÚRBIOS DOS TECIDOS DA MUCOSA	Arnold, et al., 2021
US2019030012A1	AEROSOL DE PIRFENIDONA E COMPOSTOS ANALÓGICOS DE PIRIDINA E SEUS USOS	Surber, 2019
US2021015799A1	TRATAMENTO DA ASMA E DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA COM MEDICAMENTOS ANTI-PROLIFERADOS E ANTI-INFLAMATÓRIOS	Wang, 2021
WO2020243115A1	COMPOSIÇÃO E MÉTODO PARA SECAGEM POR SPRAY DRYING DE UMA EMULSÃO DE VACINA ADJUVANTE	Archer, et al., 2020
KR20190136428A	COMPOSIÇÕES DE PROTEÍNAS EM PÓ E MÉTODOS PARA SUA PREPARAÇÃO	Park, 2019
US2019224193A1	COMPOSIÇÕES DE EXTRATOS NATURAIS E USO DOS MESMOS EM MÉTODOS DE PREVENÇÃO OU TRATAMENTO DE DOENÇAS	Collins, et al., 2019
US2019185477A1	FORMAS SÓLIDAS DE ISOQUINOLINAS, E PROCESSO DE FABRICAÇÃO, COMPOSIÇÃO QUE COMPREENDE E MÉTODOS DE USO DAS MESMAS	Genov, et al., 2019
US2020297854A1	NANOTERAPÊUTICOS PARA DIRECIONAMENTO DE DROGAS	Ingber, et al., 2020

Fonte: ESPACENET – 2019-2021, Autores (2022).

5.3 Outras doenças pulmonares

5.3.1 Asma

A asma é uma doença inflamatória crônica caracterizada pela obstrução reversível das vias aéreas (Ghosh, et al., 2021; Gina, 2016) provocada por uma reação de hipersensibilidade (Jackson & Bahna, 2020). Afeta 350 milhões de pessoas no mundo, podendo ocorrer em qualquer idade como resultado de estímulo ambiental e fatores genéticos (Wang, et al., 2019). Contudo, segundo o The Global Asthma Report (2018) e Quoc et al. (2021) a maioria dos casos ocorre na infância, com média de 14% das crianças no mundo sendo afetadas, representando desse modo a principal doença crônica infantil.

Os autores relatam que as vias respiratórias superiores se tornam inflamadas e produzem muco em excesso, que causa falta de ar, tosse, perda das funções aeróbias e diminuição da qualidade de vida, não existindo uma cura até o presente momento (Dellaquila, et al., 2020; Ehteshami-Afshar, et al., 2016). Essa doença pulmonar é comumente associada a uma resposta anormal dos linfócitos T CD4⁺ do tipo Th2 contra alguns tipos de antígenos. E, além disso, pela regulação positiva de citocinas, como as interleucinas (IL) IL-4, IL-5 e IL-13, e níveis aumentados de imunoglobulinas E (IgE) circulante (Alipoor, et al., 2016; Shafiei-Jahani, et al., 2021; Shakshuki & Agu, 2017).

O tratamento da asma é realizado principalmente por meio de medicamentos inalatórios (Kocks, et al., 2018) que podem ser preventivos ou que visem o alívio das crises. No tratamento dessa condição é crucial o controle dos sintomas com a redução do aumento das crises, com o intuito de manter uma qualidade de vida sem uma exacerbação dos riscos desenvolvidos pela patologia (Matsunaga, et al., 2020). O tratamento farmacológico é comumente um bloqueador β -2 agonista de ação curta, como, por exemplo, o broncodilatador, salbutamol (Larsson, et al., 2020; Lee, et al., 2021). Quando os sintomas apresentam alta prevalência, também é indicado pequenas doses de corticosteróide como beclometasona por via inalatória, que atua como um anti-inflamatório local, auxiliando na sintomatologia da asma (Gaul, et al. 2018; Gina, 2016; Muneswarao, et al., 2019).

No entanto, a terapia tradicional possui algumas condições nas quais a nanotecnologia auxilia a fim de aperfeiçoar o tratamento ao promover uma entrega direcionada dos fármacos ao órgão alvo, uma melhora da solubilidade de ativos lipofílicos, um aumento da concentração pulmonar dos fármacos, permitindo a redução da dose, bem como a frequência de administração e a diminuição dos efeitos tóxicos e colaterais provocados pela terapia (Wang, et al., 2019; Silva, et al., 2020). Um outro ponto retratado na literatura (Tabela 4) acerca dos principais medicamentos para manter um controle adequado da asma são aqueles administrados por via inalatória devido ao tamanho de partículas relacionado diretamente com a biodisponibilidade e eficácia dos fármacos em questão.

Tabela 4 - Patentes sob os descritores: "Liposomes" AND "Spray-dryer" AND "Asthma".

Nº de Patente	Título	Referência
CN110869018A	DOSES UNIDADES, AEROSSÓIS, KITS E MÉTODOS PARA TRATAMENTO DE CONDIÇÕES CARDÍACAS POR ADMINISTRAÇÃO PULMONAR	Schuler, et al., 2020
WO2021216577A1	SISTEMAS DE ENTREGA DE NANOPARTÍCULAS LIPÍDICAS (LNP) E SEUS USOS	Smyth, et al., 2021
WO2021216541A1	COMPOSIÇÕES DE PÓ SECO BIOLOGICAMENTE ATIVOS E MÉTODO DE SUA FABRICAÇÃO E USO	Smyth, et al., 2021
WO2021004524A1	PEPTÍDEO SINTÉTICO PEGUIADO KL4, COMPOSIÇÕES E MÉTODOS DOS MESMOS	Lam, et al., 2021
WO2020163612A1	FORMULAÇÕES DE DERIVADOS DE CANABIDIOL E SEU USO COMO MODULADORES DE RECEPTOR DE CANABINÓIDE TIPO 2 (CB2)	Rolland & Blanco, 2020
US2020170950A1	COMPOSIÇÕES COMPREENDENDO UM CANABINÓIDE OU UM COMPOSTO DERIVADO DE CANNABIS, MÉTODOS DE FABRICAÇÃO E USO	Adair, et al., 2020
CN113038969A	COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO COMPLEXOS DE CICLODEXTRINA DE ANETOL TRITON OU DERIVADOS DOS MESMOS	Pineau, et al., 2021
CN112638362A	FORMULAÇÕES DE DRY POWER PARA RNA MENSAGEIRO	Karve, et al., 2020
CN112533664A	MÉTODOS PARA DIAGNÓSTICO DA SÍNDROME DE BRUGADA USANDO UM AEROSOL	Narasimhan, et al., 2021
KR20190136428A	COMPOSIÇÕES DE PROTEÍNAS EM PÓ E MÉTODOS PARA SUA PREPARAÇÃO	Park, 2019
AU2021240154A1	POLIMORFOS DE INIBIDORES SYK	Elford, et al., 2021
CN110831939A	DERIVATIVO DE 6-PIRIMIDINA-ISOINDOL COMO INIBIDOR ERK1/2	Reader, et al., 2020

Fonte: ESPACENET – 2015-2021, Autores (2022).

5.3.2 Fibrose cística

A Fibrose Cística (FC) é uma doença crônica monogenética rara que afeta mais de 70.000 pessoas em todo o mundo, causada por uma mutação no cromossomo sete, onde ocorre uma perda de função do gene regulador da condutância transmembrana da FC, o gene CFTR (Muraglia, et al., 2019; Jarych, et al., 2021). Sendo assim, caracterizada como uma doença recessiva autossômica que ocorre em 1 a cada 3500 pessoas, em média (Maiuri, et al., 2017). Existem mais de 2.000 variantes patogênicas que foram relatadas na literatura acerca do gene CFTR até o momento, mas a variante patogênica F508del, que resulta na perda da fenilalanina, é a mais comum, presente em 65% dos alelos mutantes no mundo (Calucho, et al., 2021; Kessels, et al., 2020).

