

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE FARMÁCIA

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

REVISÃO DA LITERATURA SOBRE O USO DE NANOEMULSÕES PARA O
TRATAMENTO DO OLHO SECO EM PACIENTES COM SÍNDROME DE SJÖGREN

Alessandra do Couto

Porto Alegre, 2020

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE FARMÁCIA

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

REVISÃO DA LITERATURA SOBRE O USO DE NANOEMULSÕES PARA O
TRATAMENTO DO OLHO SECO EM PACIENTES COM SÍNDROME DE SJÖGREN

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como
requisito para a obtenção do título de Farmacêutica pelo
curso de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande
do Sul

Alessandra do Couto

Orientadora: Profa. Dra. Roselena Silvestri Schuh

Coorientadora: Profa. Dra. Flávia Nathiely Silveira Fachel

Porto Alegre, 2020

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO	4
NANOEMULSÕES PARA O TRATAMENTO DO OLHO SECO EM PACIENTES COM SÍNDROME DE SJÖGREN: UMA REVISÃO	5
RESUMO	6
ABSTRACT	7
INTRODUÇÃO	8
SÍNDROME DE SJÖGREN	9
Fisiopatologia da síndrome	9
Manifestações clínicas	10
Tratamentos convencionais	14
A NANOTECNOLOGIA COMO INOVAÇÃO NO SETOR FARMACÊUTICO	18
LEVANTAMENTO BIBLIOGRÁFICO	18
Aspectos farmacotécnicos das nanoemulsões	19
<i>Composição das nanoemulsões</i>	19
<i>Técnicas de preparação</i>	20
<i>Propriedades das nanoemulsões de uso ocular</i>	20
FORMULAÇÕES EXPERIMENTAIS	22
Ciclosporina A	22
Indometacina	23
Tecnologia Novasorb®	24
CONCLUSÕES	27
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	28
ANEXO A	31

APRESENTAÇÃO

Este trabalho foi escrito em formato de artigo científico para ser submetido à revista Química Nova, cujas normas para submissão são apresentadas em anexo.

**NANOEMULSÕES PARA O TRATAMENTO DO OLHO SECO EM PACIENTES
COM SÍNDROME DE SJÖGREN: UMA REVISÃO**

Alessandra do Couto^a, Flávia Nathiely Silveira Fachel^a, Roselena Silvestri Schuh^{a,*}

^a Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), 90610-000
Porto Alegre-RS, Brasil

* e-mail: roselena.schuh@ufrgs.br

RESUMO

A Síndrome de Sjögren (SS) é uma doença sistêmica inflamatória crônica, de etiologia autoimune que acomete, preferencialmente, as glândulas salivares e lacrimais ocasionando prejuízo estrutural e disfunção secretória desses tecidos. Uma das principais manifestações clínicas associadas a SS é o olho seco ou ceratoconjuntivite seca (CCS), uma doença multifatorial que reduz a produção de lágrimas e resulta em desconforto, distúrbios visuais e instabilidade do filme lacrimal, com dano potencial à superfície ocular. Os sintomas do olho seco podem incluir visão embaçada, dor, queimação, coceira, secura, úlceras de córnea e, em casos graves, cegueira. Em paralelo, a boa visão está intrinsecamente relacionada à vida diária, e o olho seco poderia impactar negativamente, limitando a capacidade de dirigir, ler, assistir televisão, usar smartphones e computadores. Desse modo, a busca por uma melhor qualidade de vida para pacientes portadores de SS se mostra essencial para o bem-estar emocional, produtividade no local de trabalho e desempenho de atividades no dia a dia. Até o momento não há nenhum tratamento capaz de modificar a evolução da SS, e os tratamentos existentes para tratar o olho seco empregam a instilação de colírios tópicos, que possuem sua atuação limitada principalmente pela barreira pré-corneal. Para tanto, o emprego de nanoemulsões tem sido considerado uma abordagem promissora. Nesse contexto, o presente manuscrito teve por objetivo descrever uma revisão da literatura a respeito do uso de nanoemulsões para o tratamento do olho seco em pacientes com SS. As nanoemulsões óleo em água (O/A) são compostas de gotículas oleosas emulsificadas em um meio aquoso, contendo um núcleo oleoso estabilizado por tensoativos. O núcleo oleoso pode veicular diversos tipos de matérias-primas oleosas que podem ser benéficas no tratamento do olho seco. Pelos dados compilados nota-se que existe um medicamento disponível no mercado a base de nanoemulsão e candidatos a medicamentos à base de nanoemulsão em fase de estudo clínico. Esses achados, associados há diversas pesquisas que relatam o desenvolvimento e utilização de nanoemulsões para olho seco, abrem ótimas perspectivas de novos tratamentos.

Palavras-chave: olho seco, ceratoconjuntivite seca, Síndrome de Sjögren, nanoemulsões.

ABSTRACT

Sjögren's Syndrome (SS) is a chronic inflammatory systemic disease, of autoimmune etiology which preferably affects the salivary and lacrimal glands, causing structural damage and secretory dysfunction of these tissues. One of the main clinical manifestations associated with SS is dry eye or dry keratoconjunctivitis (KCS), a multifactorial disease that reduces the production of tears and ocular surface that results in discomfort, visual disturbances, and tear film instability, with potential damage to the ocular surface. Symptoms of dry eye can include blurred vision, pain, burning, itching, dryness, corneal ulcers, and in severe cases, blindness. In parallel, good vision is intrinsically related to daily life, and dry eye could negatively impact, limiting the ability to drive, read, watch television, use smartphones and computers. Thus, the search for a better quality of life for patients with SS is essential for emotional well-being, productivity in the workplace and performance of activities on a daily basis. To date, there is no treatment able to prevent the SS progression, and the existing treatments to treat dry eye employ the instillation of old eye drops, which have their performance limited mainly by the pre-corneal barrier. Therefore, the use of nanoemulsions has been considered a promising approach. In this context, this manuscript aimed to describe a literature review regarding the use of nanoemulsions for the treatment of dry eye in patients with SS. Oil-in-water (O / W) nanoemulsions are composed of oily droplets emulsified in an aqueous medium, containing an oil core stabilized by surfactants. The oil core can carry several types of oily raw materials that can be beneficial in treating dry eye. From the compiled data it is noted that there is a drug available on the market based on nanoemulsion and candidates for drugs based on nanoemulsion in the phase of clinical study. These findings, associated with several studies that report the development and use of nanoemulsions for dry eye, open up great perspectives for new treatments.

Keywords: dry eye, keratoconjunctivitis sicca, Sjögren syndrome, nanoemulsions.

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Sjögren (SS) é uma doença autoimune reconhecida pela infiltração linfocitária em glândulas exócrinas e pela degradação do tecido glandular, com propensão por glândulas salivares e lacrimais.¹ A SS está entre as três doenças sistêmicas autoimunes mais comuns, sendo a segunda doença reumatológica mais comum depois da artrite reumatoide.² Estima-se que afete 0,2% da população mundial, sendo observado um envolvimento mais sistêmico e sua prevalência em 0,17% dos estudos populacionais brasileiros.^{3,4} Essa doença pode ser classificada em primária e secundária. A forma primária não está associada a outras doenças autoimunes, enquanto a forma secundária, mais frequente, ocorre associada com doenças autoimunes reumáticas ou doenças difusas do tecido conjuntivo.²

Entre as manifestações clínicas da SS está a ceratoconjuntivite seca ou olho seco, aos quais estão associadas a uma produção diminuída de lágrimas e perda de lubrificação ocular. Embora o olho seco pareça uma condição relativamente inócua, ele causa uma sensação arenosa nos olhos, e nos casos mais severos, o aparecimento de uma crosta na região periocular. Em muitos casos, a visão pode se tornar turva, e algumas vezes, há uma dor contínua.⁵ A boa visão está intrinsecamente relacionada à vida diária, e o olho seco poderia impactar negativamente, limitando a capacidade de dirigir, ler, assistir televisão, usar smartphones e computadores. Portanto, a busca por uma melhor qualidade de vida para pacientes portadores de SS é fundamental para que o paciente não tenha prejudicado o seu bem-estar emocional, a produtividade no local de trabalho e outras atividades do dia a dia.⁶

Até o momento não há nenhum tratamento capaz de modificar a evolução da SS. As terapias existentes baseiam-se no manejo dos sintomas ou estimulação da secreção glandular, usando medicamentos de uso tópico ou oral.⁷ Na intervenção convencional para tratar o olho seco se faz uso de anti-inflamatórios tópicos, como: ciclosporina tópica a 0,05%, corticoides e, principalmente, colírios a base de metilcelulose e hipromelose. Medidas gerais também são importantes e não devem ser esquecidas como: higiene local, evitar exposição prolongada ao monitor de televisão ou computadores, óculos com protetores laterais e evitar ambientes secos como aviões e ar condicionado.²

A instilação tópica de colírios é o procedimento mais frequentemente empregado para a administração de fármacos oftálmicos. Entretanto, um dos maiores problemas encontrados com a administração de colírios é a sua rápida eliminação da área pré-corneal através dos mecanismos de proteção do olho, resultando em uma reduzida biodisponibilidade dos fármacos veiculados. Para tanto, o emprego de nanoemulsões tem sido considerado uma estratégia

promissora para melhorar a biodisponibilidade de fármacos oftálmicos aplicados topicamente.⁸ Neste contexto, o presente trabalho teve por objetivo realizar uma revisão da literatura a respeito do uso de nanoemulsões como estratégia para o tratamento do olho seco em pacientes com SS.