A FC é caracterizada por ciclos de infecções bacterianas e dano pulmonar, sendo estes as principais causas de morte precoce para pacientes com FC (Li, et al., 2014). Dessas infecções pulmonares, a provocada pela bactéria *Pseudomonas aeruginosa* é a mais recorrente e grave, por causar um maior impacto na perspectiva de vida e maior dano na função pulmonar dos pacientes com FC (Düesberg, et al., 2020). A literatura relata ainda que a FC é uma patologia que afeta múltiplos órgãos, como intestino e fígado, todavia se manifesta majoritariamente nos pulmões e no pâncreas (Lam, et al., 2021; Trandafir, et al., 2019).

A mutação no CFTR reduz o transporte de íons, promovendo uma diminuição da depuração mucociliar, inflamação crônica e colonização bacteriana no nível pulmonar, sendo estes fatores que induzem as sintomatologias pulmonares mais graves (Dellaquila, et al., 2020; Lavelle, et al., 2016; Wang, et al., 2014). Essas disfunções afetam o sistema reprodutivo e gastrointestinal, contudo afetam mais significativamente o sistema respiratório, uma vez que a mutação no CFTR resulta na formação de secreção expressa no pulmão o que predispõe infecções bacterianas como *Staphylococcus aureus* e a *Pseudomonas aeruginosa* (Gaul, et al., 2018; Klinger-Strobel, et al., 2015).

Segundo Muraglia et al. (2019), o tratamento com Anfotericina B restaurou o pH líquido da superfície das vias aéreas, a viscosidade e a atividade antibacteriana em culturas primárias nos epitélios das vias aéreas de pessoas com FC causada por diferentes mutações, ou seja, não somente nas mutações no CFTR. Além deste tratamento, uma outra opção de tratamento para a FC é a terapia gênica, no entanto, a entrega modulada do gene CFTR aos pulmões provou ser mais desafiadora do que o esperado devido às barreiras intra e extracelulares dos pulmões que em última instância protegem o pulmão dos agentes da terapia gênica, contudo ainda é um recurso que possui extremo potencial tendo em vista que seu uso dentre outros fatores pode ser usado para tratar todas as classes de FC (Schneider-Futschik, 2019).

Atualmente, a terapia da FC apresenta algumas limitações como baixa efetividade em seu tratamento, neste cenário, a nanotecnologia auxilia o tratamento farmacoterapêutico ao promover uma vantagem considerando os desafios farmacocinéticos enfrentados pela absorção através do espesso muco pulmonar. Devido sua alta área superficial e possibilidade de ser mucoinerte, ultrapassando as barreiras da espessa camada mucolítica, em especial das partículas com cerca de 140-230 nm, este estudo demonstrou que a nanoterapia para FC diminuía um de seus mais importantes marcadores: a hidroxiprolina (Savla & Minko 2013).

Tabela 5 - Sob os descritores: "Liposomes" AND "Spray-dryer" AND "Cystic Fribosis".

Nº de Patente	Título	Referência
WO2021216577A1	SISTEMAS DE ENTREGA DE NANOPARTÍCULAS LIPÍDICAS (LNP) E SEUS USOS	Smyth, et al., 2021
WO2021216541A1	COMPOSIÇÕES DE PÓ SECO BIOLOGICAMENTE ATIVOS E MÉTODO DE SUA FABRICAÇÃO E USO	Smyth, et al., 2021
WO2021004524A1	PEPTÍDEO SINTÉTICO PEGILADO KL4, COMPOSIÇÕES E MÉTODOS DOS MESMOS	Lam, et al., 2021
CN113038969A	COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO COMPLEXOS DE CICLODEXTRINA DE ANETOL TRITON OU DERIVADOS DOS MESMOS	Pineau, et al., 2021
US2020022921A1	FORMULAÇÕES DE DRY POWDER PARA RNA MENSAGEIRO	Karve, et al., 2020
KR20190136428A	COMPOSIÇÕES DE PROTEÍNAS EM PÓ E MÉTODOS PARA SUA PREPARAÇÃO	Park, 2019
US2021023079A1	MÉTODOS E COMPOSIÇÕES PARA TRATAR FIBROSE PULMONAR IDIOPÁTICA	Liang, 2021
US2020407807A1	COMPOSIÇÕES COMPREENDENDO CEPAS BACTERIANAS E SUA UTILIZAÇÃO NO CONTROLE DE MICRORGANISMOS PATOGÊNICOS	Holzapfel, et al., 2020
US2020407808A1	COMPOSIÇÕES COMPREENDENDO CEPAS BACTERIANAS E SUA UTILIZAÇÃO NO CONTROLE DE MICRORGANISMOS PATOGÊNICOS	Holzapfel, et al., 2020
WO2019067851A1	POLIMORFO DE CIPROFLOXACINA E SEU USO	Williams, et al., 2019
CN110869018A	DOSES UNIDADES, AEROSSÓIS, KITS E MÉTODOS PARA TRATAMENTO DE CONDIÇÕES CARDÍACAS POR ADMINISTRAÇÃO PULMONAR	Schuler, et al., 2020

Fonte: ESPACENET – 2015-2021, Autores (2022).

5.3.3 Câncer de pulmão

O câncer de pulmão (CP) ocorre devido à interação entre a suscetibilidade genética e o histórico de exposição pessoal. Sua sintomatologia é bastante inespecífica, incluindo sintomas como tosse, falta de ar, dor no peito, rouquidão e hemoptise, sendo este último um sintoma comum, porém, inespecífico para o CP (Akgün, et al., 2012). O risco atrelado ao CP e sua mortalidade aumentam com a idade, principalmente após os 60 anos, visto que pacientes com idade ≥ 65 anos são responsáveis por 80% das mortes, de forma que 20% das mortes ocorrem em pacientes com idade ≥ 80 anos. Dentre os vários tipos de cânceres, o câncer de pulmão é o que causa o maior número de mortes, com 1,6 milhões de óbitos por ano (American Cancer Society, 2018; Bray, et al., 2018; Dellaquila, et al. 2020; Siegel, et al., 2017).

Com relação ao histórico de exposição, a mais comumente é aquela resultante de exposição à fumaça do tabaco, pois o tabagismo é o principal fator para desenvolvimento do CP, e a sua interrupção diminui consideravelmente o risco, ainda que 10% a 15% dos pacientes com CP não sejam fumantes. Dentre os pacientes não fumantes, os indivíduos do sexo feminino são considerados um fator de risco para o adenocarcinoma (Schabath & Cote, 2019) que é um dos diversos tipos de diferenciação do CP, o qual constitui um grupo de tumores heterogêneos reconhecidos pela classificação da OMS de tumores de pulmão (De Sousa & Carvalho, 2018). Outros fatores de risco ambientais que também podem estar envolvidos são a exposição à radiação,

ao amianto, à metais pesados, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, o fumo passivo e um histórico de radioterapia (Akgün, et al., 2012; Priyadharshini & Teran, 2016). Outras doenças pulmonares como DPOC, fibrose pulmonar e infecções como HIV também aumentam o risco de desenvolver CP (Sigel, et al., 2012; Husebø, et al. 2019; Carr, et al., 2018).

Com relação ao tratamento, os pacientes submetidos à quimioterapia ou radioterapia para o CP geralmente apresentam comorbidades médicas. A quimioterapia e a radioterapia estão associadas a uma série de efeitos tóxicos em pacientes idosos, além de que as comorbidades já anteriormente prevalentes nesses idosos podem contribuir para a reação tóxica do tratamento (Akgün, et al., 2012; Long & Suresh, 2020).

Tabela 6 - Sob os descritores: "Liposomes" AND "Spray-dryer" AND "Lung Cancer".

Nº de Patente	Título	Referência
WO2021191265A1	PARTÍCULAS DE RNA COMPREENDENDO POLISARCOSINA	Haas, et al., 2021
WO2021201805A1	COMPOSIÇÕES DE NICLOSAMIDA COM ALTA SOLUBILIDADE E BIODISPONIBILIDADE	Pisak, 2021
WO2021201796A1	LIBERAÇÃO DIRECIONADA DE COMPOSIÇÕES DE NICLOSAMIDA COM ALTA SOLUBILIDADE E BIODISPONIBILIDADE	Pisak, 2021
WO2021181372A1	CARBONATO DE CÁLCIO AMORFO PARA TRATAMENTO DE ACIDOSE	Ben, et al., 2021
WO2021173870A1	COMPOSIÇÃO E MÉTODO PARA PREPARAR SUSPENSÃO INJETÁVEL DE LONGA AÇÃO CONTENDO MÚLTIPLOS MEDICAMENTOS PARA O CÂNCER	Ho, et al., 2021
WO2021041776A1	FORMULAÇÕES DE COMPOSTOS DE TERPENÓIDES LIPOSSOMAIS	Cao & Cheng, 2021
WO2021008708A1	MÉTODO PARA DETERMINAR PELO MENOS UM PARÂMETRO DE UMA COMPOSIÇÃO DE AMOSTRA COMPREENDENDO ÁCIDO NUCLÉICO, COMO RNA, E OPCIONALMENTE PARTÍCULAS	Haas, et al., 2021
WO2021004524A1	PEPTÍDEO SINTÉTICO PEGUILADO KL4, COMPOSIÇÕES E MÉTODOS DOS MESMOS	Lam, et al., 2021
WO2020262150A1	NANOPARTÍCULA LIPÍDICA	Harashima, et al., 2020
CA3136632A1	FORMULAÇÃO DE UM INIBIDOR DE PIRIDAZINONA TRPC5 POR SPRAY DRIED	Corson, et al., 2020
CA3134211A1	PREPARAÇÃO E ARMAZENAMENTO DE FORMULAÇÕES DE RNA LIPOSSOMAL ADEQUADAS PARA TERAPIA	Haas, et al., 2020
WO2020163612A1	PLAQUETAS CARREGADAS COM AGENTES ANTICANCERÍGENOS	Moskowitz, et al., 2020

Fonte: ESPACENET – 2015-2021, Autores (2022).

5.3.4 Covid-19

O COVID-19 se tornou uma preocupação mundial da saúde e está causando um impacto prejudicial em quase todos os países do mundo (OMS, 2018). O COVID-19 tem por agente etiológico o microrganismo da síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2), originário de Wuhan na China (Gavriatopoulou, et al., 2021; Qiu, et al., 2020). Os sintomas típicos de COVID-19 incluem febre, dor de garganta, fadiga, tosse e dispneia combinados, e, quando há exposição recente perda dos sentidos de olfato e paladar (Elibol, 2021; Yang, et al., 2020; WHO, 2020; Wu, et al., 2020). Durante a segunda ou terceira

semana de infecção sintomática por COVID-19, os pacientes podem apresentar diminuição da saturação de oxigênio, exames de imagens apresentando anormalidades em vidro fosco, com possível comprometimento interlobular pulmonar e exsudatos alveolares (Dudoignon, et al., 2021; Ita, 2021; Velavan & Meyer, 2020).

A infecção por SARS-CoV-2 envolve a fixação de células e a fusão da membrana dependente do receptor ACE2 que, de forma paradoxal, é encontrado em baixos níveis no trato respiratório (Lempp, et al., 2021). As medidas de cuidado de suporte atuais são a ventilação, oxigenação e gerenciamento de fluidos, que continuam sendo o padrão do tratamento (Gavriatopoulou, et al., 2021). A maioria dos pacientes com COVID-19 tem uma doença leve ou moderada, todavia, até 5–10% apresentam um curso de doença considerado grave e até mesmo com risco à vida, de forma que a taxa de mortalidade é de aproximadamente 2% (Yang, et al., 2020). Portanto, há uma necessidade urgente de um tratamento antiviral eficaz e específico (Velavan & Meyer, 2020).

O SARS-CoV-2 codifica quatro proteínas estruturais principais: as proteínas do pico (S), da membrana (M), do envelope (E) e do nucleocapsídeo (N). A proteína S é a principal glicoproteína transmembranar que medeia a ligação ao receptor e a entrada do vírion (Su, et al., 2020) sendo um alvo crítico para o desenvolvimento de vacinas (Ita, 2021; Velavan & Meyer, 2020). A fim de combater farmacologicamente a COVID-19 inúmeras abordagens potenciais para COVID-19 podem ser estudadas como: terapias com interferon, vacinas, oligonucleotídeos, peptídeos e os anticorpos monoclonais (Dömling & Gao, 2020). Os medicamentos capazes de atuar em um coronavírus podem ser categorizados com base em seus mecanismos de ação (Wu, et al., 2020; Dashraath, et al., 2020).

Há aqueles que atuam em proteínas e enzimas virais e que, dessa forma, evitam a replicação e síntese de RNA do vírus (Kim, et al., 2020); aqueles que agem nas proteínas estruturais virais, inibindo a automontagem ou bloqueando o vírus de se ligar a ACE2 (Poland, 2020); aqueles que atuam nos fatores de virulência e podem favorecer a restauração da imunidade inata do hospedeiro (Shereen, et al. 2020) ou aqueles que podem agir em enzimas ou receptores humanos com o intuito de bloquear a entrada viral. A nanotecnologia se apresenta como uma ferramenta relevante no combate ao SARS-CoV-2. Após análise de patentes, Tavares et al. (2020) chegaram à conclusão que 18,75% das novas patentes acerca dos nanossistemas utilizados no combate à Covid-19 são representadas por nanopartículas de ouro e lipossomas.

Levando em consideração a pesquisa deste trabalho, também demonstrado no presente trabalho (Tabela 7), as vacinas contendo anticorpos contra SARS-CoV-2 acoplados a nanopartículas ou mRNA encapsulado em lipossomas para indução da produção de anticorpos contra SARS-CoV-2 representam 46,88% das patentes encontradas. O que demonstra o impacto da nanotecnologia no que concerne a possibilidade de inovação no combate ao SARS-CoV-2. Cavalcanti e Nogueira (2020) expuseram alguns dos avanços dos produtos nanotecnológicos com intuito de ultrapassar os desafios para a detecção, prevenção e tratamento da COVID-19. Isto, baseado no princípio de que o uso de nanopartículas poderia permitir a inibição irreversível da infecção viral uma vez que as nanopartículas provocariam danos permanentes ao vírus.

Assim, comprova-se, baseado nos seus produtos, como a nanotecnologia farmacêutica é uma ferramenta valiosa contra o COVID-19. Assim como o trabalho de D'souza (2020) que relata acerca de novas tecnologias como a patente de um sistema e método para administração por microagulhas de vacina microencapsulada e de uma proteína bioativa para o tratamento de Covid-19.

Tabela 7 - Sob os descritores: "Liposomes" AND "Spray-dryer" AND "Covid-19".

Nº de Patente	Título	Referência
WO2021205412A1	2-DEOXI-D-GLUCOSE PARA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DE UMA DOENÇA VIRAL, EM PARTICULAR DO COVID-19	Riske, et al., 2021
WO2021201805A1	COMPOSIÇÕES DE NICLOSAMIDA COM ALTA SOLUBILIDADE E BIODISPONIBILIDADE	Pisak, 2021
WO2021201796A1	LIBERAÇÃO DIRECIONADA DE COMPOSIÇÕES DE NICLOSAMIDA COM ALTA SOLUBILIDADE E BIODISPONIBILIDADE	Pisak, 2021
WO2021181372A1	CARBONATO DE CÁLCIO AMORFO PARA TRATAMENTO DE ACIDOSE	Ben, et al., 2021
WO2021228365A1	USOS AND FORMULAÇÕES OF CANABINÓIDES	Nowak, et al., 2021
WO2021228863A1	USOS AND FORMULAÇÕES OF CANABINÓIDES	Nowak, et al., 2021
WO2021216541A1	COMPOSIÇÕES DE PÓ SECO BIOLÓGICAMENTE ATIVOS E MÉTODO DE SUA FABRICAÇÃO E USO	Smyth, et al., 2021
US2021100880A1	SISTEMA E MÉTODO PARA DISTRIBUIÇÃO DE MICROAGULHAS DE VACINA MICROENCAPSULADA E PROTEÍNAS BIOATIVAS	D'souza, 2020
US2021299077A1	GLUTATIONA REDUZIDA LIPOSSOMAL (LRG) EM COMBINAÇÃO COM IVERMECTIN PARA O TRATAMENTO DE COVID-19	Guilford, 2021

Fonte: ESPACENET – 2015-2021, Autores (2022).