SÍNDROME DE SJÖGREN

A SS é uma doença sistêmica inflamatória crônica, de etiologia autoimune, com distribuição mundial.⁷ É caracterizada pela inflamação linfocitária progressiva de vários órgãos exócrinos e não exócrinos, que acomete, preferencialmente, as glândulas salivares e lacrimais levando à disrupção estrutural e disfunção secretória destes órgãos.⁹ Tal infiltração linfocitária se dá por sua maioria de células T, porém contém, em sua minoria, células B.¹ O infiltrado supracitado promove fibrosidade das glândulas exócrinas, resultando no ressecamento das glândulas salivares (xerostomia) e oculares (xeroftalmia), que são os principais sintomas da síndrome.¹⁰

Tendo em vista que seu aspecto clínico é muito amplo, a SS pode restringir-se apenas a uma diminuição do lacrimejamento (olho seco ou ceratoconjuntivite seca) e da saliva, ou mesmo cursar com acometimento articular, pulmonar e renal. A SS pode ser isolada, chamada SS primária, ou ocorrer simultaneamente a outra doença autoimune, principalmente lúpus e artrite reumatoide, sendo chamada SS secundária.⁶

Esta doença acomete principalmente o sexo feminino, com uma prevalência de 9 mulheres para 1 homem, e idade de estabelecimento dos sintomas em torno de 40 a 45 anos, sendo rara em crianças. A idade média de diagnóstico é 50 anos. Sua prevalência real é difícil de ser estabelecida devido à dificuldade de diagnóstico, mas estima-se que seja de 0,2% da população mundial.⁶ É importante que o paciente com suspeita de SS seja avaliado por uma equipe multidisciplinar composta de oftalmologistas, reumatologistas, otorrinolaringologistas e dentistas, dentre outros.¹¹

Fisiopatologia da síndrome

O sistema imunológico é organizado por uma complexa rede de moléculas, células e órgãos que têm por objetivo conservar a homeostase do organismo. Tal sistema é composto por duas respostas, inata (que representa a primeira linha de defesa do organismo) e a resposta específica que é constituída pelos linfócitos B e T.¹⁰

Os linfócitos B possuem uma importante finalidade: a produção de moléculas de imunoglobulinas que constituem o componente humoral específico. A partir de suas precursoras, os plasmócitos são as células mais diferenciadas para a produção de anticorpos.¹² Já os linfócitos T são subdivididos em CD4+ (helper), o qual possui a função de ativar macrófagos e estimular os linfócitos B a produzirem anticorpos, ou CD8+ (citotóxicos), que mediam funções citotóxicas contra células tumorais ou infectadas por vírus.¹

Determinados patógenos linfotrópicos, como o vírus da imunodeficiência humana, por meio de mimetismo molecular e/ou imunomodulação, podem induzir reação cruzada contra autoantígenos e funcionamento exacerbado de linfócitos B e T, causando inflamação e expressão clínica da doença.¹⁰

Na SS a hiper-reatividade das células B é expressa através da hiper-gamaglobulinemia e da presença de complexos imunes e auto anticorpos na circulação sanguínea. Os auto anticorpos podem ser específicos ou não para determinado órgão. Dentre os específicos encontrados em pacientes com SS estão anticorpos para antígenos celulares dos ductos salivares, tireoide, mucosa gástrica, eritrócitos, pâncreas, próstata e células nervosas. Já os auto anticorpos não órgãos específicos incluem o fator reumatoide (FR), anticorpo antinuclear (FAN), anti-Ro/SS-A e anti-La/SS-B, encontrados em cerca de 60% dos pacientes com SS..²

Manifestações clínicas

A SS encontra-se numa intersecção médica, pois envolve vários sistemas desde o tubo digestivo onde as manifestações orais se tornam latentes até ao sistema nervoso que, embora raramente afetado, pode também fazer parte da patologia associada a essa síndrome.⁹ No conceito atual, a SS é uma exocrinopatia crônica autoimune que afeta predominantemente as glândulas salivares e lacrimais cuja característica mais importante é a infiltração linfocitária dos parênquimas glandulares e dos órgãos podendo esta extensão agrupar esta síndrome em três rubricas fundamentais: infiltração das glândulas exócrinas, infiltração dos vários órgãos e aparecimento da Síndrome linfo-proliferativo.¹³

As manifestações clínicas correspondem a chamada “síndrome seca”, sendo as mais encontradas:⁷

- Manifestações musculoesqueléticas: mais frequentes na SS secundária, e incluem dores ósteo-articulares, fadiga e deformidades articulares.

- Manifestações respiratórias: secura da mucosa nasal, falta de ar e infecções frequentes do trato respiratório são os achados mais comuns.
- Manifestações genito-urinárias: secura e prurido vaginal, coito doloroso e dor à micção podem ocorrer. Pacientes com SS primária podem apresentar glomérulo-nefrites.
- Manifestações cutâneas: mais frequentes na SS secundária. Despigmentações, eritemas, prurido e eczemas.
- Manifestações vasculares: fenômeno de Raynaud, trombose venosa profunda e vasculites (pele, fígado e rins).
- Manifestações psiquiátricas: ansiedade, depressão e distúrbios da personalidade foram descritos com maior frequência nos pacientes com SS do que na população em geral.
- Manifestações oculares: variadas e relacionadas à diminuição da secreção lacrimal. Há fraca relação entre a intensidade dos sintomas e a gravidade das alterações encontradas na superfície ocular. As manifestações oculares são mais frequentes do que as manifestações orais na forma secundária da SS. O espectro clínico é bastante variável, sendo que os pacientes podem desde não apresentar sintomas até queixarem-se de importantes limitações nas suas atividades diárias, com piora da qualidade de vida devido à irritação ocular, sensação de corpo estranho, queimação ocular, fotofobia, “choro sem lágrimas” e turvação visual. Os sintomas costumam piorar em ambientes secos (ar condicionado, poeira, vento), durante a leitura e uso do computador.

A deficiência na produção de lágrima pode levar à hiperemia ocular, defeitos epiteliais, aumento da quantidade de muco na superfície ocular, ceratite filamentar, úlceras de córnea e perfuração ocular nos casos mais severos.⁷

Para confirmação da ceratoconjuntivite seca ou olho seco, o exame objetivo geralmente nada revela, e deve-se avaliar o grau de diminuição ou ausência da secreção lacrimal e a existência ou não de ceratoconjuntivite seca. A insuficiência lacrimal é avaliada pelo teste Schirmer I.¹⁴ Esse teste tem uma margem de erro de 16%, isto é, 1 em cada 6 indivíduos doentes é classificado como normal, e 1 em cada 6 indivíduos saudáveis é classificado como doente. Assim, se faz obrigatório o uso de outros testes, como Rosa de Bengala (corante que realça as microulcerações), teste confirmatório para ceratoconjuntivite, doseamento das proteínas lacrimais, ruptura lacrimal e imunoeletroforese das lágrimas.⁹

Especificamente, o olho seco ou ceratoconjuntivite seca é uma doença multifatorial das lágrimas e da superfície ocular que resulta em desconforto, distúrbios visuais e instabilidade do

filme lacrimal, com dano potencial à superfície ocular. É acompanhado de aumento da osmolaridade do filme lacrimal e inflamação da superfície ocular.⁵

A superfície ocular é protegida, principalmente, pela produção das lágrimas. O filme lacrimal é composto basicamente por 3 camadas: camada lipídica (mais anterior), seguida pela camada aquosa (intermediária) e pela camada mucinosa (mais profunda), que está intimamente ligada ao epitélio corneano e conjuntival. Um filme lacrimal saudável depende de uma interação sinérgica das glândulas lacrimais, pálpebras e superfície ocular, que, juntas, compõem a unidade funcional lacrimal. A disfunção de qualquer componente dessa unidade funcional lacrimal pode levar à doença do olho seco.¹⁵ A figura 1 a seguir demonstra a composição do filme lacrimal.

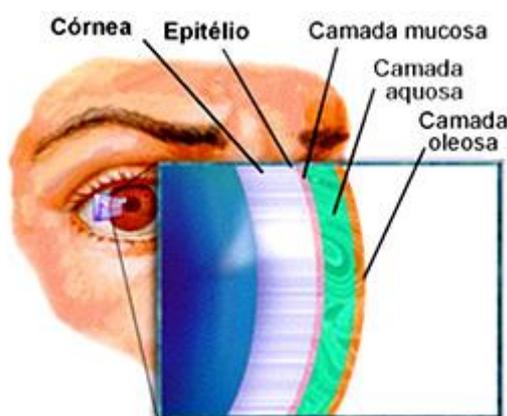


Figura 1. Composição do filme lacrimal (Fonte: <http://olhohumano.blogspot.com/>)

A síndrome do olho seco é classificada em dois grandes grupos: deficiência na produção aquosa (hipossecretória) e excesso em sua evaporação, podendo ocorrer as duas situações concomitantemente. O excesso de evaporação lacrimal é a forma mais comum de ceratoconjuntivite seca, seguido pela combinação das duas formas e, menos comumente, pela deficiência na produção aquosa. Em ambas situações ocorre um aumento na osmolaridade do filme lacrimal e inflamação da superfície ocular.¹⁵

No estado evaporativo existe adequada produção lacrimal, porém ocorre rápida evaporação da lágrima. É mais comumente causado por disfunção da glândula de Meibômio ou blefarite. Anormalidades palpebrais, deficiência de vitamina A, diminuição na frequência do piscar, uso crônico de lentes de contato e exposição a ambientes secos são outras causas que contribuem para o aumento da evaporação lacrimal.¹⁵

Na deficiência de produção aquosa há uma diminuição na produção lacrimal. Esta é subdividida em: SS, primária ou secundária; e não associada à SS. Na deficiência aquosa relacionada à SS ocorre infiltração inflamatória da glândula lacrimal levando a destruição

celular e hiposecreção lacrimal. Na forma primária, a ocorrência de olho seco (xeroftalmia) está acompanhada de boca seca (xerostomia) e presença de auto anticorpos, indicando doença autoimune. Na forma secundária, ocorre características da SS primária associadas à evidência de outra doença autoimune do tecido conectivo, como artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, poliarterite nodosa, granulomatose de Wegener, esclerose sistêmica, dermato/polimiosite, esclerose biliar primária ou doença mista do tecido conjuntivo.¹⁶

Na deficiência aquosa não relacionada à SS existe uma falha na glândula lacrimal, principalmente, relacionada à idade, podendo também ser causada por processo infiltrativo (sarcoidose, linfoma, amiloidose), obstrução do ducto lacrimal (cicatriz penfigoide, tracoma, Síndrome de Stevens-Johnson, queimadura ocular), lesões neurológicas (Síndrome de Riley-Day) ou uso de medicamentos sistêmicos.¹⁵ A figura 2 a seguir demonstra as classificações da síndrome do olho seco.



Figura 2. Classificações da síndrome do olho seco (Fonte: Fonseca, E. C.; Arruda, G. V.; Rocha, E. M. ;*Arq. Bras. Oftalmol.* **2010**, 73, 197.)