6. Conclusão

Portanto, conclui-se que o tratamento das doenças pulmonares apresentam diversos impasses a serem enfrentados, contudo o uso da nanotecnologia, especialmente o uso dos lipossomas como uma ferramenta para encapsular fármacos hidrofílicos e lipofílicos para serem administrados pela via inalatória melhora a eficácia do tratamento das doenças pulmonares o que responde a pergunta de pesquisa. Além disso, a utilização da via inalatória para a administração de lipossomas obtidos a partir da técnica Spray Dryer é apontada como um método eficaz e efetivo para aperfeiçoar as terapias de tratamento das patologias pulmonares. Dessa forma, é fundamental a continuidade da pesquisa a fim que no futuro novas tecnologias sejam desenvolvidas baseadas na nanotecnologia farmacêutica aplicada a otimização do tratamento das doenças pulmonares que afetam grande parte da população. Diversas patentes, como foi observado, têm sido criadas, e, como um indicador do potencial inovador quanto ao uso destas tecnologias apontam para um futuro promissor.

Agradecimentos

Os autores agradecem a Universidade Federal de Pernambuco e ao Instituto Keizo Asami (iLIKA). Essa pesquisa foi apoiada pela Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia (FACEPE) nos processos: BIC-0929-4.03/21; IBPG - 1553-4.03/19 e APQ-0791-4.03/22 apoiada pela Propesqui (23076.053749/2022-55).

Referências

- Akgün, K. M., Crothers, K., & Pisani, M. (2012). Epidemiology and management of common pulmonary diseases in older persons. *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences*, 67(3), 276-291.
- Alavi, M., Karimi, N., & Safaei, M. (2017). Application of various types of liposomes in drug delivery systems. *Advanced pharmaceutical bulletin*, 7(1), 3.

- Alipoor, S. D., Adcock, I. M., Garssen, J., Mortaz, E., Varahram, M., Mirsaedi, M., & Velayati, A. (2016). The roles of miRNAs as potential biomarkers in lung diseases. *European journal of pharmacology*, 791, 395-404.
- Allen, T. M., & Cullis, P. R. (2013). Liposomal drug delivery systems: from concept to clinical applications. *Advanced drug delivery reviews*, 65(1), 36-48.
- Anderson, C. F., Grimmert, M. E., Domalewski, C. J., & Cui, H. (2020). Inhalable nanotherapeutics to improve treatment efficacy for common lung diseases. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology*, 12(1), e1586.
- Anjali, P. S., & Mahto, S. K. (2016). Revisiting pulmonary diseases using microfluidic technology. *Int J Biosen Bioelectron*, 1(1), 00001.
- Azarmi, S., Roa, W. H., & Löbenberg, R. (2008). Targeted delivery of nanoparticles for the treatment of lung diseases. *Advanced drug delivery reviews*, 60(8), 863-875.
- Barreiro, E., Wang, X., & Tang, J. (2019). COPD: preclinical models and emerging therapeutic targets. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 23(10), 829-838.
- Bassetti, M., Vena, A., Russo, A., & Peghin, M. (2020). Inhaled liposomal antimicrobial delivery in lung infections. *Drugs*, 80(13), 1309-1318.
- Basha, R., T S, S. K., & Doble, M. (2019). Dual delivery of tuberculosis drugs via cyclodextrin conjugated curdlan nanoparticles to infected macrophages. *Carbohydrate polymers*, 218, 53-62.
- Bathla, G., Khandelwal, G., Maller, D., Vinod, G., & Gupta, A. (2011). Manifestations of cerebral tuberculosis. *Singapore Medical Association*, 52(2), 124-131.
- Berg, K., & Wright, J. L. (2016). The pathology of chronic obstructive pulmonary disease: progress in the 20th and 21st centuries. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 140(12), 1423-1428.
- Bi, R., Shao, W., Wang, Q., & Zhang, N. (2008). Spray-freeze-dried dry powder inhalation of insulin-loaded liposomes for enhanced pulmonary delivery. *Journal of drug targeting*, 16(9), 639-648.
- Bodkhe, S., Nikam, M., Sherje, A. P., Khan, T., Suvarna, V., & Patel, K. (2020). Current insights on clinical efficacy of roflumilast for treatment of COPD, asthma and ACOS. *International Immunopharmacology*, 88, 106906.
- Bozzuto, G., & Molinari, A. (2015). Liposomes as nanomedical devices. *International journal of nanomedicine*, 10, 975.
- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 68(6), 394-424.
- Butov, D., Feshchenko, Y., Kuzhko, M., Gumenuik, M., Yurko, K., Grygorova, A., & Butova, T. (2020). Effectiveness of intravenous isoniazid and ethambutol administration in patients with tuberculosis meningoencephalitis and HIV infection. *Tuberculosis and Respiratory Diseases*, 83(1), 96-103.
- Calucho, M., Gartner, S., Barranco, P., Fernández-Álvarez, P., Pérez, R. G., & Tizzano, E. F. (2021). Validation of nasospheroids to assay CFTR functionality and modulator responses in cystic fibrosis. *Scientific reports*, 11(1), 1-11.
- Carr, L. L., Jacobson, S., Lynch, D. A., Foreman, M. G., Flanagan, E. L., Hersh, C. P., & Bowler, R. P. (2018). Features of COPD as predictors of lung cancer. *Chest*, 153(6), 1326-1335.
- Cavalcanti, I. D. L., & Cajuba de Brito Lira Nogueira, M. (2020). Pharmaceutical nanotechnology: which products are been designed against COVID-19?. *Journal of Nanoparticle Research*, 22(9), 1-11.
- Chennakesavulu, S., Mishra, A., Sudheer, A., Sowmya, C., Reddy, C. S., & Bhargav, E. (2018). Pulmonary delivery of liposomal dry powder inhaler formulation for effective treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Asian journal of pharmaceutical sciences*, 13(1), 91-100.
- Chiang, Y. T., Lyu, S. Y., Wen, Y. H., & Lo, C. L. (2018). Preparation and characterization of electrostatically crosslinked polymer-liposomes in anticancer therapy. *International journal of molecular sciences*, 19(6), 1615.
- Chougule, M., Padhi, B., & Misra, A. (2007). Nano-liposomal dry powder inhaler of tacrolimus: preparation, characterization, and pulmonary pharmacokinetics. *International journal of nanomedicine*, 2(4), 675.
- Chougule, M., Padhi, B., & Misra, A. (2008). Development of spray dried liposomal dry powder inhaler of dapsone. *Aaps Pharmscitech*, 9(1), 47-53.
- Corlateanu, A., Covantev, S., Mathioudakis, A. G., Botnaru, V., & Siafakas, N. (2016). Prevalence and burden of comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory investigation*, 54(6), 387-396.
- Dashraath, P., Wong, J. L. J., Lim, M. X. K., Lim, L. M., Li, S., Biswas, A., & Su, L. L. (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*, 222(6), 521-531.
- De Sousa, V. M. L., & Carvalho, L. (2018). Heterogeneity in lung cancer. *Pathobiology*, 85(1-2), 96-107.
- Dellaquila, A., Thomée, E. K., McMillan, A. H., & Leshner-Pérez, S. C. (2020). Lung-on-a-chip platforms for modeling disease pathogenesis. In *Organ-on-a-chip* (pp. 133-180). Academic Press.
- Dömling, A., & Gao, L. (2020). Chemistry and Biology of SARS-CoV-2. *Chem* 6: 1283-1295.
- Dua, K., Rapalli, V. K., Shukla, S. D., Singhvi, G., Shastri, M. D., Chellappan, D. K., & Hansbro, P. M. (2018). Multi-drug resistant Mycobacterium tuberculosis & oxidative stress complexity: Emerging need for novel drug delivery approaches. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 107, 1218-1229.

- Dudoignon, E., Caméléna, F., Deniau, B., Habay, A., Coutrot, M., Ressaire, Q., & Dépret, F. (2021). Bacterial pneumonia in COVID-19 critically ill patients: a case series. *Clinical Infectious Diseases*, 72(5), 905-906.
- Düesberg, U., Wosniok, J., Naehrlich, L., Eschenhagen, P., & Schwarz, C. (2020). Risk factors for respiratory *Aspergillus fumigatus* in German Cystic Fibrosis patients and impact on lung function. *Scientific Reports*, 10(1), 1-9.
- Duffy, S. P., & Criner, G. J. (2019). Chronic obstructive pulmonary disease: evaluation and management. *Medical Clinics*, 103(3), 453-461.
- Ehteshami-Afshar, S., FitzGerald, J. M., Doyle-Waters, M. M., & Sadatsafavi, M. (2016). The global economic burden of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 20(1), 11-23.
- Elibol, E. (2021). Otolaryngological symptoms in COVID-19. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 278(4), 1233-1236.
- El-Sayed, A., & Kamel, M. (2020). Advances in nanomedical applications: diagnostic, therapeutic, immunization, and vaccine production. *Environmental Science and Pollution Research*, 27(16), 19200-19213.
- Estevez, H., Palacios, A., Gil, D., Anguita, J., Vallet-Regi, M., González, B., & Luque-García, J. L. (2020). Antimycobacterial effect of selenium nanoparticles on mycobacterium tuberculosis. *Frontiers in microbiology*, 11, 800.
- Fernandes, N. M. M., Araújo Machado, R. I., Bezerra, F. L., Nunes Melo, M. C., Alves, M. G. C. F., Alves Filgueira, L. G., & Rocha, H. A. O. (2017). Antibacterial, antiproliferative, and immunomodulatory activity of silver nanoparticles synthesized with fucans from the alga *Dicotyta mertensii*. *Nanomaterials*, 8(1), 6.
- Forum Of International Respiratory Societies (2017). The Global Impact of Respiratory Disease, *Second Edition European Respiratory Society*, Sheffield.
- Fujiwara, M., Kawasaki, M., Hariguchi, N., Liu, Y., & Matsumoto, M. (2018). Mechanisms of resistance to delamanid, a drug for Mycobacterium tuberculosis. *Tuberculosis*, 108, 186-194.
- Furin, J., Cox, H., & Pai, M. (2019). Tuberculosis. *Lancet (London, England)*, 393(10181), 1642-1656.
- Gaul, R., Ramsey, J. M., Heise, A., Cryan, S. A., & Greene, C. M. (2018). Nanotechnology approaches to pulmonary drug delivery: Targeted delivery of small molecule and gene-based therapeutics to the lung. In *Design of nanostructures for versatile therapeutic applications* (pp. 221-253). William Andrew Publishing.
- Gavriatopoulou, M., Ntanasis-Stathopoulos, I., Korompoki, E., Fotiou, D., Migkou, M., Tzanninis, I. G., Psaltopoulou, T., Kastritis, E., Terpos, E., & Dimopoulos, M. A. (2021). Emerging treatment strategies for COVID-19 infection. *Clinical and experimental medicine*, 21(2), 167-179.
- Geraets, L., Oomen, A. G., Krystek, P., Jacobsen, N. R., Wallin, H., Laurentie, M., Verharen, H. W., Brandon, E. F., & de Jong, W. H. (2014). Tissue distribution and elimination after oral and intravenous administration of different titanium dioxide nanoparticles in rats. *Particle and fibre toxicology*, 11, 30.
- Global Initiative For Asthma (GINA) (2016). Pocket guide for asthma management and prevention.
- Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) (2021) . 2021 Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD.
- Ghosh, N., Choudhury, P., Joshi, M., Bhattacharyya, P., Roychowdhury, S., Banerjee, R., & Chaudhury, K. (2021). Global metabolome profiling of exhaled breath condensates in male smokers with asthma COPD overlap and prediction of the disease. *Scientific Reports*, 11(1), 1-14.
- Goyal, A. K., Garg, T., Bhandari, S., & Rath, G. (2017). Advancement in pulmonary drug delivery systems for treatment of tuberculosis. In *Nanostructures for drug delivery* (pp. 669-695). Elsevier.
- Grotz, E., Tateosian, N., Amiano, N., Cagel, M., Bernabeu, E., Chiappetta, D. A., & Moreton, M. A. (2018). Nanotechnology in tuberculosis: state of the art and the challenges ahead. *Pharmaceutical Research*, 35(11), 1-22.
- Gupta, P. V., Nirwane, A. M., Belubbi, T., & Nagarsenker, M. S. (2017). Pulmonary delivery of synergistic combination of fluoroquinolone antibiotic complemented with proteolytic enzyme: a novel antimicrobial and antibiofilm strategy. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 13(7), 2371-2384.
- Higham, A., Quinn, A. M., Cançado, J. E. D., & Singh, D. (2019). The pathology of small airways disease in COPD: historical aspects and future directions. *Respiratory research*, 20(1), 1-11.
- Hong, L., Luo, S. H., Yu, C. H., Xie, Y., Xia, M. Y., Chen, G. Y., & Peng, Q. (2019). Functional nanomaterials and their potential applications in antibacterial therapy. *Pharmaceutical Nanotechnology*, 7(2), 129-146.
- Husebø, G. R., Nielsen, R., Hardie, J., Bakke, P. S., Lerner, L., D'Alessandro-Gabazza, C., & Eagan, T. (2019). Risk factors for lung cancer in COPD—results from the Bergen COPD cohort study. *Respiratory medicine*, 152, 81-88.
- Ignatova, G. L., Avdeev, S. N., & Antonov, V. N. (2021). Comparative effectiveness of pneumococcal vaccination with PPV23 and PCV13 in COPD patients over a 5-year follow-up cohort study. *Scientific Reports*, 11(1), 1-10.
- Ita, K. (2021). Coronavirus disease (COVID-19): Current status and prospects for drug and vaccine development. *Archives of medical research*, 52(1), 15-24.
- Jackson, K., & Bahna, S. L. (2020). Hypersensitivity and adverse reactions to biologics for asthma and allergic diseases. *Expert review of clinical immunology*, 16(3), 311-319.
- Jarych, D., Augustynowicz-Kopec, E., Iwanska, A., Parniewski, P., & Majchrzak, M. (2021). Molecular analysis of *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from cystic fibrosis patients. *Scientific Reports*, 11(1), 1-9.