A hiperosmolaridade é a alteração na composição da lágrima que ocorre na maioria dos casos de olho seco. É referida como padrão-ouro para o diagnóstico de olho seco e reconhecida como estímulo pró-inflamatório no desenvolvimento de doenças. Resulta em diferenciação anormal e perda acelerada das células epiteliais da superfície ocular, levando a instabilidade do filme devido à ausência do glicocálice produzido por estas células, com consequente perda da camada hidrofílica na superfície corneal, e em alteração na barreira antimicrobiana. Além disso, a perda das células epiteliais deixa as terminações nervosas corneais expostas a condições ambientais, levando ao desconforto ocular crônico.¹⁰

Independentemente do estímulo inicial, portanto, ocorre um ciclo vicioso inflamatório na superfície ocular, levando à gradual disfunção das células responsáveis pela secreção ou retenção da lágrima.⁵ Outro fator atualmente reconhecido na patogênese do olho seco é o estresse oxidativo, com liberação de radicais livres e espécies reativas ao oxigênio que podem causar apoptose e necrose celular. O estresse oxidativo tem sido associado a várias condições sistêmicas, como doenças neurodegenerativas, cardiovasculares e câncer, além de atuar em doenças oculares como degeneração macular relacionada a idade.⁵

Tratamentos convencionais

Tendo em vista que, até o momento, não há cura para a SS, numerosos procedimentos terapêuticos são instituídos para aliviar, pelo menos parcialmente, os sintomas associados à diminuição ou falta das secreções de saliva e de lágrima, mas nenhum até o momento se mostrou plenamente satisfatório. A terapêutica atual consiste, em síntese, em medicamentos locais para a xerostomia e xeroftalmia, deixando o tratamento sistêmico com corticoides, imunossupressores e plasmáfereze para as formas mais graves da SS com manifestações extraglandulares e sistêmicas.¹⁷

Para tanto, o manejo terapêutico da SS deve ser feito por equipe multiprofissional, incluindo pelo menos o reumatologista, o cirurgião dentista e o oftalmologista, sendo o reumatologista o especialista de referência para o manejo da SS.³ De uma maneira geral, o tratamento tem por finalidade estimular as glândulas exócrinas (tratamento sintomático) e suspender o processo inflamatório e imunológico (tratamento etiológico) e, especificamente no contexto do olho seco, conforme os estágios da doença demonstrados na Tabela 1.¹⁸

Tabela 1. Alternativas convencionais de tratamento do olho seco (Fonte: Adaptada de Marina Viegas Moura Rezende, R. O Uso de Colírios Lubrificantes sem preservativos comparado aos lubrificantes com preservativos no tratamento do olho seco: revisão sistemática com metanálise, 2019, Vol. 53.)

Primeiro estágio	Segundo estágio	Terceiro estágio	Quarto estágio
Modificação do ambiente Higiene palpebral Lágrimas artificiais Melhoria da dieta	Colírios lubrificantes Plugs lacrimais Óculos umidificadores Antibióticos Corticóides Imunomoduladores	Secretagogos Lentes de contato terapêuticas	Corticoides de longa duração Tratamento cirúrgico de oclusão de ponto lacrimal Transplante de glândulas

Tratamentos substitutivos e de retenção utilizam da administração de colírios lubrificantes sem conservantes, pomadas e géis, muitas vezes suficientes para proporcionar alívio dos sintomas oculares e prevenir complicações corneais. Colírios hipotônicos ou isotônicos, à base de hialuronato de sódio mostraram-se eficazes no alívio dos sintomas. Os colírios de soro autólogo contêm fatores de crescimento, vitamina A e interleucinas, auxiliando na estabilização da superfície ocular. Ainda, a oclusão dos pontos lacrimais e tarsorrafia são medidas usadas para reter maior quantidade de lágrima na superfície ocular. Medidas ambientais que visam aumentar a umidade relativa do ar nos ambientes frequentados pelos portadores da SS podem ser úteis nos casos mais graves (panos úmidos, bacias com água, aquário). Higiene oral rigorosa é importante para prevenir infecções bucais.

Para estimulação da produção de lágrima e saliva, agonistas muscarínicos de uso oral como a pilocarpina e a cevimelina podem ser empregados, considerando que estes agem nos receptores muscarínicos das glândulas estimulando a secreção salivar e lacrimal com melhora objetiva e subjetiva do quadro clínico e poucos efeitos colaterais associados.¹⁹

Adicionalmente, na redução da inflamação local ocular, a administração tópica de corticosteróides reduz o processo inflamatório, estabiliza a superfície ocular, melhora sinais e sintomas oculares, mas seu uso prolongado está associado a efeitos colaterais como desenvolvimento de glaucoma e catarata. A ciclosporina-A, um imunossupressor que pode ser aplicado topicamente, é capaz de retardar a destruição da glândula lacrimal, promover apoptose dos linfócitos, suprimir apoptose das células acinares e da conjuntiva e ainda reduzir a

infiltração linfo-plasmocitária no tecido glandular. Como resultado, há aumento do lacrimejamento e alívio dos sintomas com poucos efeitos colaterais descritos. Alguns estudos demonstraram melhora nos sinais e sintomas de pacientes portadores de SS com administração tópica de andrógenos.²⁰

Para modulação da resposta imune são empregados agentes imunomoduladores que diminuem a intensidade da resposta imune, reduzem a linfo-proliferação e descrevem a produção de auto anticorpos. Dieta rica em ômeças (peixes, azeite de oliva, óleo de semente de linhaça) apresenta alguma atividade anti-inflamatória e pode melhorar a superfície ocular com algum alívio dos sintomas. A administração de baixas doses de interferon- α por via oral durante algumas semanas, melhorou o fluxo salivar de pacientes com SS, aliviando os sintomas da boca seca. O uso sistêmico de corticosteroides melhora os sinais e sintomas da doença, mas devido aos seus efeitos colaterais, ficam reservados para as manifestações extra-glandulares da SS. Hidroxicloroquina, ciclofosfamida e metotrexato são utilizados nos casos mais graves e de difícil controle⁷. A figura 3 a seguir mostra os tratamentos convencionais para a Síndrome de Sjögren.

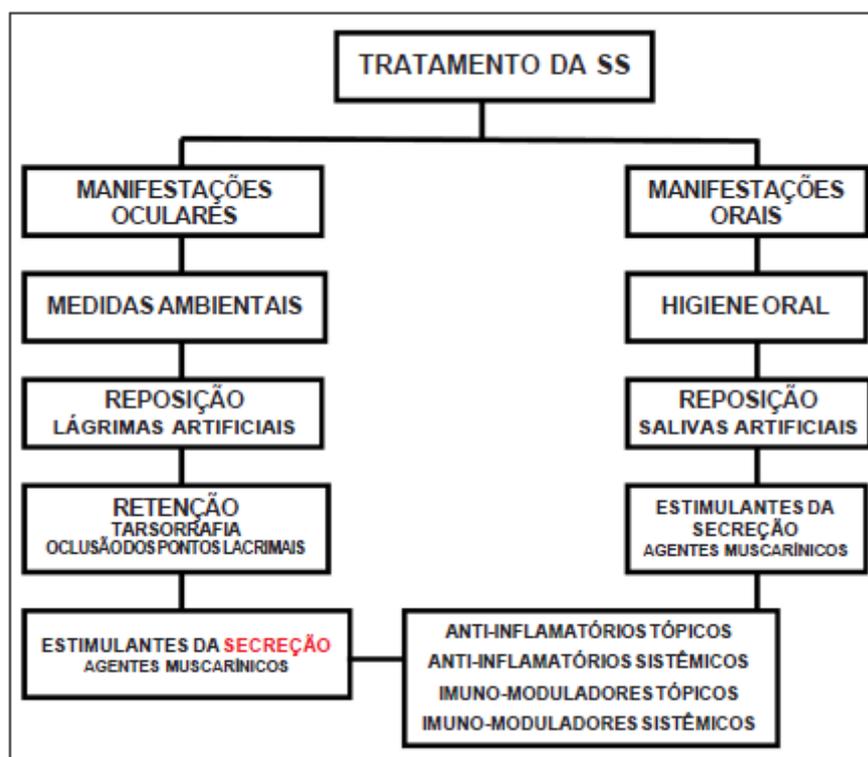


Figura 3. Tratamentos da Síndrome de Sjögren (Fonte: Felberg; Elias; Dantas, 2006)

A partir desse breve panorama terapêutico, é possível observar que há uma série de possibilidades terapêuticas disponíveis para tratar os sintomas do olho seco, e com relação ao

tratamento, os lubrificantes ou lágrimas artificiais são aprovadas para o uso sem necessidade de comprovação de eficácia clínica, de acordo com normas do *Food and Drug Administration* (FDA), órgão regulador dos Estados Unidos e que serve de modelo para outros países, incluindo países da Europa e o Brasil. Por outro lado, medicamentos com princípios ativos (por exemplo: anti-inflamatórios, vitaminas, secretagogos, etc.) requerem, para sua liberação para o comércio, comprovação de eficácia frente a um placebo, com desenho, planejamento e execução adequados e superioridade em pelo menos um sintoma e um sinal relacionados a, o olho seco.²¹

Os medicamentos de uso oftálmico administrados topicamente muitas vezes apresentam biodisponibilidade limitada devido a muitas barreiras físicas e bioquímicas, incluindo a barreira pré-córnea, o filme lacrimal, a estrutura e propriedades biofisiológicas da córnea, o volume limitado que pode ser acomodado pelo fundo de saco, o sistema de drenagem lacrimal e lacrimejamento reflexo. As camadas de tecido da córnea e conjuntiva são os fatores mais importantes que atuam para restringir a administração de medicamentos pela via ocular. Os transportadores que aumentam a viscosidade ou se ligam à superfície ocular têm sido empregados para aumentar a biodisponibilidade por esta via. Combinar o pH e a polaridade das moléculas do fármaco com as camadas de tecido permite uma maior penetração. Entrega de fármacos no segmento posterior do olho é um desafio maior e, atualmente, a via padrão é a injeção intravítrea, apesar dos riscos de endoftalmite e descolamento de retina com injeções frequentes. Os implantes intraoculares que permitem a liberação sustentada do medicamento estão em diferentes estágios de desenvolvimento. Novas abordagens terapêuticas incluem métodos para promover a entrega transescleral, dispositivos de liberação sustentada, nanotecnologia e terapia genética.¹⁹

Dado esse contexto, estima-se que haja no mundo cerca de 100 medicamentos diferentes em uso para olho seco disponíveis comercialmente. Ainda assim, tendo em vista os impactos que são gerados na qualidade de vida de pacientes com olho seco, investimentos em novos e melhores produtos são potencialmente rentáveis e indicações de mudanças futuras nas estratégias, aos quais podem ser observadas pelas inúmeras patentes depositadas na última década.⁵

A NANOTECNOLOGIA COMO INOVAÇÃO NO SETOR FARMACÊUTICO

A inovação no setor farmacêutico pode surgir a partir da modificação de uma ou mais propriedades do composto, incluindo estrutura química ou o método de síntese do princípio ativo, a forma farmacêutica, características farmacodinâmicas ou farmacocinéticas, bem como outras propriedades terapêuticas. Neste sentido, atualmente, observa-se uma tendência das indústrias farmacêuticas em empregar a nanotecnologia ao desenvolvimento de novas formulações, principalmente relacionadas às melhorias alcançadas com seu emprego na absorção e biodisponibilidade dos compostos de interesse.²²

O grande interesse no estudo desses materiais deve-se ao fato de apresentarem propriedades físico-químicas distintas dos materiais-base já conhecidos, o que permite inúmeras novas possibilidades de aplicações, entre elas nanomedicamentos ou nanocarreadores para o uso terapêutico, adjuvantes terapêuticos, sistemas de diagnóstico, entre outros produtos para a saúde.²³

A nanotecnologia é um campo científico multidisciplinar que se encontra em amplo desenvolvimento. O uso dos nanomateriais para a liberação de fármacos gerou grande impacto na indústria médica e farmacêutica, visto que oferecem a possibilidade de liberar o fármaco em alvos específicos, e fornecendo inúmeras vantagens, tais como a solubilidade aumentada e o controle de liberação e vetorização de agentes ativos, direcionando, dessa maneira, as pesquisas para o desenvolvimento de medicamentos mais sofisticados e personalizados.²²

Com isso, a nanotecnologia tem sido empregada para tratamento pela via ocular de forma a aumentar o tempo de residência do fármaco, possibilitar uma liberação controlada e uma maior biodisponibilidade através do aumento da permeação na barreira pré-corneal, auxiliando assim, no manejo do tratamento da síndrome do olho seco de forma a proporcionar uma melhor qualidade de vida aos portadores da doença.²⁴

LEVANTAMENTO BIBLIOGRÁFICO

O tipo de pesquisa realizada no presente trabalho foi a pesquisa bibliográfica e a abordagem teórica adotada baseou-se na abordagem qualitativa com cruzamento de palavras-chave como ‘nanoemulsões e olho seco’, ‘Síndrome de Sjögren e nanoemulsões’, em bases de dados como Science Direct, Scopus, PubMed, Scielo, LILACS e Google Acadêmico, dividindo

as buscas por décadas, mas especialmente nas últimas duas décadas (2000-2010 e 2010-2020), e selecionando todos os artigos que tratam do tema do cruzamento. As palavras-chave também foram buscadas em inglês, como ‘dry eye’, ‘Sjögren syndrom’, ‘nanoemulsions’, com os mesmos cruzamentos. As referências utilizadas foram artigos científicos, textos acadêmicos, livros, monografias, dissertações, teses, entrevistas e reportagens em revistas ou sites especializados, além de legislação que verse sobre o tema.

Aspectos farmacotécnicos das nanoemulsões

Composição das nanoemulsões

As nanoemulsões podem ser classicamente definidas como uma dispersão nanométrica de gotículas oleosas em uma fase aquosa externa, estabilizada por um sistema tensoativo adequado. Apresentam-se como líquidos de aspecto leitoso, reduzido diâmetro de gotícula e baixa viscosidade, possibilitando assim a sua administração na forma de gotas oculares. O fármaco veiculado encontra-se, preferencialmente, disperso no núcleo oleoso da nanoestrutura.⁸

O núcleo oleoso das nanoemulsões representa entre 2,5 e 20% da composição final das formulações. O principal critério de seleção e concentração da fase oleosa a ser empregado é determinado pela solubilidade do fármaco a ser veiculado. Óleos de origem vegetal ou semissintética, constituídos principalmente de triglicerídeos de cadeia média (TCM) e longa (TCL), têm sido extensivamente empregados.⁸ Contudo, atualmente, observa-se um interesse crescente no uso dos TCM obtidos da hidrólise do óleo de coco seguida da esterificação dos ácidos graxos livres, principalmente cáprico e caprílico, com o glicerol.²⁴ TCM são cerca de 100 vezes mais miscíveis em água do que os análogos de cadeia longa e são assim capazes de dissolver elevados teores de fármacos lipossolúveis.²⁵ Além disso, estudos de tolerância ocular aguda e crônica não evidenciaram irritação da córnea e conjuntiva de voluntários mesmo após a administração de TCM em doses elevadas por longos períodos de tempo.²⁶

Uma grande variedade de tensoativos pode ser empregada no desenvolvimento de emulsões. Entretanto apenas um número restrito é aprovado para uso em preparações oftálmicas. Reações inflamatórias, dor e irritação local podem estar associadas com o uso desses adjuvantes.²⁷

As lecitinas são tensoativos de origem natural amplamente empregados no desenvolvimento de nanoemulsões, devido principalmente à sua biocompatibilidade. Essas são misturas complexas de fosfolipídios extraídos da gema de ovo ou da soja, cujo maior

componente é a fosfatidilcolina.⁸ Devido à composição heterogênea das lecitinas, a estabilidade das nanoemulsões obtidas pode variar de maneira significativa. Assim, a combinação de lecitinas com tensoativos sintéticos (co-tensoativos), como o polissorbato 80, Miranol MHT e principalmente o poloxâmero 188, tem sido descrita na preparação de nanoemulsões.²⁸

O poloxâmero 188 é um copolímero do óxido de etileno e propileno, de natureza não iônica, extensivamente utilizado por suas propriedades de estabilização estérica de estruturas coloidais.²⁹ Nanoemulsões contendo o poloxâmero 188 apresentaram uma maior estabilidade em relação a outros tensoativos, como o polissorbato 80, frente à operação de esterilização devido provavelmente a uma maior resistência a sua desidratação durante a autoclavagem.¹²

Técnicas de preparação

O procedimento mais frequentemente empregado na preparação de nanoemulsões em escala industrial é a emulsificação clássica seguida da redução do diâmetro médio através de métodos físicos.²⁹ Esse procedimento pode ser dividido em duas fases distintas. Em uma primeira etapa, as fases aquosas e oleosa, contendo os componentes hidro e lipofílicos, respectivamente, são aquecidos separadamente (~70°C) e emulsionados através do uso de homogeneizadores de alta velocidade (como Ultraturraz[®] e Politron[®]). A emulsão primária obtida apresenta um diâmetro de gotícula submicrométrico³⁰, influenciado pelo equipamento utilizado e pelas condições operacionais. Após resfriamento, na segunda etapa, o diâmetro de gotícula é reduzido até cerca de 100 a 200 nm através da utilização de homogeneizadores de alta pressão ou microfluidizadores. A otimização das condições, como pressão e número de ciclos de homogeneização, é geralmente determinada experimentalmente para cada sistema desenvolvido e tipo de equipamento utilizado.³¹

Propriedades das nanoemulsões de uso ocular

As nanoemulsões de uso ocular apresentam-se como sistemas coloidais monodispersos com diâmetro de gotícula compreendido entre 100 e 200 nm, sendo que esta propriedade é fortemente influenciada pelas condições experimentais empregadas no procedimento de emulsificação/homogeneização³² ou emulsificação espontânea.²⁸ A avaliação da distribuição e diâmetro médio de gotícula é geralmente realizada através de espectroscopia de correlação de fótons e também por técnicas complementares de microscopia como transmissão e criofratura.³³

Além da técnica de preparação, a composição qualitativa e quantitativa da formulação exerce uma influência marcante no diâmetro médio de gotícula. A literatura apresenta estudos de otimização do diâmetro de gotícula de nanoemulsões da maioria dos fármacos oftálmicos estudados através da adição de co-tensoativos como o poloxâmero 188³², o polissorbato 80³⁴ e o Miranol MHT[®].²⁵

A caracterização do diâmetro de gotícula tem sido correntemente utilizada na investigação da estabilidade física de nanoemulsões contendo fármacos oftálmicos. Fenômenos de instabilidade de sistemas emulsionados como agregação, floculação e coalescência podem ser acompanhados através da evolução do diâmetro médio, bem como da distribuição do tamanho de gotículas.²⁴

A incorporação de alguns fármacos em nanoemulsões também pode exercer uma influência sobre o diâmetro e distribuição das gotículas. Um aumento significativo do diâmetro de gotículas e índice de dispersão de nanoemulsões previamente obtidas, após a incorporação extemporânea de pilocarpina e anfotericina B, constituídas apenas de lecitina como tensoativo, foi evidenciado, sendo atribuído a uma provável interação destes fármacos com esse tensoativo.³⁵

O potencial zeta reflete a composição da interface das nanoemulsões, seja em relação aos tensoativos formadores do filme interfacial ou em relação a presença de fármacos ou outras moléculas associadas à interface.³⁶ A sua determinação é geralmente realizada através de técnicas eletroforéticas específicas.³⁰ Um elevado valor de potencial zeta em módulo (> 30 mV) é importante para a estabilidade físico-química das emulsões uma vez que forças repulsivas tendem a evitar possíveis agregações da fase interna.³⁰

Lecitinas são misturas de vários fosfolipídios utilizadas na composição de praticamente todas as nanoemulsões de uso ocular. Lecitinas são constituídas majoritariamente de fosfatidilcolina e, em pequenas quantidades, de lipídeos ácidos que fornecem um elevado potencial zeta negativo (até cerca de -50 mV) à fase interna em pH 7,0.³⁰

Além dos tensoativos clássicos, outros componentes de potencial localização interfacial podem interferir na carga de superfície. O ácido oleico, por exemplo, tem sido proposto como um estabilizador de emulsões, devido a possibilidade de ionizar-se, conferindo um elevado potencial zeta negativo ao sistema.³⁷

No desenvolvimento de nanoemulsões de uso ocular, o glicerol, utilizado em concentrações em torno de 2,5%, é o único adjuvante descrito na literatura com a finalidade de ajuste da tonicidade das formulações.⁸

O pH das nanoemulsões é geralmente ajustado com soluções aquosas de HCl ou NaOH a valores próximos a 7,0, por razões fisiológicas, bem como para evitar a hidrólise do TCM, que gera formação de ácidos graxos livres.³⁴ O pH final das nanoemulsões deve levar em consideração a estabilidade do fármaco no veículo e a estabilidade da forma farmacêutica, bem como aspectos fisiológicos relacionados à via de administração. Nanoemulsões são física e quimicamente mais estáveis em pH de 6,5 a 8,0. Esse fato está relacionado à taxa de hidrólise dos triglicerídeos e fosfolípidos que, ao dissociarem-se, liberam ácidos graxos livres.²⁸ Os ácidos graxos livres formados reduzem o pH das formulações, sendo empregados como indicadores de estabilidade de nanoemulsões em diferentes condições de temperatura e armazenamento e frente à operação de esterilização.⁸

Apenas alguns estudos relatam a adição de conservantes na composição de nanoemulsões de uso ocular. Como um exemplo, a utilização de cloreto de benzalcônio (0,01%) em nanoemulsões contendo ciclosporina A.³⁸ Entretanto, com a potencial utilização desses sistemas em frascos multidoses, o emprego de conservantes tem especial importância. Há uma necessidade da otimização da concentração dos conservantes e combinação dos mesmos devido à potencial interação dos conservantes com a nanoestrutura coloidal, interferindo tanto nas propriedades físico-químicas das formulações quanto na eficiência do conservante.³⁹

FORMULAÇÕES EXPERIMENTAIS

De acordo com a busca realizada, foram encontrados mais de vinte artigos os quais relatavam o emprego de nanoemulsões no tratamento do olho seco em SS, sendo correlacionados com o aumento do tempo de residência na cavidade pré-corneal, penetração na córnea e biodisponibilidade. Os artigos referem-se principalmente à ciclosporina A e indometacina, e esses serão abordados em maior detalhe a seguir.