- Kadam, A. N., Najlah, M., Wan, K. W., Ahmed, W., Crean, S. J., Phoenix, D. A., & Elhissi, A. M. (2014). Stability of parenteral nanoemulsions loaded with paclitaxel: the influence of lipid phase composition, drug concentration and storage temperature. *Pharmaceutical Development and Technology*, 19(8), 999-1004.
- Kamaly, N., Yameen, B., Wu, J., & Farokhzad, O. C. (2016). Degradable controlled-release polymers and polymeric nanoparticles: mechanisms of controlling drug release. *Chemical reviews*, 116(4), 2602-2663.
- Kessels, S. J., Carter, D., Ellery, B., Newton, S., & Merlin, T. L. (2020). Prenatal genetic testing for cystic fibrosis: a systematic review of clinical effectiveness and an ethics review. *Genetics in Medicine*, 22(2), 258-267.
- Khatib, I., Khanal, D., Ruan, J., Cipolla, D., Dayton, F., Blanchard, J. D., & Chan, H. K. (2019). Ciprofloxacin nanocrystals liposomal powders for controlled drug release via inhalation. *International journal of pharmaceutics*, 566, 641-651.
- Khan, I., Elhissi, A., Shah, M., Alhnan, M., & Ahmed, W. (2013). Liposome-based carrier systems and devices used for pulmonary drug delivery. *Biomaterials and Medical Tribology*. 395-443. doi:10.1533/9780857092205.395
- Kim, E., Erdos, G., Huang, S., Kenniston, T. W., Balmert, S. C., Carey, C. D., & Gambotto, A. (2020). Microneedle array delivered recombinant coronavirus vaccines: Immunogenicity and rapid translational development. *EBioMedicine*, 55, 102743.
- Klinger-Strobel, M., Lautenschläger, C., Fischer, D., Mainz, J. G., Bruns, T., Tuchscher, L., & Makarewicz, O. (2015). Aspects of pulmonary drug delivery strategies for infections in cystic fibrosis—where do we stand?. *Expert opinion on drug delivery*, 12(8), 1351-1374.
- Kocks, J. W., Chrystyn, H., Van Der Palen, J., Thomas, M., Yates, L., Landis, S. H., & Molimard, M. (2018). Systematic review of association between critical errors in inhalation and health outcomes in asthma and COPD. *NPJ primary care respiratory medicine*, 28(1), 1-6.
- Kumar, S., Ahlawat, W., Bhanjana, G., Heydarifard, S., Nazhad, M. M., & Dilbaghi, N. (2014). Nanotechnology-based water treatment strategies. *Journal of nanoscience and nanotechnology*, 14(2), 1838-1858.
- Kumar, S., Gokhale, R., & Burgess, D. J. (2014). Sugars as bulking agents to prevent nano-crystal aggregation during spray or freeze-drying. *International journal of pharmaceutics*, 471(1-2), 303-311.
- Labaki, W. W., & Rosenberg, S. R. (2020). Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Annals of internal medicine*, 173(3), ITC17–ITC32.
- Labiris, N. R., & Dolovich, M. B. (2003). Pulmonary drug delivery. Part I: physiological factors affecting therapeutic effectiveness of aerosolized medications. *British journal of clinical pharmacology*, 56(6), 588-599.
- Lam, G. Y., Desai, S., Fu, J., Hu, X. Y., Jang, J., Goshtasebi, A., & Quon, B. S. (2021). IL-8 correlates with reduced baseline femoral neck bone mineral density in adults with cystic fibrosis: a single center retrospective study. *Scientific reports*, 11(1), 1-8.
- Lankveld, D. P., Oomen, A. G., Krystek, P., Neigh, A., Troost-de Jong, A., Noorlander, C. W., & De Jong, W. H. (2010). The kinetics of the tissue distribution of silver nanoparticles of different sizes. *Biomaterials*, 31(32), 8350-8361.
- Larsson, K., Kankaanranta, H., Janson, C., Lehtimäki, L., Ställberg, B., Løkke, A., & Ulrik, C. S. (2020). Bringing asthma care into the twenty-first century. *NPJ primary care respiratory medicine*, 30(1), 1-11.
- Lavelle, G. M., White, M. M., Browne, N., McElvaney, N. G., & Reeves, E. P. (2016). Animal models of cystic fibrosis pathology: phenotypic parallels and divergences. *BioMed research international*, 2016.
- Lee, J., Huvanandana, J., Foster, J. M., Reddel, H. K., Abramson, M. J., Thamrin, C., & Hew, M. (2021). Dynamics of inhaled corticosteroid use are associated with asthma attacks. *Scientific reports*, 11(1), 1-12.
- Lee, W. H., Loo, C. Y., Traini, D., & Young, P. M. (2015). Inhalation of nanoparticle-based drug for lung cancer treatment: Advantages and challenges. *Asian journal of pharmaceutical sciences*, 10(6), 481-489.
- Lempp, F. A., Soriaga, L. B., Montiel-Ruiz, M., Benigni, F., Noack, J., Park, Y. J., & Corti, D. (2021). Lectins enhance SARS-CoV-2 infection and influence neutralizing antibodies. *Nature*, 598(7880), 342-347.
- Leung, A. W., Amador, C., Wang, L. C., Mody, U. V., & Bally, M. B. (2019). What drives innovation: The canadian touch on liposomal therapeutics. *Pharmaceutics*, 11(3), 124.
- Li, X., Vogt, F. G., Hayes Jr, D., & Mansour, H. M. (2014). Design, characterization, and aerosol dispersion performance modeling of advanced spray-dried microparticulate/nanoparticulate mannitol powders for targeted pulmonary delivery as dry powder inhalers. *Journal of aerosol medicine and pulmonary drug delivery*, 27(2), 81-93.
- Lila, A. S. A., & Ishida, T. (2017). Liposomal delivery systems: design optimization and current applications. *Biological and pharmaceutical bulletin*, 40(1), 1-10.
- Lima Salviano, T., dos Santos, M., Charles, D., de Siqueira Ferraz Carvalho, R., Pereira, M. A., de Arruda, B., & Cajubá de Britto Lira Nogueira, M. (2021). Fucoidan-Coated Liposomes: A Target System to Deliver the Antimicrobial Drug Usnic Acid to Macrophages Infected with Mycobacterium tuberculosis. *Journal of Biomedical Nanotechnology*, 17(8), 1699-1710.
- Limsrivilai, J., & Pausawasdi, N. (2021). Intestinal tuberculosis or Crohn's disease: a review of the diagnostic models designed to differentiate between these two gastrointestinal diseases. *Intestinal research*, 19(1), 21.
- Loira-Pastoriza, C., Todoroff, J., & Vanbever, R. (2014). Delivery strategies for sustained drug release in the lungs. *Advanced drug delivery reviews*, 75, 81-91.