Ciclosporina A

A ciclosporina A (CsA) é um endecapeptídeo cíclico, que apresenta um potente e bem estabelecido efeito imunomodulador, sendo utilizada no tratamento tópico de doenças inflamatórias como a ceratoconjuntivite seca ou olho seco.⁴⁰ Devido à reduzida hidrossolubilidade da CsA, a sua incorporação em nanoemulsões foi descrita por *Tien e Russel*. Nanoemulsões contendo CsA foram administradas em coelhos e cães em diferentes protocolos em dose única e múltipla. A CsA penetra nos tecidos extraoculares, como córnea e conjuntiva,

em concentrações adequadas para uma imunomodulação local enquanto que a penetração nos tecidos intraoculares é reduzida e a absorção sistêmica é considerada mínima.⁸ A CsA veiculada em nanoemulsões é bem tolerada apresentando uma pequena hiperemia após aplicações repetidas (8 vezes) durante 7 dias em olhos de coelhos.⁴¹ Esses resultados promissores conduziram os autores a realizar os estudos clínicos de Fase II e III.^{42,43}

Stevenson *et al.*⁴² realizaram um estudo clínico envolvendo 162 pacientes com diagnóstico de ceratoconjuntivite seca moderada ou severa. Desse total, 129 fizeram uso de nanoemulsões contendo diferentes concentrações de CsA e 33 utilizaram somente veículo. Diferentes protocolos foram testados e as nanoemulsões contendo CsA mostraram-se seguras, bem toleradas e melhoraram significativamente os sinais oculares de ceratoconjuntivite seca. Um estudo clínico posterior, realizado com 877 pacientes comparou a eficácia e a segurança de emulsões oftálmicas contendo 0,05 e 0,1% de CsA em relação ao veículo (emulsões com ausência de CsA). Ambas as formulações melhoraram significativamente os sintomas da doença, não tendo sido relatados efeitos adversos importantes.⁴³ Foi observada uma melhora nos sintomas da ceratoconjuntivite seca até mesmo após a administração de emulsões em ausência de CsA, indicando um importante papel do veículo da formulação na eficácia do tratamento. Acredita-se que a presença do óleo de rícino na emulsão forma uma barreira sobre o filme lacrimal, reduzindo a evaporação do limitado volume lacrimal presente nos pacientes com olhos secos.²⁰

Indometacina

A indometacina é um anti-inflamatório não esteroide que inibe a síntese das prostaglandinas e apresenta conhecida eficácia na diminuição da irritação intraocular após extração de catarata e edema macular cistoide.⁴⁴ A influência de nanoemulsões, e de outros sistemas coloidais poliméricos, na sua biodisponibilidade após administração ocular tópica foi investigada por Calvo e colaboradores.^{28,45} Um aumento de cerca de 3 a 4 vezes na área sob a curva (ASC) da indometacina na córnea e humor aquoso, respectivamente, foi observado quando este fármaco foi veiculado em nanoemulsões, comparado a uma solução aquosa de indometacina na mesma concentração (Indocollyre[®]). Um aumento superior a 3,5 vezes no coeficiente de permeabilidade da indometacina veiculada em nanoemulsões foi observado em córneas de coelhos, em comparação ao Indocollyre[®]. Entretanto, o mecanismo pelo qual as nanoemulsões aumentam o transporte através da córnea não está, até o momento, completamente elucidado. O aumento da interação com os tecidos oculares e a troca de lipídeos

das partículas oleosas com o epitélio ocular são fatores considerados pelos autores no mecanismo de penetração ocular da indometacina.^{45,46}

Em um outro estudo, Klang e colaboradores avaliaram a influência da carga de superfície na penetração ocular da indometacina. Uma nanoemulsão contendo o lipídeo catiônico estearilamina promoveu uma absorção significativamente superior da indometacina no humor aquoso e na esclera/retina quando comparado à nanoemulsões na ausência deste lipídeo e de Indocollyre[®]. As interações eletrostáticas estabelecidas entre nanoemulsões catiônicas e o epitélio córneo carregado negativamente podem prolongar o tempo de permanência da emulsão conduzindo a uma maior penetração para os tecidos internos do olho.⁴⁷

Tecnologia Novasorb[®]

A tecnologia Novasorb se trata de uma tecnologia desenvolvida para ajudar a aumentar o tempo de permanência das gotas na superfície do olho, reduzindo a perda do produto devido ao piscar. Ele usa a atração eletrostática positiva que é atraída para a superfície ocular que é carregada negativamente. Assim, melhorando a bioabsorção enquanto se espalha na superfície ocular, aumentando o tempo de residência nessa superfície, permite reduzir a frequência de administração do medicamento, conforme pode ser observado na figura 4.⁴⁸

Essa estratégia explora o fato de que a córnea, as células da conjuntiva e a camada de muco do revestimento de glicosilaminoglicanos da superfície ocular é carregada negativamente a um determinado pH fisiológico. Ao aplicar uma formulação carregada positivamente é provável que ocorra uma atração eletrostática prolongando o tempo de residência da formulação na superfície ocular. Além disso, o tamanho das gotículas de óleo criam uma grande superfície de contato com a superfície ocular permitindo uma absorção aprimorada.⁴⁸ A figura 4 a seguir demonstra a interação da nanoemulsão catiônica com as células da córnea.

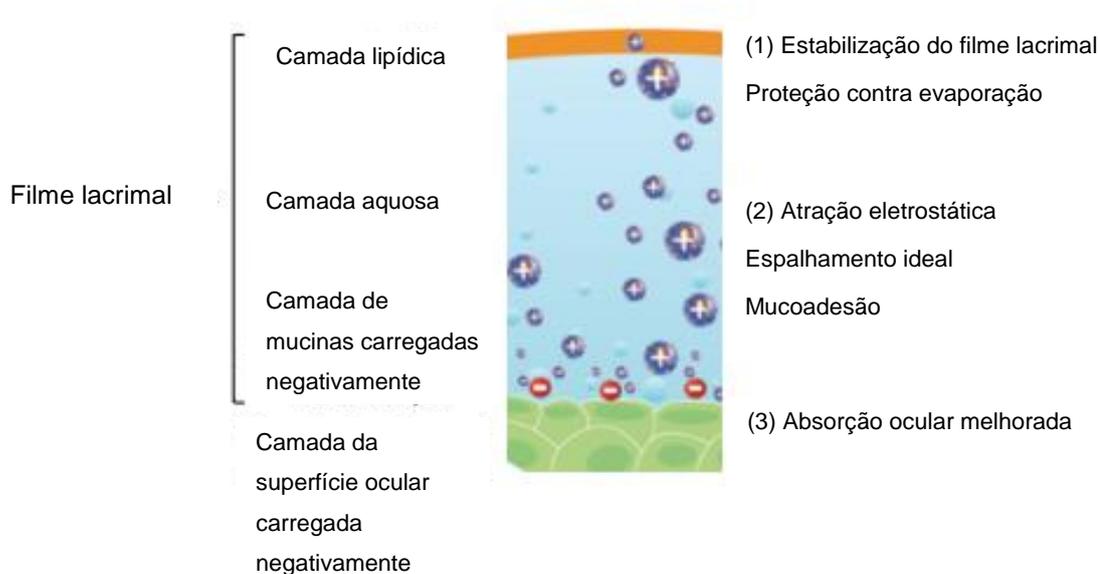


Figura 4. Nanoemulsão catiônica interagindo com células da córnea carregadas negativamente. Os efeitos da nanoemulsão catiônica são (1) doar lipídios para estabilizar o filme lacrimal, (2) interagir eletrostaticamente com mucinas e (3) melhorar a absorção ocular. (Fonte: Lallemand et al., 2012)

Essa tecnologia foi projetada para ser carregada com moléculas ativas, sendo as emulsões claramente adequadas para fármacos lipofílicos preferencialmente não ionizáveis, e esses candidatos são numerosos. Mesmo assim, a emulsão catiônica sem nenhum ingrediente ativo em si, possui propriedades benéficas. Sua composição compreende óleo, água, surfactantes e glicerol, que reduzem a evaporação das lágrimas da superfície ocular enquanto lubrifica e hidrata o olho. Em conjunto, os componentes conferem um efeito protetivo, aumentando a camada do filme lacrimal.⁴⁸

Baseado nesse princípio de ação somente da nanoemulsão, sem nenhum ingrediente ativo, Cationorm[®] é um medicamento já comercializado globalmente para alívio dos sintomas do olho seco.

A tabela 2 a seguir demonstra a composição de um veículo típico da tecnologia Novasorb.

Tabela 2. Composição de um veículo típico da tecnologia Novasorb[®] (Fonte: Lallemand et al., 2012)

	Excipientes	Função	Concentração % (p/p)
Fase oleosa	Triglicerídeos de cadeia média	Fase interna	1 a 2
	Cloreto de cetalcônio	Agente catiônico	0,005
	Tylopaxol	Surfactante	0,2

Fase aquosa	Poloxamer 188 Glicerol NaOH Água para injetáveis	Surfactante Agente osmótico Ajuste de pH Fase externa	0,01 1,5 a 2,5 Até pH 6-7 qsp 100
--------------------	-----------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------	--------------------------------------------

O desenvolvimento dessa tecnologia abrangeu vários estágios, entre eles o desenvolvimento de uma nanoemulsão com um agente catiônico com uma fase oleosa e uma fase de surfactantes em conformidade com farmacopeias internacionais (Farmacopeias dos EUA e da UE). O objetivo era fornecer uma nanoemulsão catiônica estável e estéril carregado com um ingrediente ativo.⁴⁸

Estes ingredientes ativos representam um desafio para a formulação de produtos farmacêuticos devido às limitações de solubilidade aquosa. As formas para aplicação ocular tópica de fármacos lipofílicos incluem soluções oleosas, soluções micelares, loções, pomadas e suspensões. A administração ocular de tal dosagem não são apenas desconfortáveis para o paciente, mas também de eficácia limitada. Para tanto, nanoemulsões atraem a maior parte da atenção uma vez que parecem ter o potencial de maior eficácia sobre as formulações existentes. A tabela 3 a seguir mostra os resultados das especificações finais para nanoemulsões catiônicas.

Tabela 3. Especificações finais das nanoemulsões. (Fonte: Lallemand et al., 2012)

Especificações	Valores
Aspecto	Branco leitoso a translúcido
pH	5 – 5,7
Osmolaridade	180 a 300 mOsm/kg
Potencial zeta	+20 a +40 mV
Tamanho médio da gota de óleo	150 a 300nm
Viscosidade	1,1 m ² //s
Tensão superficial	41 mN/m

Atualmete um produto com essa tecnologia já se encontra no mercado enquanto que outros dois estão em testes clínicos de fase III, sendo eles, respectivamente: Cationorm[®], Cyclok[®] e Vekacia[®] todos para tratamento do olho seco (Tabela 4). Cationorm[®] é um medicamento que atua sem um ingrediente ativo, mas sim pelas características da própria nanoemulsão que proporcionam uma redução na evaporação das lágrimas enquanto hidrata e lubrifica o olho. Cyclok[®] e Vekacia[®] são emulsões catiônicas de ciclosporina A carregada positivamente que, eletrostaticamente, adere à camada epitelial do olho que é carregada

negativamente. A ciclosporina A, como mencionado anteriormente, é um fármaco imunomodulador que atua na redução da inflamação ocular associada à síndrome do olho seco por aumento ou restauração de secreção da glândula lacrimal. É administrado topicamente na concentração de 1 mg/mL uma vez ao dia.⁴⁸

Tabela 4. Principais produtos baseado na tecnologia Novasorb[®] em fase de comercialização ou em fase de estudo clínico. (Fonte: Lallemand et al., 2012)

Produto	Ingrediente ativo	Indicação	Status
Cationorm[®]	Nanoemulsão	Olho seco	Já no mercado
Cyclokát[®]	0,1% ciclosporina-A	Olho seco	Testes de fase III
Vekacia[®]	0,1% ciclosporina-A	Ceratoconjuntivite primaveril	Testes de fase III

CONCLUSÕES

A nanotecnologia é uma derivação recente da ciência dos materiais e vem sendo mais extensivamente estudada e regulamentada, principalmente, nas duas últimas décadas. No tratamento tópico do olho seco, uma das principais manifestações clínicas de pacientes com SS, o emprego da nanotecnologia apresenta inúmeras vantagens, sendo as principais a maior biodisponibilidade do princípio ativo e seu maior tempo de permanência no local da ação. Essa melhoria faz com que o paciente tenha uma melhor adesão ao tratamento e uma significativa melhora na sua qualidade de vida. Em vista disto, apesar de ser ainda uma terapia com custo elevado, é uma alternativa muito promissora.

Dentre os sistemas nanoestruturados, muitos estudos citam a eficiência de nanoemulsões mesmo sem nenhum ingrediente ativo, pois sua composição compreendendo óleo, água, surfactantes e glicerol, reduzem a evaporação das lágrimas da superfície ocular enquanto lubrifica e hidrata o olho. Contudo, os medicamentos oftálmicos a base de nanoemulsões já disponíveis no mercado são poucos, apesar de apresentarem ótimos resultados para tratar a síndrome do olho seco em pacientes com SS. Neste sentido, necessitam de uma maior atenção da área de pesquisa e desenvolvimentos de novos produtos, pois poucas alternativas foram exploradas até o momento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Barcellos, K. S. A.; Coelho Andrade, L. E. ;*Rev. Bras. Reumatol.* **2005**, *45*, 215.
2. Gomes, R. S.; Brandalise, R.; Alba, G. P.; Flato, U. A.; Júnior, J. E. de M. ;*Rev. da Soc. Bras. Clínica Médica* **2010**, *8*, 254.
3. Valim, V.; Trevisani, V. F. M.; Pasoto, S. G.; Serrano, E. V.; Ribeiro, S. L. E.; de Alencar Fidelix, T. S.; Vilela, V. S.; do Prado, L. L.; Tanure, L. A.; Libório-Kimura, T. N.; de Brito Filho, O. H.; de Barros, L. A. P.; Miyamoto, S. T.; Lourenço, S. V.; Santos, M. C. L. F. S.; Vieira, L. A.; Adán, C. B. D.; Bernardo, W. M. ;*Rev. Bras. Reumatol.* **2015**, *55*, 446.
4. Martins, N. ;*Univ. Católica Port. Inst. Ciência da Saúde* **2014**.
5. Fonseca, E. C.; Arruda, G. V.; Rocha, E. M. ;*Arq. Bras. Oftalmol.* **2010**, *73*, 197.
6. Liquidato, B. M.; Bussoloti Filho, I.; Camargo, A. C. K.; Soler, R. de C. ;*Rev Bras Otorrinolaringol* **2002**, *68*, 363.
7. Felberg, S.; Elias, P.; Dantas, C. ;*Arq Bras Oftalmol.* **2006**, *69*, 959.
8. Fronza, T.; Campos, A.; Teixeira, H. ;*Acta Farm. Bonaer.* **2004**, *23*, 558.
9. Freitas, T. M. C.; Medeiros, A. M. C.; Oliveira, P. T.; Lima, K. C. ;*Rev. Bras. Otorrinolaringol.* **2004**, *70*, 283.
10. Souza, B. M.; Martini, E. Instalação Da Síndrome De Sjögren (Ss) A Partir Do Vírus Linfotrópico Humano De Células T Do Tipo I. *Cad. Saúde e Desenvolv.* **2019**, *5*.
11. Vivino, F.; Bunya, V. Y.; Massaro-Giordano, G.; Johr, C. R.; Giattino, S. L.; Schorpion, A.; Shafer, B.; Peck, A.; Sivils, K.; Rasmussen, A.; Chiorini, J. A.; He, J.; Ambrus, J. L. ;*Clin. Immunol.* **2019**, *203*, 81.
12. Park, C. H.; Kim, M. K.; Kim, E. C.; Kim, J. Y.; Kim, T.-I.; Kim, H. K.; Song, J. S.; Yoon, K.-C.; Lee, D. H.; Lee, H. K.; Chung, T.-Y.; Choi, C. Y.; Kim, H. S. ;*Korean J. Ophthalmol.* **2019**, *33*, 343.
13. Downie, L. E.; Hom, M. M.; Berdy, G. J.; El-Harazi, S.; Verachtert, A.; Tan, J.; Liu, H.; Carlisle-Wilcox, C.; Simmons, P.; Vehige, J. ;*Ocul. Surf.* **2020**, *18*, 148.
14. Pinschmidt, W. N. Evaluation of the Schirmer Tear Test **1970**.
15. Bernardi, F. R.; Brock, C. M. *Dry Eye : Diagnosis and Management*; 2016.
16. Ambrus, J. L. ;*Clin. Immunol.* **2017**, *182*, 1.
17. Brito, Alvimira, Figueirinhas João, Ramos Madalena, Soares Ana Luísa, Neves Lídia, Lobo Judite, S. e F. L. ;*Acta Med. Port.* **1994**, 565.
18. Zhang, W.; Wang, Y.; Lee, B. T. K.; Liu, C.; Wei, G.; Lu, W. ;*Nanotechnology* **2014**, *25*.
19. Awwad, S.; Mohamed Ahmed, A. H. A.; Sharma, G.; Heng, J. S.; Khaw, P. T.; Brocchini, S.; Lockwood, A. ;*Br. J. Pharmacol.* **2017**, *174*, 4205.
20. Lallemand, F.; Felt-Baeyens, O.; Besseghir, K.; Behar-Cohen, F.; Gurny, R. ;*Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2003**, *56*, 307.

21. Kang, M. J.; Kim, Y. H.; Chou, M.; Hwang, J.; Cheon, E. J.; Lee, H. J.; Chung, S. H. ;*Ocul. Immunol. Inflamm.* **2020**, *28*, 370.
22. Giuriatti, T.; Richartz, F.; Luiz, E.; Moreira, G. ;*Cad. Prospecção – Salvador* **2019**, *13*, 225.
23. Veloso Caixeta, A.; Binsfeld, P. C. ;*Pontífica Univ. Católica Goiás Programa Pós-Graduação Em Vigilância Sanitária* **2013**, 18.
24. Vandamme, T. F. ;*Prog. Retin. Eye Res.* **2002**, *21*, 15.
25. Muchtar, S.; Benita, S. ;*Colloids Surfaces A Physicochem. Eng. Asp.* **1994**, *91*, 181.
26. Traul, K. A.; Driedger, A.; Ingle, D. L.; Nakhasi, D. ;*Food Chem. Toxicol.* **2000**, *38*, 79.
27. Naveh, N.; Weissman, C.; Muchtar, S.; Benita, S.; Mechoulam, R. ;*Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* **2000**, 238, 334.
28. Calvo, P.; Alonso, M. J.; Vila-Jato, J. L.; Robinson, J. R. ;*J. Pharm. Pharmacol.* **1996**, *48*, 1147.
29. Naveh, N.; Muchtar, S.; Benita, S. ;*J. Ocul. Pharmacol.* **1994**, *10*, 509.
30. S. Benita, M. Y. L. ;*J. Pharm. Sci.* **1993**, 82.
31. Teixeira, H.; Martini, E.; Silveira, A. M. da; Dubernet, C. ;*Cad. Farmácia da UFRGS* **2002**, *18*, 89.
32. Klang, S. H.; Baszkin, A.; Benita, S. ;*Int. J. Pharm.* **1996**, *132*, 33.
33. Jurišić Dukovski, B.; Juretić, M.; Bračko, D.; Randjelović, D.; Savić, S.; Crespo Moral, M.; Diebold, Y.; Filipović-Grčić, J.; Pepić, I.; Lovrić, J. ;*Int. J. Pharm.* **2020**, 576, 118979.
34. Divya Dewangan, P. K. S. ;*J. Innov. trends Pharm. Sci.* **2001**, *2*, 59.
35. Cohen, T.; Sauvageon-Martre, H.; Brossard, D.; D'Hermies, F.; Bardin, C.; Chast, F.; Chaumeil, J. C. ;*Int. J. Pharm.* **1996**, *137*, 249.
36. Schaffazick, S. R.; Guterres, S. S.; De Lucca Freitas, L.; Pohlmann, A. R. ;*Quim. Nova* **2003**, *26*, 726.
37. Sznitowska, M.; Janicki, S.; Zurowska-Pryczkowska, K.; Mackiewicz, J. ;*J. Microencapsul.* **2001**, *18*, 173.
38. Kadam, R. N.; Shendge, R. S.; Pande, V. V. ;*Brazilian J. Pharm. Sci.* **2015**, *51*, 255.
39. Sznitowska, M.; Janicki, S.; Dabrowska, E. A.; Gajewska, M. ;*Eur. J. Pharm. Sci.* **2002**, *15*, 489.
40. Bang, S. P.; Yeon, C. Y.; Adhikari, N.; Neupane, S.; Kim, H.; Lee, D. C.; Son, M. J.; Lee, H. G.; Kim, J. Y.; Jun, J. H. ;*PLoS One* **2019**, *14*, 1.
41. Tien, W. L.; Russel, P. E. E. **1995**.
42. Stevenson, D.; Tauber, J.; Reis, B. L. ;*Ophthalmology* **2000**, *107*, 967.
43. Sall, K.; Stevenson, O. D.; Mundorf, T. K.; Reis, B. L. ;*Ophthalmology* **2000**, *107*, 631.