- Long, K., & Suresh, K. (2020). Pulmonary toxicity of systemic lung cancer therapy. *Respirology (Carlton, Vic.)*, 25 Suppl 2, 72–79.
- López-Campos, J. L., Tan, W., & Soriano, J. B. (2016). Global burden of COPD. *Respirology (Carlton, Vic.)*, 21(1), 14–23.
- Macêdo, D. C. D. S. (2020). *Avaliação de lipossomas sítio-específicos contendo ácido úsnico frente a macrófagos infectados com Mycobacterium tuberculosis* (Master's thesis, Universidade Federal de Pernambuco).
- Maiuri, L., Raia, V., & Kroemer, G. (2017). Strategies for the etiological therapy of cystic fibrosis. *Cell Death & Differentiation*, 24(11), 1825-1844.
- Mannino, D. M., & Buist, A. S. (2007). Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. *The Lancet*, 370(9589), 765-773.
- Matera, M. G., Cazzola, M., & Page, C. (2021). Prospects for COPD treatment. *Current Opinion in Pharmacology*, 56, 74-84.
- Matsunaga, K., Adachi, M., Nagase, H., Okoba, T., Hayashi, N., & Tohda, Y. (2020). Association of low-dosage systemic corticosteroid use with disease burden in asthma. *NPJ primary care respiratory medicine*, 30(1), 1-7.
- Meers, P., Neville, M., Malinin, V., Scotto, A. W., Sardaryan, G., Kurumunda, R., & Perkins, W. R. (2008). Biofilm penetration, triggered release and in vivo activity of inhaled liposomal amikacin in chronic *Pseudomonas aeruginosa* lung infections. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 61(4), 859-868.
- Meena, L. S. (2018). A novel approach in treatment of tuberculosis by targeting drugs to infected macrophages using biodegradable nanoparticles. *Applied biochemistry and biotechnology*, 185(3), 815-821.
- Mishra, A. S., & Sugumaran, A. (2021). Nanoparticulate Delivery Systems for the Effective Treatment of COPD. *Annals of the Romanian Society for Cell Biology*, 13892-13904.
- Misra, A., Jinturkar, K., Patel, D., Lalani, J., & Chougule, M. (2009). Recent advances in liposomal dry powder formulations: preparation and evaluation. *Expert opinion on drug delivery*, 6(1), 71-89.
- Moll, M., Sakornsakolpat, P., Shrine, N., Hobbs, B. D., DeMeo, D. L., John, C., & International COPD Genetics Consortium. (2020). Chronic obstructive pulmonary disease and related phenotypes: polygenic risk scores in population-based and case-control cohorts. *The Lancet Respiratory Medicine*, 8(7), 696-708.
- Muneswarao, J., Hassali, M. A., Ibrahim, B., Saini, B., Ali, I. A. H., & Verma, A. K. (2019). It is time to change the way we manage mild asthma: an update in GINA 2019. *Respiratory research*, 20(1), 1-6.
- Muraglia, K. A., Chorghade, R. S., Kim, B. R., Tang, X. X., Shah, V. S., Grillo, A. S., & Burke, M. D. (2019). Small-molecule ion channels increase host defences in cystic fibrosis airway epithelia. *Nature*, 567(7748), 405-408.
- Muralidharan, P., Malapit, M., Mallory, E., Hayes Jr, D., & Mansour, H. M. (2015). Inhalable nanoparticulate powders for respiratory delivery. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 11(5), 1189-1199.
- Nguyen, T. X., Huang, L., Gauthier, M., Yang, G., & Wang, Q. (2016). Recent advances in liposome surface modification for oral drug delivery. *Nanomedicine*, 11(9), 1169-1185.
- Nisini, R., Poerio, N., Mariotti, S., De Santis, F., & Fraziano, M. (2018). The multirole of liposomes in therapy and prevention of infectious diseases. *Frontiers in Immunology*, 9, 155.
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow CD, et al. (2021) The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*;372:n71.
- Passi, M., Shahid, S., Chockalingam, S., Sundar, I. K., & Packirisamy, G. (2020). Conventional and Nanotechnology Based Approaches to Combat Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Implications for Chronic Airway Diseases. *International journal of nanomedicine*, 15, 3803–3826.
- Patton, J. S. (1996). Mechanisms of macromolecule absorption by the lungs. *Advanced drug delivery reviews*, 19(1), 3-36.
- Pham, D. D., Fattal, E., & Tsapis, N. (2015). Pulmonary drug delivery systems for tuberculosis treatment. *International journal of pharmaceuticals*, 478(2), 517-529.
- Poland, G. A. (2020). Another coronavirus, another epidemic, another warning. *Vaccine*, 38(10), v.
- Priyadharshini, V. S., & Teran, L. M. (2016). Personalized medicine in respiratory disease: role of proteomics. *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology*, 102, 115-146.
- Purohit, D., Manchanda, D., Makhija, M., Rathi, J., Verma, R., Kaushik, D., & Pandey, P. (2021). An Overview of the Recent Developments and Patents in the Field of Pharmaceutical Nanotechnology. *Recent Patents on Nanotechnology*, 15(1), 15-34.
- Qiu, Y., Zhao, Y. B., Wang, Q., Li, J. Y., Zhou, Z. J., Liao, C. H., & Ge, X. Y. (2020). Predicting the angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) utilizing capability as the receptor of SARS-CoV-2. *Microbes and infection*, 22(4-5), 221-225.
- Quoc, Q. L., Choi, Y., Thi Bich, T. C., Yang, E. M., Shin, Y. S., & Park, H. S. (2021). S100A9 in adult asthmatic patients: a biomarker for neutrophilic asthma. *Experimental & Molecular Medicine*, 53(7), 1170-1179.
- Olawoye, I. B., Uwanibe, J. N., Kunle-Ope, C. N., Davies-Bolorunduro, O. F., Abiodun, T. A., Audu, R. A., & Happi, C. T. (2021). Whole genome sequencing of clinical samples reveals extensively drug resistant tuberculosis (XDR TB) strains from the Beijing lineage in Nigeria, West Africa. *Scientific reports*, 11(1), 1-8.

- Osamor, V. C., & Okezie, A. F. (2021). Enhancing the weighted voting ensemble algorithm for tuberculosis predictive diagnosis. *Scientific Reports*, 11(1), 1-11.
- Öztürk, A. A., Namlı, İ., Güleç, K., & Görgülü, Ş. (2020). Design of lamivudine loaded nanoparticles for oral application by nano spray drying method: a new approach to use an antiretroviral drug for lung cancer treatment. *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*, 23(10), 1064-1079.
- Ran, Q., Xiang, Y., Liu, Y., Xiang, L., Li, F., Deng, X., & Li, Z. (2015). Eryptosis indices as a novel predictive parameter for biocompatibility of Fe₃O₄ magnetic nanoparticles on erythrocytes. *Scientific reports*, 5(1), 1-15.
- Savla & Tamara (2013). Nanotechnology approaches for inhalation treatment of fibrosis, *Journal of Drug Targeting*, 21:10, 914-925
- Schabath, M. B., & Cote, M. L. (2019). Cancer progress and priorities: lung cancer. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention*, 28(10), 1563-1579.
- Schneider-Futschik, E. K. (2019). Beyond cystic fibrosis transmembrane conductance regulator therapy: a perspective on gene therapy and small molecule treatment for cystic fibrosis. *Gene therapy*, 26(9), 354-362.
- Seimetz, M., Sommer, N., Bednorz, M., Pak, O., Veith, C., Hadzic, S., & Weissmann, N. (2020). NADPH oxidase subunit NOXO1 is a target for emphysema treatment in COPD. *Nature Metabolism*, 2(6), 532-546.
- Semilan, H. M., Abugad, H. A., Mashat, H. M., & Abdel Wahab, M. M. (2021). Epidemiology of tuberculosis among different occupational groups in Makkah region, Saudi Arabia. *Scientific Reports*, 11(1), 1-8.
- Shafiei-Jahani, P., Helou, D. G., Hurrell, B. P., Howard, E., Quach, C., Painter, J. D., & Akbari, O. (2021). CD200–CD200R immune checkpoint engagement regulates ILC2 effector function and ameliorates lung inflammation in asthma. *Nature Communications*, 12(1), 1-15.
- Shakshuki, A., & Agu, R. U. (2017). Improving the efficiency of respiratory drug delivery: a review of current treatment trends and future strategies for asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonary Therapy*, 3(2), 267-281.
- Sharma, S., Javed, M. N., Pottou, F. H., Rabbani, S. A., Barkat, M., Sarafroz, M., & Amir, M. (2019). Bioresponse inspired nanomaterials for targeted drug and gene delivery. *Pharmaceutical nanotechnology*, 7(3), 220-233.
- Shaw, J. A., & Koegelenberg, C. F. (2021). Pleural tuberculosis. *Clinics in Chest Medicine*, 42(4), 649-666.
- Shereen, M. A., Khan, S., Kazmi, A., Bashir, N., & Siddique, R. (2020). COVID-19 infection: Emergence, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *Journal of advanced research*, 24, 91-98.
- Shetty, N., Cipolla, D., Park, H., & Zhou, Q. T. (2020). Physical stability of dry powder inhaler formulations. *Expert opinion on drug delivery*, 17(1), 77–96.
- Silva, A. L (2019). Nanotecnologia aplicada à dermocosméticos. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Centro Universitário da Zona Oeste, 2019.
- Silva, A. L., de Oliveira, G. P., Kim, N., Cruz, F. F., Kitoko, J. Z., Blanco, N. G., & Morales, M. M. (2020). Nanoparticle-based thymulin gene therapy therapeutically reverses key pathology of experimental allergic asthma. *Science advances*, 6(24), eaay7973.
- Society, A. C. (2018). Global cancer facts and figures (4th edition). *Am Cancer Soc*, 1, 1-73.
- Souza, M. T. D., Silva, M. D. D., & Carvalho, R. D. (2010). Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein (São Paulo)*, 8, 102-106.
- Suer, H., & Bayram, H. (2017). Liposomes as potential nanocarriers for theranostic applications in chronic inflammatory lung diseases. *Biomedical and Biotechnology Research Journal (BBRJ)*, 1(1), 1.
- Sia, J. K., & Rengarajan, J. (2019). Immunology of Mycobacterium tuberculosis infections. *Microbiology spectrum*, 7(4), 7-4.
- Siegel, R. L., Miller, K. D., & Jemal, A. (2019). Cancer statistics, 2019. *CA: a cancer journal for clinicians*, 69(1), 7-34.
- Sigel, K., Wisnivesky, J., Gordon, K., Dubrow, R., Justice, A., Brown, S. T., & Crothers, K. (2012). HIV as an independent risk factor for incident lung cancer. *AIDS (London, England)*, 26(8), 1017.
- Singh, A. P., Biswas, A., Shukla, A., & Maiti, P. (2019). Targeted therapy in chronic diseases using nanomaterial-based drug delivery vehicles. *Signal transduction and targeted therapy*, 4(1), 1-21.
- Su, Q. D., Yi, Y., Zou, Y. N., Jia, Z. Y., Qiu, F., Wang, F., & Wu, G. Z. (2020). The biological characteristics of SARS-CoV-2 spike protein Pro330-Leu650. *Vaccine*, 38(32), 5071-5075.
- Sweeney, L. G., Wang, Z., Loebenberg, R., Wong, J. P., Lange, C. F., & Finlay, W. H. (2005). Spray-freeze-dried liposomal ciprofloxacin powder for inhaled aerosol drug delivery. *International journal of pharmaceutics*, 305(1-2), 180-185.
- Tavares, J. L., Cavalcanti, I. D. L., Santos Magalhães, N. S., & Lira Nogueira, M. C. D. B. (2022). Nanotechnology and COVID-19: quo vadis?. *Journal of Nanoparticle Research*, 24(3), 1-22.
- The Global Asthma Report 2018 (2018). Auckland, New Zealand: *Global Asthma Network*.
- Thiyagarajan, D., Huck, B., Nothdurft, B., Koch, M., Rudolph, D., Rutschmann, M., & Lehr, C. M. (2021). Spray-dried lactose-leucine microparticles for pulmonary delivery of antimycobacterial nanopharmaceuticals. *Drug delivery and translational research*, 11(4), 1766-1778.