44. Miyake, K.; Sugiyama, S.; Norimatsu, I.; Ozawa, T. ;*Albr. von Graefes Arch. für Klin. und Exp. Ophthalmol.* **1978**, *209*, 83.
45. Calvo, P.; Vila-Jato, J. L.; Alonso, M. J. ;*J. Pharm. Sci.* **1996**, *85*, 530.
46. Muchtar, S.; Abdulrazik, M.; Frucht-Pery, J.; Benita, S. ;*J. Control. Release* **1997**, *44*, 55.
47. Zhang, W.; Wang, Y.; Lee, B. T. K.; Liu, C.; Wei, G.; Lu, W. ;*Nanotechnology* **2014**, *25*.
48. Lallemand, F.; Daull, P.; Benita, S.; Buggage, R.; Garrigue, J. **2012**, *2012*.

ANEXO A

Normas de formatação Segundo a Revista Química Nova

GERAL

Serão considerados para publicação na Revista Química Nova manuscritos em Português, Inglês e Espanhol, que cubram as áreas tradicionais da Química bem como artigos sobre Ensino de Química, História da Química, Política Científica, etc, além de artigos de áreas afins, desde que tenham acentuado conteúdo químico. Os trabalhos devem se encaixar dentro de uma das modalidades abaixo:

Artigos Originais: refere-se a trabalhos inéditos de pesquisa. Devem seguir a forma usual de apresentação, contendo as seções *Introdução, Parte Experimental, Resultados e Discussão, Conclusão e Referências*, de acordo com as peculiaridades de cada trabalho. Deverão ter no máximo 25 páginas, incluindo figuras, tabelas, esquemas e outros elementos.

Artigos sobre Educação: trabalhos de pesquisas relacionadas ao ensino de graduação em Química e divulgação de experiências inovadoras no ensino de graduação e pós-graduação. Deverão ter no máximo 25 páginas, incluindo figuras, tabelas, esquemas, e outros elementos.

Notas Técnicas: trabalhos de comunicação de métodos, técnicas, aparelhagens ou acessórios desenvolvidos no laboratório de origem do autor do manuscrito, desde que apresentem acentuado conteúdo químico. Devem seguir a forma usual de apresentação, contendo as seções *Introdução, Parte Experimental, Resultados e Discussão, Conclusão e Referências*, de acordo com as peculiaridades de cada trabalho. Deverão ter no máximo 25 páginas, incluindo figuras, tabelas, esquemas, etc.

Assuntos Gerais: abordagem de assuntos de interesse geral dos químicos, tais como política científica, programas de graduação e pós-graduação, história da química, etc. Deverão ter no máximo 40 páginas, incluindo figuras, tabelas, esquemas e outros elementos.

Artigos de Revisão: destinados à apresentação do progresso em uma área específica de Química, com o objetivo de dar uma visão crítica do estado da arte do ponto de vista do especialista altamente qualificado e experiente. Deverão ter no máximo 40 páginas, incluindo figuras, tabelas, esquemas e outros elementos.

Para submeter um artigo de Revisão, é imprescindível que o autor tenha publicações que comprovem a sua experiência e qualificação na referida área. Antes do envio do manuscrito, o autor deverá submeter à editoria, para quimicanova@sbq.org.br, um resumo da revisão pretendida, acompanhado de uma carta explicativa da pertinência do trabalho e lista de publicações do autor na área em que pretende publicar. O material será analisado pelos Editores e, uma vez aprovado, será solicitado ao autor o envio do manuscrito completo, dentro das normas de QN, e só então será dado início ao processo de avaliação pelos assessores. O aceite da submissão não garante a publicação do manuscrito, que passará pelo processo formal de avaliação equivalente ao das outras modalidades.

ANTES DA SUBMISSÃO

Direitos autorais

Ao submeter um manuscrito à revista Química Nova, assume-se que ele não foi publicado previamente, que não está sob processo de avaliação por outra entidade e que não será publicado simultaneamente em outro veículo de divulgação, no mesmo formato, sem a permissão por escrito dos Editores. Além disso, subentende-se que o autor responsável pela submissão tem o

consentimento de todos os outros autores. Os autores também concordam que os direitos autorais do manuscrito serão transferidos para a Sociedade Brasileira de Química (SBQ), caso o manuscrito seja aceito para publicação. Manuscritos aceitos e ilustrações se tornarão propriedades da SBQ.

Organização do manuscrito

Os manuscritos deverão apresentar clareza e concisão. A seção *Introdução* deverá identificar de forma clara e breve, utilizando-se de referências relevantes, a natureza do problema sob investigação e o conhecimento prévio a respeito dele. Revisões extensas da literatura não serão aceitas.

A seção *Parte Experimental* pode preceder ou vir após a seção *Resultados e Discussão*, mas devem ser necessariamente separadas. A seção *Conclusões*, que resumirá brevemente as principais conclusões do trabalho, deverá ser disposta logo após a seção *Resultados e Discussão*.

A parte experimental do manuscrito deve descrever os experimentos de maneira suficientemente detalhada para que outros pesquisadores possam reproduzi-los. O grau de pureza dos materiais utilizados deve ser fornecido, bem como todas as quantidades utilizadas. A descrição de procedimentos já estabelecidos não é necessária. A instrumentação utilizada só deve ser descrita caso não seja padrão. Deve-se referir a instrumentos disponíveis comercialmente a partir de suas marcas e modelos.

Todos os compostos novos devem ser completamente caracterizados, incluindo dados espectroscópicos e análises elementares. Espectros de massas de alta resolução poderão substituir análises elementares caso sejam acompanhados de provas inquestionáveis da pureza da amostra (pontos de fusão, cópias dos espectros RMN, etc.). Para compostos sintetizados em formas enantiomericamente puras ou enantiomericamente enriquecidas, sua rotação específica deverá ser fornecida. Nos casos em que o excesso enantiomérico for determinado por técnicas cromatográficas e/ou espectroscópicas, as cópias dos cromatogramas e/ou espectros devem ser incluídas no Material Suplementar (ver seção *Material Suplementar*).

Muitas publicações de Química Teórica e/ou Computacional utilizam rotinas baseadas em métodos bem documentados, sejam semi-empíricos ou *ab initio*. Neste caso é suficiente citar a variante utilizada, referindo-se a publicações importantes nas quais os métodos foram desenvolvidos, e o programa de computador utilizado, indicando brevemente as modificações realizadas pelo autor.

É de responsabilidade dos autores a obtenção de permissões para reprodução de gráficos e imagens retiradas de outros periódicos. Essas permissões para reprodução devem ser enviadas no momento da submissão, juntamente com os outros arquivos do manuscrito. A reprodução deve também ser informada nas respectivas legendas.

Os Editores poderão solicitar a revisão do idioma do manuscrito em qualquer etapa do processo de avaliação do manuscrito. Neste caso, os autores deverão apresentar um certificado de revisão por empresa/profissional especializado, que deve ser submetido pela plataforma ScholarOne no momento da submissão da versão revisada do manuscrito.

Preparo dos manuscritos

Geral

Deve-se utilizar a fonte Times New Roman, tamanho de 12 pt e cor preta. O espaçamento entre linhas deve ser de 1,5x. As páginas devem ser numeradas consecutivamente, no canto inferior direito. As linhas e os títulos e subtítulos das seções não devem ser enumerados. Os títulos das seções devem ser escritos em negrito e caixa alta, os subtítulos apenas em negrito e os subsubtítulos apenas em itálico.

O Material Suplementar deve ser o último elemento do manuscrito, e deve conter informações relevantes e complementares àquelas já apresentadas no manuscrito (ver seção Material Suplementar).

Detalhes

A primeira página deverá conter o *graphical abstract* (ver seção *Graphical Abstract*), título do trabalho, em negrito e caixa alta, nome dos autores em negrito e endereço. Se o endereço onde o trabalho foi conduzido é diferente do endereço atual de qualquer um dos autores, uma nota de rodapé indicando a posição atual pode ser incluída. Havendo autores com diferentes endereços, estes deverão ser listados em sequência e indicados utilizando-se letras sequenciais.

Um exemplo:

José A. Benício^a, Maria C. Cavalcante^b e Joao D. de Almeida^{a,*}

^aDepartamento de Química, Universidade Estadual de Maringá, 87020-900 Maringá - PR, Brasil

^bDepartamento de Química Fundamental, Instituto de Química, Universidade de São Paulo, 05508-000 São Paulo - SP, Brasil

*e-mail: jalmeida@dq.uem.br

Como mostra o exemplo, o autor para correspondência deverá ser indicado com asterisco (*) e seu e-mail colocado logo abaixo dos endereços. A menor unidade do endereço deve ser o departamento. Em seguida devem ser indicados a faculdade/instituto, a universidade, o CEP, a cidade, o estado e o país. Laboratórios, programas de pós-graduação e cursos não devem ser inclusos no endereço. A segunda página deverá conter o título e o resumo do trabalho, ambos em inglês, com no máximo 200 (duzentas) palavras, e a indicação de 3 a 5 palavras-chave (keywords), também em inglês. O texto deve se iniciar a partir da terceira página do manuscrito. Ao longo do texto, o autor deve se atentar às seguintes regras:

- Palavras em língua estrangeira (inglês, francês, latim, etc.) deverão ser escritas em itálico.

- Nomes científicos de espécies devem ser escritos em itálico, com a primeira letra do nome em caixa alta.

Alguns exemplos:

... os experimentos foram realizados *in situ*;
A bactéria *Escherichia coli*...

O tratamento dos dados foi realizado a partir do *software* Origin;

- Todas as unidades devem ser separadas dos valores por um espaço simples (inclusive o grau Celsius). A mesma regra é válida para o caso de unidades em sequência.

Alguns exemplos:

10 °C;

15 mg L⁻¹ (evitar mg/L);

10 m s⁻² (evitar m/s²);

Atenção: Toda a nomenclatura utilizada deverá ser consistente, clara e de acordo com as regras estabelecidas por entidades apropriadas, como IUPAC, *International Union of Biochemistry, Abstracts Service, Nomenclature Committee of the American Chemical Society*, entre outras. Símbolos e unidades deverão seguir as recomendações da IUPAC. Os autores devem evitar o uso de unidades que não fazem parte do SI.

Normas para elementos gráficos e tabelas

Gráficos e Figuras: textos, nomes dos eixos e quaisquer outros elementos textuais que acompanham os elementos gráficos devem ser consistentes ao longo de todo o trabalho em relação à fonte, ao tamanho da fonte, ao espaçamento e à cor. Para elementos gerados por computador, deve-se evitar planos de fundo ou sombreado.

Fórmulas estruturais e equações químicas: todas as estruturas químicas ou equações devem ser escritas utilizando a mesma fonte ao longo do manuscrito.

Equações: as equações devem ser escritas utilizando-se um editor de equações (MathType, Equation, entre outros) e devem ser numeradas sequencialmente ao longo do manuscrito.

Fotografias: As fotografias devem apresentar contraste e não devem ser montagens. Caso haja necessidade de uma escala, ela deve ser desenhada sobre a figura e não abaixo. Não serão aceitas fotografias de equipamentos comerciais.

Tabelas: as tabelas devem ser formatadas de modo a fornecer informações diretas ao leitor. Sombreados e negritos devem ser evitados. Qualquer informação extra deve vir abaixo da tabela, na forma de nota de rodapé, utilizando-se as letras a, b, c e assim por diante.

Graphical abstract (em inglês): O *graphical abstract* deve resumir o conteúdo do trabalho de forma concisa e dedicada a capturar a atenção de um público amplo. O autor deve apresentar uma figura nova, usando como parâmetro uma estrutura chave, uma reação, uma equação, um conceito, um gráfico, um teorema, entre outras possibilidades. Recomenda-se que seja de caráter artístico e possua cores diversas. Não serão aceitas fotos de equipamentos comerciais.

Atenção: a imagem deve possuir alta resolução (em formato .tiff, .jpg ou qualquer outro de ampla utilização que possa ser editado) e tamanho de 4 cm de altura por 8 cm de largura [**os elementos textuais devem ser legíveis nessas dimensões**]. Junto com o *graphical abstract*, o autor deverá enviar um texto explicativo em inglês (em arquivo .txt, .rtf ou .doc) de, no máximo, 3 linhas.

Normas para citações e lista de referências

Os elementos gráficos e as tabelas devem ser numeradas e citadas no texto, utilizando-se a primeira letra em caixa alta. Não se deve abreviar as citações.

Alguns exemplos:

... como pode ser verificado na Tabela 1.

A Figura 3 mostra o sistema utilizado...

(*Tab. 1, Fig. 1 e quaisquer outras abreviações dos títulos dos elementos não devem ser utilizadas*)

As citações de referências devem ser feitas de forma consecutiva, na forma numérica sobrescrita (sem parênteses ou colchetes), sempre após a pontuação, quando houver. Citações de duas ou mais referências devem ser separadas por vírgulas. Citações de três ou mais referências consecutivas devem ser agrupadas, utilizando-se o hífen (-). Não utilizar espaços entre as citações ou entre a citação e o caractere sobre o qual está posicionada.

A Química Nova não publica notas de rodapé. Quaisquer notas do autor devem ser incluídas na lista de referências e, no texto, devem seguir o mesmo padrão das citações, mantendo inclusive a sequência numérica.

Alguns exemplos:

Os resultados obtidos estão de acordo com a literatura.^{3,7,8}

Existe extensa literatura a respeito do sistema utilizado,⁹⁻¹² bem como das propriedades dos materiais empregados.¹³

salicilato de sódio,¹⁻³

Nishide *et al.*,⁴

... pela redução do ácido crômico,^{4-8,12}

(Três ou mais referências consecutivas devem ser citadas utilizando-se o hífen)

Na seção Referências, as abreviações dos títulos de periódicos devem estar de acordo com as definidas no Chemical Abstracts Service Source Index (ver <http://cassi.cas.org>). Caso o periódico não esteja listado no CASSI, o título deve ser escrito por extenso.

As normas para o ano, o volume e as páginas seguem abaixo para diversos tipos de literaturas. A pontuação, os espaçamentos, os negritos e os itálicos devem ser verificados com atenção. Manuscritos com referências fora das normas da revista serão reenviados ao autor até que os erros sejam verificados e corrigidos.

1. Varma, R. S.; Singh, A. P.; *J. Indian Chem. Soc.* **1990**, *67*, 518.

2. No caso especial da revista citada não ser de fácil acesso, é recomendado citar o seu número de Chemical Abstract, como segue:

Provstyanoi, M. V.; Logachev, E. V.; Kochergin, P. M.; Beilis, Y. I.; *Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved.; Khim. Khim. Tekhnol.* **1976**, *19*, 708. (CA 85:78051s).

3. Caso o trabalho tenha dois, mas não a referência completa, citar DOI da seguinte maneira: Vidotti, M.; Silva, M. R.; Salvador, R. P.; de Torresi, S. I. C.; Dall'Antonia, L. H.; *Electrochimica Acta* (2007), doi:10.1016/j.electacta.2007.11.029.

4. É recomendado o uso de referências compostas na medida do possível, em lugar de uma lista de referências individuais. O estilo das referências compostas é o seguinte: Varela, H.; Torresi, R. M.; *J. Electrochem. Soc.* **2000**, *147*, 665; Lemos, T. L. G.; Andrade, C. H. S.; Guimaraes, A. M.; Wolter-Filho, W.; Braz-Filho, R.; *J. Braz. Chem. Soc.* **1996**, *7*, 123; Angelo, A. C. D.; de Souza, A.; Morgon, N. H.; Sambrano, J. R.; *Quim. Nova* **2001**, *24*, 473.

Patentes:

Devem ser identificadas da seguinte forma (na medida do possível o número do Chemical Abstracts deve ser informado entre parênteses).

5. Hashiba, I.; Ando, Y.; Kawakami, I.; Sakota, R.; Nagano, K.; Mori, T.; *Jpn. Kokai Tokkyo Koho* 79 73,771 **1979**.(CA 91:P193174v)

6. Kadin, S.B.; *US pat.* 4,730,004 **1988**. (CA 110:P23729y)

7. Eberlin, M. N.; Mendes, M. A.; Sparrapan, R.; Kotiaho, T.; *Br PI* 9.604.468-3, **1999**.

Livros:

com *editor(es):*

8. Regitz, M. Em *Multiple Bonds and Low Coordination in Phosphorus Chemistry*; Regitz, M.; Scherer, O. J., eds.; Georg Thieme Verlag: Stuttgart, 1990, cap. 2.

sem *editor(es):*

9. Cotton, F. A.; Wilkinson, G.; *Advanced Inorganic Chemistry*, 5th ed., Wiley: New York, 1988.

Programas de computação (Softwares):

10. Sheldrick, G. M.; *SHELXL-93; Program for Crystal Structure Refinement*; Universidade de Göttingen, Alemanha, 1993.

Teses:

11. Velandia, J. R.; *Tese de Doutorado*, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Brasil, 1997.

Material apresentado em Congressos:

12. Ferreira, A. B; Brito, S. L.; *Resumos da 20a Reuniao Anual da Sociedade Brasileira de Química*, Poços de Caldas, Brasil, 1998.

Páginas Internet:

<http://www.s bq.org.br/jbcs>, acessada em Junho 2001.

Material não publicado:

Para material aceito para publicação: Magalhaes, U. H.; *J. Braz. Chem. Soc.*, no prelo. Para material submetido mas ainda não aceito: Magalhaes, U. H.; *J. Braz. Chem. Soc.*, submetido. Para trabalho não publicado ou comunicação pessoal: Magalhaes, U. H.; trabalho não publicado ou Magalhaes, U. H., comunicação pessoal. Resultados não publicados só poderão ser citados com a permissão explícita das pessoas envolvidas na sua obtenção.

Manuscritos contendo RMN, IV, espectros de massas, etc.

Sempre que um composto é sintetizado ou identificado (novo ou conhecido previamente), é obrigatório o envio de todos os dados espectrais (dados e espectros) como Material Suplementar (ver seção Material Suplementar) no momento da submissão do manuscrito.

Material Suplementar

Esta modalidade foi criada para que o texto principal seja objetivo e contenha o número estritamente necessário de Figuras e Tabelas.

O conteúdo do Material Suplementar (MS) deverá ser colocado no final do trabalho, após a seção REFERENCIAS. Quando houver MS, deve ser criada uma seção MATERIAL SUPLEMENTAR, logo após a seção CONCLUSAO, com a descrição de seu conteúdo. O texto deve também indicar o acesso livre ao MS a partir do website da revista Química Nova (<http://quimicanova.s bq.org.br/>).

Elementos gráficos e Tabelas do Material Suplementar devem ser numeradas sequencialmente, com a letra S após a numeração. Ex: Figura 1S, Tabela 4S, etc.

Apesar de complementar a informação do manuscrito, o MS deve ser um documento completo. Caso sejam usadas referências, elas devem ser listadas ao final do próprio MS e numeradas na forma 1S, 2S, ...

Os Editores poderão solicitar aos autores, em qualquer fase da tramitação, a separação de Material Suplementar.

DURANTE A SUBMISSAO

A QN oferece aos autores apenas submissão on line.

Todos os autores devem ter seus nomes introduzidos na plataforma, portanto, durante a submissão, preencha os campos necessários informando o endereço de e-mails dos coautores.

Na plataforma ScholarOne-QN é necessário fazer o *upload*, SEPARADAMENTE, dos seguintes materiais:

1. *Main document* (full.doc), incluindo todas as figuras, tabelas e respectivas legendas, as quais devem ser inseridas após a primeira citação. Esse arquivo deve ser feito utilizando, necessariamente, o modelo disponível para *download*. No caso do manuscrito conter Material Suplementar, esse deve ser adicionado no final do *main document*.
2. Todos os arquivos originais de figuras, incluindo o *graphical abstract*, em jpg, tiff, opj, xls, cdx, etc. Por exemplo, se o manuscrito contiver 6 figuras, é necessário fazer o upload dos 6 arquivos originais (opj, xls, tiff, etc.) e também o *main document* com as figuras inclusas.

Observação:

- No caso da figura ser um arquivo de imagem, esse precisa ter alta resolução (mínimo de 300 dpi);
- Por favor, não envie as figuras inseridas num arquivo .doc, envie todos os arquivos originais (opj, xls, tiff, etc.). Isso irá acelerar a avaliação de seu manuscrito e o processo de publicação, no caso de o manuscrito ser aceito.

Atenção: apesar de a versão online da revista ser colorida, as impressões são feitas em preto e branco (exceto pelos *graphical abstracts*). Ao produzir as figuras, os autores devem ter em mente que estas serão convertidas no momento da impressão, evitando assim possível perda de informações baseadas unicamente nas cores.

3. Um único arquivo .doc ou .docx contendo todas as tabelas;
4. Arquivos originais das figuras do Material Suplementar.

A Editoria de QN reserva-se o direito de efetuar, quando necessário, pequenas alterações nos manuscritos, de modo a adequá-los às normas da revista ou tornar seu estilo mais claro, respeitando, naturalmente, o conteúdo do trabalho. Qualquer que seja a natureza do manuscrito submetido, ele deve ser original em nível de metodologia, informação, interpretação ou crítica. A qualificação do trabalho poderá ser atestada por consultor(es) ad hoc, indicados pela Editoria.