- Tiberi, S., du Plessis, N., Walzl, G., Vjecha, M. J., Rao, M., Ntumi, F., & Zumla, A. (2018). Tuberculosis: progress and advances in development of new drugs, treatment regimens, and host-directed therapies. *The Lancet Infectious Diseases*, 18(7), e183-e198.
- Torchilin, V. P. (2010). Passive and active drug targeting: drug delivery to tumors as an example. *Drug delivery*, 3-53.
- Trandafir, L. M., Leon, M. M., Frasinariu, O., Baci, G., Dodi, G., & Cojocaru, E. (2019). Current practices and potential nanotechnology perspectives for pain related to cystic fibrosis. *Journal of Clinical Medicine*, 8(7), 1023.
- Rabe, K. F., & Watz, H. (2017). Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* (London, England), 389(10082), 1931–1940.
- Rezaei, N., Mehrnejad, F., Vaezi, Z., Sedghi, M., Asghari, S. M., & Naderi-Manesh, H. (2020). Encapsulation of an endostatin peptide in liposomes: Stability, release, and cytotoxicity study. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 185, 110552.
- Roche, N. (2018). Stable COPD treatment: where are we?. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 15(2), 123-129.
- Rossi-Bergmann, B. (2008). A nanotecnologia: da saúde para além do determinismo tecnológico. *Ciência e Cultura*, 60(2), 54-57.
- Ungaro, F., d'Angelo, I., Coletta, C., di Villa Bianca, R. D. E., Sorrentino, R., Perfetto, B., & Quaglia, F. (2012). Dry powders based on PLGA nanoparticles for pulmonary delivery of antibiotics: modulation of encapsulation efficiency, release rate and lung deposition pattern by hydrophilic polymers. *Journal of controlled release*, 157(1), 149-159.
- van den Hoven, J. M., Metselaar, J. M., Storm, G., Beijnen, J. H., & Nuijen, B. (2012). Cyclodextrin as membrane protectant in spray-drying and freeze-drying of PEGylated liposomes. *International journal of pharmaceuticals*, 438(1-2), 209-216.
- Velavan, T. P., & Meyer, C. G. (2020). The COVID-19 epidemic. *Tropical medicine & international health*, 25(3), 278.
- Viniol, C., & Vogelmeier, C. F. (2018). Exacerbations of COPD. *European Respiratory Review*, 27(147).
- Vogelmeier, C. F., Román-Rodríguez, M., Singh, D., Han, M. K., Rodríguez-Roisin, R., & Ferguson, G. T. (2020). Goals of COPD treatment: Focus on symptoms and exacerbations. *Respiratory medicine*, 166, 105938.
- Wang, H., Naghavi, M., Allen, C., Barber, R. M., Bhutta, Z. A., Carter, A., & Bell, M. L. (2016). Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The lancet*, 388(10053), 1459-1544.
- Wang, Y., Wrennall, J. A., Cai, Z., Li, H., & Sheppard, D. N. (2014). Understanding how cystic fibrosis mutations disrupt CFTR function: from single molecules to animal models. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 52, 47–57.
- Wolff, R. K. (1998). Safety of inhaled proteins for therapeutic use. *Journal of aerosol medicine: the official journal of the International Society for Aerosols in Medicine*, 11(4), 197–219.
- World Health Organization [WHO] (2019). Global Tuberculosis Report. Geneva: World Health Organization.
- World Health Organization [WHO] (2020). Global Tuberculosis Report 2020. Geneva: World Health Organization.
- World Health Organization [WHO] (2020). Estimating Mortality From Covid-19.
- World Health Organization [WHO] (2020). Global Surveillance For Human Infection With Coronavirus Disease (Covid-19).
- World Health Organization (2022). Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Geneva: WHO. [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd)).
- Wu, C., Liu, Y., Yang, Y., Zhang, P., Zhong, W., Wang, Y., & Li, H. (2020). Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 10(5), 766-788.
- Xu, J., Lu, X., Zhu, X., Yang, Y., Liu, Q., Zhao, D., & Li, N. (2019). Formulation and characterization of spray-dried powders containing vincristine-liposomes for pulmonary delivery and its pharmacokinetic evaluation from in vitro and in vivo. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 108(10), 3348-3358.
- Yang, S., Cao, P., Du, P., Wu, Z., Zhuang, Z., Yang, L., & He, D. (2020). Early estimation of the case fatality rate of COVID-19 in mainland China: a data-driven analysis. *Annals of translational medicine*, 8(4).
- Ye, T., Yu, J., Luo, Q., Wang, S., & Chan, H. K. (2017). Inhalable clarithromycin liposomal dry powders using ultrasonic spray freeze drying. *Powder Technology*, 305, 63-70.
- Yu, T., Chan, K. W., Anonuevo, A., Song, X., Schuster, B. S., Chattopadhyay, S., & Hanes, J. (2015). Liposome-based mucus-penetrating particles (MPP) for mucosal theranostics: demonstration of diamagnetic chemical exchange saturation transfer (diaCEST) magnetic resonance imaging (MRI). *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 11(2), 401-405.
- Zhang, J., Wu, L., Chan, H. K., & Watanabe, W. (2011). Formation, characterization, and fate of inhaled drug nanoparticles. *Advanced drug delivery reviews*, 63(6), 441-455.
- Zhang, T., Chen, Y., Ge, Y., Hu, Y., Li, M., & Jin, Y. (2018). Inhalation treatment of primary lung cancer using liposomal curcumin dry powder inhalers. *Acta pharmaceutica Sinica B*, 8(3), 440–448.
- Zylberberg, C., & Matosevic, S. (2016). Pharmaceutical liposomal drug delivery: a review of new delivery systems and a look at the regulatory landscape. *Drug delivery*, 23(9), 3319-3329.